

réalités

n° 239

OPHTALMOLOGIQUES

Le dossier :

Acronymes en ophtalmologie
et toxicité rétinienne
des nouveaux médicaments

RFM – SHE – FIPED
NRTI – PAMM – PEVAC
COATS – EMAP – MEK

Les données en vie réelle dans la DMLA néovasculaire :
où en sommes-nous en 2017 ?

Génétique et DMLA :
que dire, que faire en cabinet de ville ?



www.realites-ophtalmologiques.com

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

MARQUER LE DÉPART GARDER LE CONTRÔLE

DMLA

OMD

OVR

NVCm

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

 **EYLEA®**
(aflibercept 40 mg/ml, solution injectable)

DMLA Indiqué en 1^{ère} intention dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. ^(1,2)
Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.

OMD Indiqué en 1^{ère} intention dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. ^(1,3) *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

OVR Indiqué en 1^{ère} intention dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). ^(1,4,5) Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écarter les formes ischémiques qui ne sont pas des indications des anti-VEGF. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est recommandé de la surveiller. ^(4,5) *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

NVCm Indiqué en 1^{ère} intention dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique. ^(1,6)
Il n'existe pas de données chez les patients ayant une forme extrafovéolaire. Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.

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



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

1. Résumé des caractéristiques du produit EYLEA®. 2. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 3 avril 2013. 3. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 18 mars 2015. 4. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 11 juin 2014. 5. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 6 janvier 2016. 6. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 20 juillet 2016.

23991-0616 - Visa n° 16/09/68795701/PM/002
- L.FR.MKT.09.2016.2031 - Bayer HealthCare
SAS - SAS au capital de 47 857 291,14 € - RCS
Lille Métropole 706 580 149.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

COMITÉ DE RÉDACTION

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr T. Desmettre, Dr D. Gatinel

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr T. Amzallag

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

J. Laurain, M. Meissel, A. Le Fur

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

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

IMPRIMERIE

Impression: bialec
23, allée des Grands-Pâquis
54180 Heillecourt
Commission paritaire: 0121 T 81115
ISSN: 1242 - 0018
Dépôt légal: 1^{er} trimestre 2017

Sommaire

Février 2017

n° 239

BRÈVES

6 DMLA: l'OCT-angio remplace-t-il l'angiographie à la fluorescéine ?

Atrophie géographique et altérations de la choriocapillaire

T. Desmettre

LE DOSSIER

Acronymes en ophtalmologie et toxicité rétinienne des nouveaux médicaments

9 Éditorial S.-Y. Cohen

11 Quid de l'EMAP ? I. Meunier, C. Hamel, S. Defoort-Dhellemmes, B. Puech

15 Quid du FIPED ? É. Bousquet

19 Quid du PEVAC ? N. Levéziel

22 Quid du syndrome de Coats plus ? V. Krivosic

26 Quid du SHE ? M. Srour, S.-Y. Cohen, É. H. Souied

30 Quid de la PAMM ? S.-Y. Cohen, S. Nghiem-Bufferet, A. Gaudric

33 Quid de la RFM ? (Rétinopathie Froissée de Martinique) A. Jean-Charles, H. Merle, S.-Y. Cohen, I. Meunier

36 Que sait-on de la toxicité rétinienne des inhibiteurs des MEK ? E. Bruyere, É. H. Souied

40 Que sait-on de la toxicité rétinienne des NRTI ? O. Zambrowski

42 Que sait-on de la toxicité rétinienne des taxanes ? S. Nghiem-Bufferet, A. Giocanti-Aurégan

ACTUALITÉS

45 Actualités dans le glaucome Compte rendu rédigé par É. Millara

REVUES GÉNÉRALES

48 Les données en vie réelle dans la DMLA néovasculaire: où en sommes-nous en 2017 ? M. Strehlo

53 Génétique et DMLA: que dire, que faire en cabinet de ville ? J. Zerbib

Un bulletin d'abonnement est en page 55.

Un encart Corona est routé avec ce numéro.

Image de couverture:
© Subbotina Anna/shutterstock.com



Brèves

DMLA : l'OCT-angio remplace-t-il l'angiographie à la fluorescéine ?

LIANG MC, DE CARLO TE, BAUMAL CR *et al.* Correlation of spectral domain optical coherence tomography angiography and clinical activity in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2016;36:2265-2273.

L'OCT-angio peut être considéré comme une technique d'imagerie non invasive qui permet de visualiser le flux des néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Il est rapidement apparu que l'OCT-angio n'est pas une "angiographie sans injection" comme voudraient la vendre les commerciaux de certains fabricants de matériel. De la même manière, l'OCT-angio ne remplace pas l'angiographie à la fluorescéine parce que les images de flux qui sont observées apportent des informations relativement différentes de celles de l'angiographie à la fluorescéine [1]. Par ailleurs, même si la technique d'examen est en plein essor, l'interprétation des images reste difficile en raison de son caractère novateur et de la persistance d'artefacts encore nombreux [2]. Si actuellement on réalise moins d'angiographies à la fluorescéine, c'est surtout depuis l'amélioration de la résolution de l'OCT-B avec le passage au *spectral domain* au début des années 2010 et aussi parce que depuis la disponibilité des anti-VEGF, les informations apportées en OCT-B (sur les conséquences des néovaisseaux choroïdiens par exemple), sont devenues plus pertinentes pour les décisions thérapeutiques que la visualisation du lacis néovasculaire avec diffusion qui est apportée par l'angiographie à la fluorescéine.

Les auteurs de cette étude réalisée à Boston au *New England Eye Center* ont cherché à évaluer la proportion des patients chez lesquels l'OCT-angio permettait de montrer les néovaisseaux de la DMLA. Ils cherchaient aussi à évaluer si l'aspect des néovaisseaux en OCT-angio pouvait être corrélé avec l'activité néovasculaire. Cette "activité néovasculaire" est définie par une série de critères comprenant la présence d'un lacis en angiographie à la fluorescéine, d'une hémorragie au fond d'œil, de la présence de signe exsudatifs en OCT-B (décollement séreux rétinien, œdème, matériel exsudatif hyper réfléchissant...).

Dans cette étude rétrospective, réalisée à partir des dossiers de 45 patients, l'OCT-angio a objectivé des néovaisseaux choroïdiens sur 28 yeux (62,2 %) tandis que pour 17 yeux (37,8 %) les néovaisseaux n'étaient pas mis en évidence. Les néovaisseaux choroïdiens ont été classés comme bien définis (ou circonscrits) pour 12 yeux (42,8 %) et mal définis pour 16 yeux (57,2 %).

Pour 22 yeux, les néovaisseaux objectivés en OCT-angio étaient cliniquement actifs, alors que pour 6 yeux les néovaisseaux détectables en OCT-angio étaient dépourvus d'activité néovasculaire.

Enfin, sur les 17 yeux pour lesquels les néovaisseaux n'étaient pas repérables sur l'OCT-angio, 14 étaient dépourvus d'activité mais 3 étaient cliniquement actifs (**fig.1**). Au plan statistique, le repérage des néovaisseaux en OCT-angio était corrélé avec l'activité néovasculaire et l'absence de néovaisseaux détectable en OCT-angio était corrélée à l'inactivité ($P < 0,0001$).

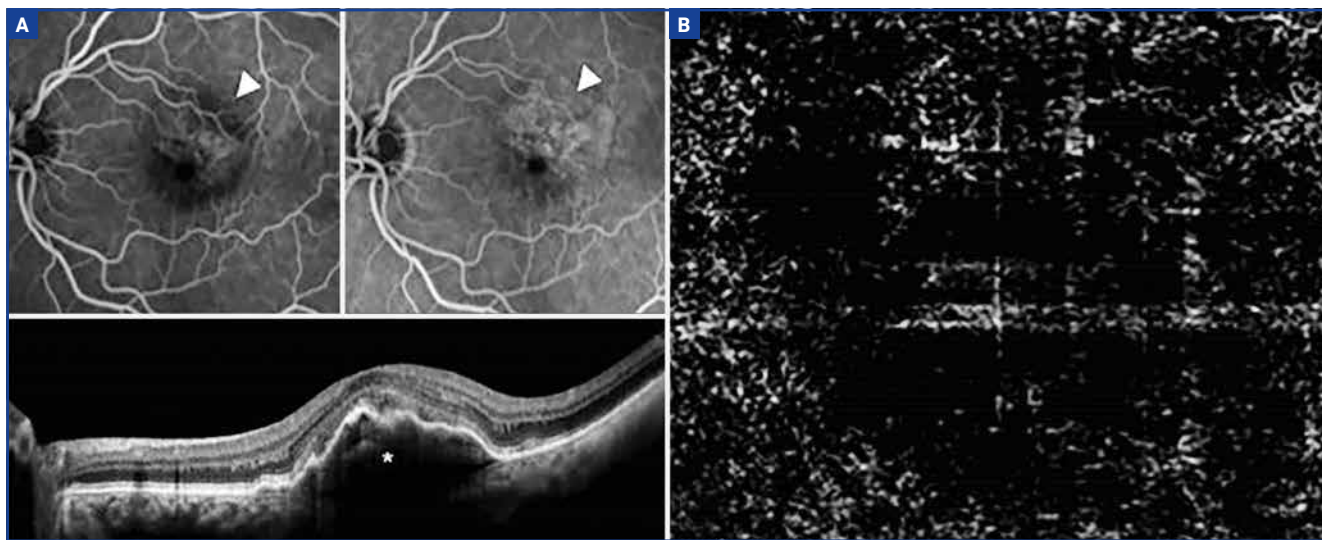


Fig. 1 : Faux négatif en OCT-angio **A :** En haut, l'angiographie à la fluorescéine montre une diffusion aux temps tardifs ; en bas l'OCT-B montre un soulèvement irrégulier de l'épithélium pigmentaire associé à une exsudation sous rétinienne. **B :** En revanche, à droite en OCT-angio, les auteurs ne parviennent pas à repérer les néovaisseaux (d'après Liang MC, *Retina*, 2016;36:2265-2273).

Les auteurs concluent que la présence ou l'absence de néovaisseaux en OCT-angio était bien corrélée à leur activité néovasculaire mais que l'aspect morphologique des néovaisseaux (circonscrits ou non) n'était pas corrélé à l'activité clinique.

On retiendra que dans cette étude, pourtant réalisée avec la dernière version du logiciel de l'Avanti de Optovue permettant de s'affranchir des images de projection, que les néovaisseaux choroïdiens actifs n'ont été identifiés en OCT-angio que dans moins de 2/3 des cas. La plupart de ces cas de faux négatifs correspondaient à des néovaisseaux dépourvus d'activité néovasculaire. Au plan statistique, le repérage des néovaisseaux en OCT-angio était cependant corrélé avec l'activité néovasculaire de ces néovaisseaux.

Une autre problématique est celle des néovaisseaux non actifs découverts en OCT-angio alors qu'ils ne sont pas repérés sur les autres examens [3]. Il ne s'agit pas réellement de faux négatifs mais ces cas posent bien sur un problème thérapeutique et de rythme de surveillance.

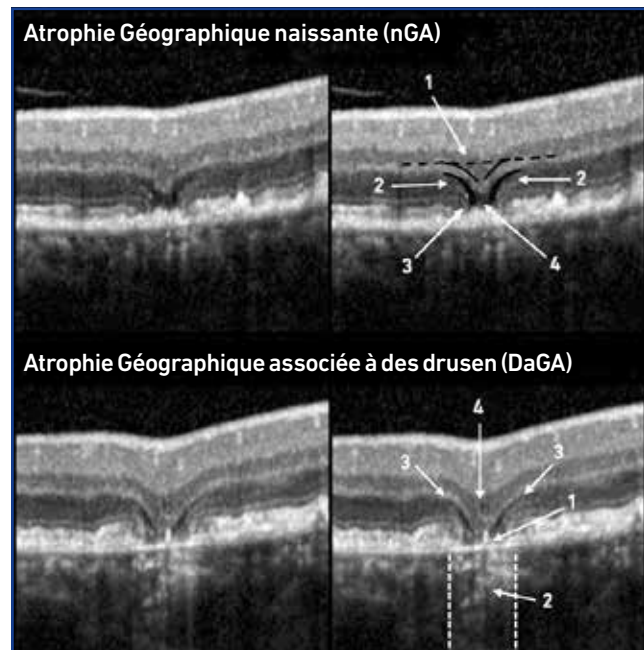
BIBLIOGRAPHIE

1. SPAIDE RF, KLANCNIK JM JR, COONEY MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:45-50.
2. ZHENG F, ROISMAN L, SCHAAAL KB *et al*. Artifactual Flow Signals Within Drusen Detected by OCT Angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2016;47:517-522.
3. NEHEMY MB, BROCCHI DN, VELOSO CE. Optical Coherence Tomography Angiography Imaging of Quiescent Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2015;46:1056-1057.

Atrophie géographique et altérations de la choriocapillaire

MOULT EM, WAHEED NK, NOVAIS EA *et al*. Swept-source optical coherence tomography angiography reveals choriocapillaris alterations in eyes with nascent geographic atrophy and drusen-associated geographic atrophy. *Retina*, 2016;36, Suppl 1:S2-S11.

L'atrophie géographique est caractérisée par une altération des photorécepteurs, de l'épithélium pigmentaire (EP) et de la couche choriocapillaire (CC). Cette couche choriocapillaire est constituée d'un réseau capillaire en monocouche responsable de la vascularisation de la membrane de Bruch, de l'épithélium pigmentaire et de la rétine externe de la région fovéale. De nombreux auteurs ont tenté de déterminer si le processus d'atrophie était initié au niveau des photorécepteurs, de l'EP ou de la choriocapillaire mais actuellement, le



Présence de l'un de ces éléments :

1. Affaissement de la couche plexiforme externe
2. Zone hyporéfléctive en "V" bordant la plexiforme externe

Éléments souvent associés :

3. Interruption de la zone ellipsoïde
4. Interruption de la limitante externe

Présence de ces deux éléments :

1. Interruption de la zone ellipsoïde et de la ligne de l'EP
2. Zone de visibilité des structures rétroépithéliales

Éléments souvent associés :

3. Zone hyporéfléctive en "V" bordant la plexiforme externe
4. Affaissement de la plexiforme externe et résorption de drusen

Fig. 1 : Caractéristiques de l'atrophie géographique dite "naissante" (nAG) et "associée à des drusen" (DaGA) définies suivant l'aspect en OCT-B. L'atrophie naissante est définie par un affaissement des couches nucléaires internes et de la plexiforme externe avec/ou présence d'une bande hyporéfléctive en "V". Les éléments souvent associés comportent une rupture de la zone ellipsoïde traduisant la perte de photorécepteurs et une interruption de la limitante externe. L'atrophie associée à des drusen est caractérisée par une atrophie de l'EP qui se traduit par la visibilité des structures rétro-épithéliales (effet fenêtre), une rupture de la zone ellipsoïde. On observe souvent une bande hyporéfléctive en "V", un affaissement de la plexiforme externe et une résorption des drusen (d'après Wu Z. *et al*. IOVS, 2015;56:1546-1552).

Brèves

débat reste encore ouvert [1-4]. Comme l'ont montré certains, la nomenclature de l'atrophie géographique reste encore peu précise [5] même si des éléments de consensus ont récemment été apportés par le groupe CAM [6]. Une équipe australienne a récemment apporté quelques définitions concernant les formes les plus précoces de l'atrophie géographique [7] (**fig. 1**). Ces deux formes "atrophie géographique naissante" (nGA) et "atrophie géographique associée aux drusen" (DaGA) peuvent être observées lors des premiers stades de la maculopathie liée à l'âge (MLA).

Comme habituellement, les classifications et définitions sont très dépendantes des moyens d'imagerie qui sont à la disposition des auteurs et l'équipe de Wu a pu baser ses définitions sur l'analyse de coupes d'OCT-B en *spectral domain* à 840 nm. La difficulté à analyser la couche choriocapillaire sous l'EP explique que ces définitions ne comportent pas d'élément concernant la CC.

Le développement encore progressif d'OCT *swept source* utilisant un rayonnement positionné un peu plus loin dans l'infrarouge (1050 nm) permet de mieux explorer les structures rétro-épithéliales. Cette technique, couplée à l'OCT-angio et à l'OCT en face permet logiquement d'analyser la choriocapillaire.

Dans cette étude réalisée entre le *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) et l'équipe de Boston, les auteurs ont utilisé un prototype d'OCT *swept source* pour analyser la CC sur 6 yeux de 7 patients, à la recherche d'altérations de la choriocapillaire en regard de zones d'atrophie géographique naissante (nGA : 7 zones) et de zones d'atrophie géographique associées à des drusen (DaGA : 3 zones).

Ils montrent la présence d'altérations focales de la choriocapillaire dans tous les cas. Ces altérations étaient repérées en OCT-B et en OCT en face. En OCT-angio, les auteurs montrent aussi des altérations du flux dans la choriocapillaire. Ces altérations apparaissent à la fois diffuses dans l'aire maculaire et focalisées en regard des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire.

Cette étude est finalement la première à analyser en OCT les altérations du flux de la choriocapillaire chez des patients présentant des formes précoces de l'atrophie géographique. Elle présente encore un aspect un peu théorique mais l'essor de la technologie *swept source* [8] et de l'OCT-angio permettront très probablement de développer cette imagerie pour des applications cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

- McLEOD DS, GREBE R, BHUTTO I *et al.* Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009;50:4982-4991.
- MULLINS RE, JOHNSON MN, FAIDLEY EA *et al.* Choriocapillaris vascular dropout related to density of drusen in human eyes with early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:1606-1612.
- BHUTTO I, LUTTY G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med*, 2012;33:295-317.
- BIESEMEIER A, TAUBITZ T, JULIEN S *et al.* Choriocapillaris breakdown precedes retinal degeneration in age-related macular degeneration. *Neurobiol Aging*, 2014;35:2562-2573.
- SCHMITZ-VALCKENBERG S, SADDA S, STAURENGHI G *et al.* CAM (Classification of Atrophy Meeting)-Group. Geographic Atrophy: semantic considerations and literature review. *Retina*, 2016;36:2250-2264.
- HOLZ FG, SADDA SR, STAURENGHI G *et al.* Imaging Protocols in Clinical Studies in Advanced Age-Related Macular Degeneration: Recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. *Ophthalmology*. 2017 Jan 18. [Epub ahead of print]
- WU Z, LUU CD, AYTON LN *et al.* Fundus autofluorescence characteristics of nascent geographic atrophy in age-related macular degeneration FAF of nascent geographic atrophy in AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:1546-1552
- CHOI W, POTSAID B, JAYARAMAN V *et al.* Phase-sensitive swept source optical coherence tomography imaging of the human retina with a vertical cavity surface-emitting laser light source. *Opt Lett*, 2013;38:338-340.

T. DESMETTRE

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

■ Le dossier – Acronymes en ophtalmologie et toxicité rétinienne des nouveaux médicaments

Éditorial



S.-Y. COHEN

CIL, PARIS,
Université Paris-Est, CRÉTEIL.

Ce numéro thématique de *Réalités Ophtalmologiques* vient à la suite d'une session spéciale de la 15^e édition du Congrès DMLA en pratique, qui a eu lieu le 16 septembre 2016. Il nous a semblé utile de mettre par écrit cette session, beaucoup de participants ayant trouvé les présentations trop rapides pour être vraiment mémorisées.

Au cours de cette session, nous avons fait le point sur de nouvelles appellations devenues relativement courantes chez les rétinologues, mais encore peu connues des ophtalmologistes plus généralistes. De tous temps, les médecins ont aimé les termes techniques et il suffit de relire les pièces de Molière pour s'en souvenir. Certes, le latin a disparu, mais le jargon médical persiste. C'est ainsi que je vous laisse découvrir dans ce numéro les EMAP, PEVAC, SRHE, FIPED et autres PAMM. Nous aborderons également une affection rare d'origine génétique décrite récemment chez des patients originaires de Martinique, la rétinopathie froissée de Martinique.

Parallèlement, il nous a semblé important d'insister sur le fait que de nouveaux médicaments, en particulier employés couramment en cancérologie, pouvaient s'accompagner de toxicités rétinienne spécifiques. Ainsi, la probabilité d'observer des décollements séreux rétinien, lorsque sont prescrits des inhibiteurs de MEK est d'environ 70 % dans la littérature. Au final, plus d'un patient sur deux, traité par ces médicaments pour des mélanomes cutanés sévères, présentera des zones de soulèvement rétinien. Il faut donc les connaître et ne pas les confondre avec d'autres maladies. Nous aborderons donc différentes toxicités, celle des inhibiteurs de MEK mais également celle des NRTI qui sont de nouveaux antiviraux et nous traiterons également la possible toxicité des taxanes.

Nous espérons que ce numéro thématique contribuera ainsi à la diffusion de la connaissance de la rétine médicale dans ces évolutions récentes.



Indication remboursée :
TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA SÈCHESSE OCULAIRE
 avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en 3^e intention après échec
 des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

Systane®
ULTRA
 Flacon 10 mL



Systane®
ULTRA UD
 Unidoses (0,7 mL), boîte de 30



DYNAMIQUE PAR NATURE

Systane® Ultra et Ultra UD, la science du confort

*United States Patent. Asgharian. Patient No.: US 6,403,609 B1. Date of Patent: Jun. 11, 2002

SYSTANE® ULTRA et SYSTANE® ULTRA UD Gouttes oculaires lubrifiantes sont indiqués dans le traitement de l'œil sec pour le soulagement temporaire des brûlures et des irritations dues à la sécheresse oculaire. **SYSTANE® ULTRA** peut être aussi utilisé pour hydrater les lentilles de contact en silicone hydrogel et les lentilles de contact souples traditionnelles (hydrophiles) en cas d'irritation légère, de gêne oculaire et de vision floue. **SYSTANE® ULTRA UD** est sans conservateur. Veuillez lire attentivement les instructions figurant dans la notice et sur l'étiquetage.

Conditions de prise en charge : Indication remboursée : Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Modalités de prescription : Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. Flacon de 10 ml : Prise en charge LPPR : 10,35 €, Prix limite de vente : 13,05 €. Boîte de 30 unidades : Prise en charge LPPR : 4,60 €. Dispositifs médicaux de classe IIb (Systane® Ultra) et de classe IIa (Systane® Ultra UD) - Organisme notifié : 0123 TÜV SÜD - Fabricant : Alcon Laboratories, Inc. Gamme Alcon Pharmaceuticals

Alcon A Novartis
 Division

■ Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

Quid de l'EMAP ?

RÉSUMÉ : L'EMAP ou *Extensive macular atrophy with pseudodrusen* est une dystrophie rétinienne sévère de cause indéterminée, mais dont la sémiologie et la séquence évolutive sont caractéristiques. Cette entité bilatérale symétrique débute vers l'âge de 50 ans par des difficultés de conduite de nuit et une héméralopie. En seulement trois à cinq ans, l'atrophie maculaire à grand axe vertical détruit l'ensemble du pôle postérieur, conduisant à un effondrement de l'acuité visuelle et à de faibles capacités de rééducation basse vision. Cette maculopathie reste rare, et se distingue de la DMLA atrophique par sa précocité et son extrême sévérité.



**I. MEUNIER¹, C. HAMEL¹,
S. DEFOORT-DHELLEMMES²,
B. PUECH²**

¹CNDR Maladies rares, Affections sensorielles génétiques, CHU Gui de Chauiac, MONTPELLIER,

²Service d'exploration de la vision et neuro-ophtalmologie, Hôpital Robert Salengro, CHU de LILLE.

■ Critères diagnostiques

L'héméralopie et l'arrêt de la conduite de nuit sont les premiers signes rapportés par les patients. Ils mentionnent ensuite un scotome central et une baisse d'acuité visuelle des deux yeux, rapidement évolutive avec une perte de la fonction de lecture en deux à cinq ans. Les patients gardent une capacité à se déplacer dans un environnement qu'ils connaissent (intérieur de la maison).

Au fond d'œil, l'atrophie maculaire est bilatérale et symétrique, à grand axe vertical, associée à des pseudodrusen diffus, étendus au-delà des arcades à l'ensemble de la moyenne périphérie (*fig. 1*).

Les pseudodrusen dans l'EMAP ne prédominent pas le long des arcades temporales supérieures et ne sont pas associés aux autres drusen de la DMLA.

Ce tapis dense de pseudodrusen dans l'EMAP pourrait induire le défaut de fonctionnement des bâtonnets expliquant l'héméralopie, signe inaugural de la maladie.

Des lésions pavimenteuses notées en extrême périphérie, bien qu'inconstantes, sont le troisième signe de l'EMAP.

■ Imagerie en autofluorescence et OCT spectral

En autofluorescence, l'atrophie est sombre (dark atrophy) sans épargne fovéolaire. Les limites de la plage atrophique sont nettes et polycycliques avec un discret et fin liseré hyperautofluorescent. Autour et à distance de l'atrophie, l'autofluorescence rétinienne peut reproduire un fin granité ou piqueté hyperautofluorescent (*fig. 2*).

En OCT spectral, les pseudodrusen sont donc localisés en regard de l'épithélium pigmentaire et non sous ce dernier comme pour les drusen classiques de la DMLA (*fig. 1*). Ces pseudodrusen sont diffus, rarement en dômes (*fig. 1*). En regard de l'atrophie, la choroïde est amincie.

■ Explorations fonctionnelles

1. Le champ visuel

Un scotome central absolu, symétrique et étendu est noté aux deux yeux avec une préservation des isoptères périphériques.

Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

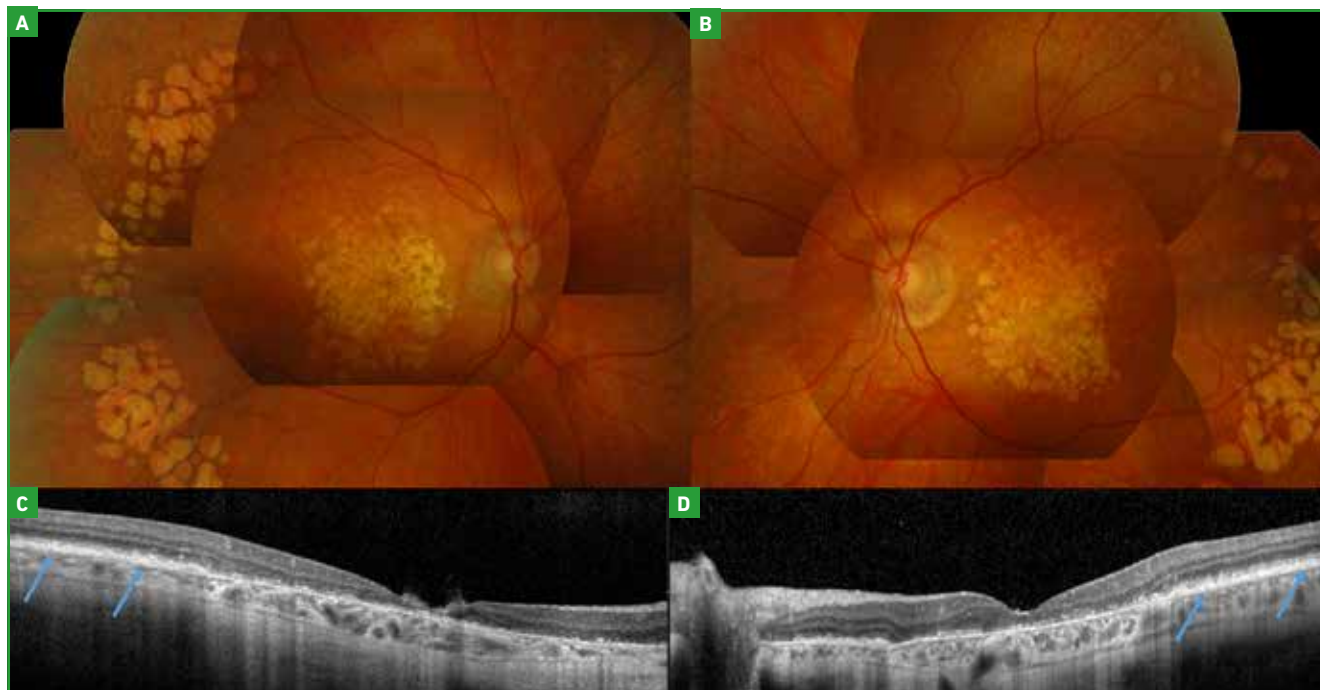


Fig. 1 : Patient âgé de 56 ans avec une acuité visuelle limitée à 1/20° aux deux yeux. Une héméralopie était apparue dès l'âge de 51 ans et le patient ne peut plus lire depuis deux ans. Clichés couleur (**A** et **B**) : Noter l'atrophie maculaire à grand axe vertical symétrique et étendue aux deux yeux. Les pseudodrusen sont constants dans cette entité. Ils ne sont pas préférentiellement notés à la partie supérieure du pôle postérieur mais diffus et étendus atteignant toute la moyenne périphérie. Les lésions pavimenteuses en extrême périphérie sont également évocatrices mais inconstantes. Coupes OCT de la macula œil droit (**C**) et œil gauche (**D**) : Les dépôts sont localisés en regard de l'épithélium pigmentaire (flèches bleues) et non pas sous ce dernier contrairement aux autres drusen de la DMLA.

2. L'ERG grand champ

Une diminution modérée à sévère des réponses issues des bâtonnets est fréquente (**fig. 3**) en accord avec la notion d'héméralopie. De plus, une nette augmentation de ces mêmes réponses est retrouvée pour un temps d'adaptation prolongé à l'obscurité (120 minutes au lieu de 20 minutes). Elle suggère qu'il s'agit d'un dysfonctionnement et non d'une perte des bâtonnets.

Les réponses issues des cônes sont modérément diminuées, rappelons que l'atrophie maculaire est ici très étendue par opposition aux lésions de la DMLA atrophique (**tableau I**).

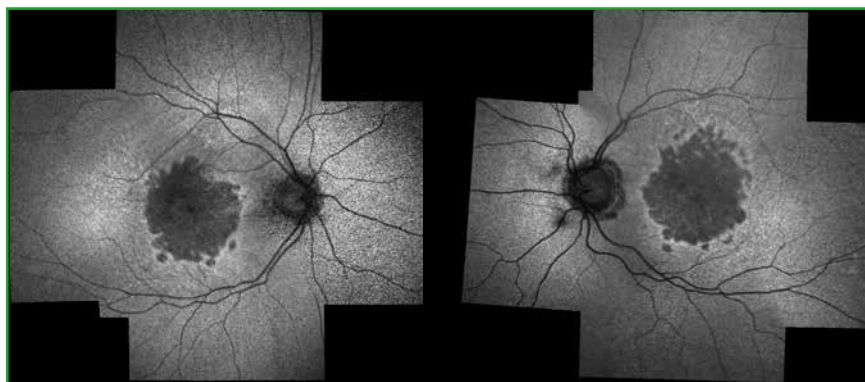


Fig. 2 : Clichés en autofluorescence d'un patient EMAP. L'atrophie est large, totalement sombre et la fovéola n'est pas épargnée. Autour et à distance de l'atrophie, l'autofluorescence de la rétine est hétérogène avec un aspect de fin granité ou piqueté.

Les facteurs de risque de l'EMAP

Un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national a été conduit

sur trois ans dans le but de comparer les données épidémiologiques de 115 patients EMAP et de 345 contrôles appariés pour l'âge, le sexe et le lieu de résidence. Ce travail a permis de noter une nette prédominance féminine (70 femmes *versus* 45 hommes), des signes d'inflammation modérée

(augmentation de la vitesse de sédimentation, hyperéosinophilie et lymphocytose), une activation anormale de la voie du complément avec une diminution du CH50 et une augmentation du C3 sérique. Il n'a pas été retrouvé de facteurs de risque cardiovasculaires dans l'EMAP, ce qui l'oppose à la DMLA

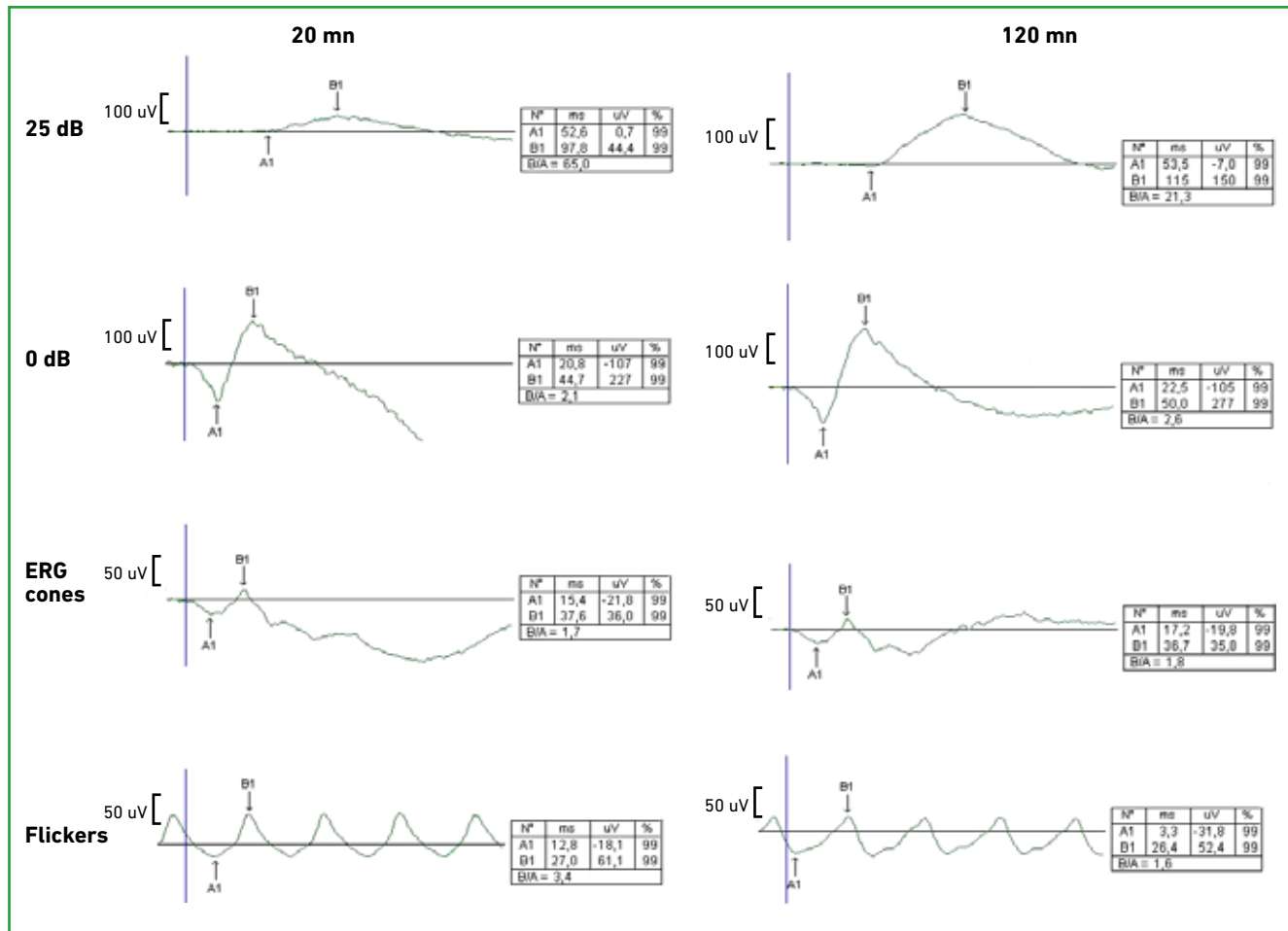


Fig. 3 : Données ERG d'une patiente EMAP. Les réponses issues des bâtonnets sont diminuées après une adaptation à l'obscurité de 20 minutes. L'amplitude de la réponse à 25 dB est multipliée par trois après une adaptation à l'obscurité très prolongée (120 minutes). Ces résultats traduisent un dysfonctionnement des bâtonnets et non une perte cellulaire.

	EMAP	DTGA	DMLA
Âge de début	50-55 ans	Après 65-70 ans parfois avant 60 ans mais terrain cardio-vasculaire sévère la fréquence augmente avec l'âge	Formes compliquées après 65-70 ans la fréquence augmente avec l'âge
Héméralopie	Inaugurale et fréquente	Non Mais difficultés ou lenteur d'adaptation	Non Mais difficultés ou lenteur d'adaptation
Atrophie Nombre Taille Vitesse de progression Épargne fovéolaire	Une plage Large Très rapide Non	Une à plusieurs plages Petite puis Confluence rapide Oui	Une à plusieurs plages Petite puis Confluence lente Oui et prolongée
Pseudodrusen	Constant et diffus	Constant pôle postérieur	Fréquent
Drusen classiques de la DMLA	Non	Oui	Oui

Tableau I : Critères opposant la DMLA atrophique (dégénérescence maculaire liée à l'âge), la DTGA (*diffuse trinckling geographic atrophy*) et l'EMAP (maculopathie atrophique sévère et extensive de l'adulte de 50 ans).

Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

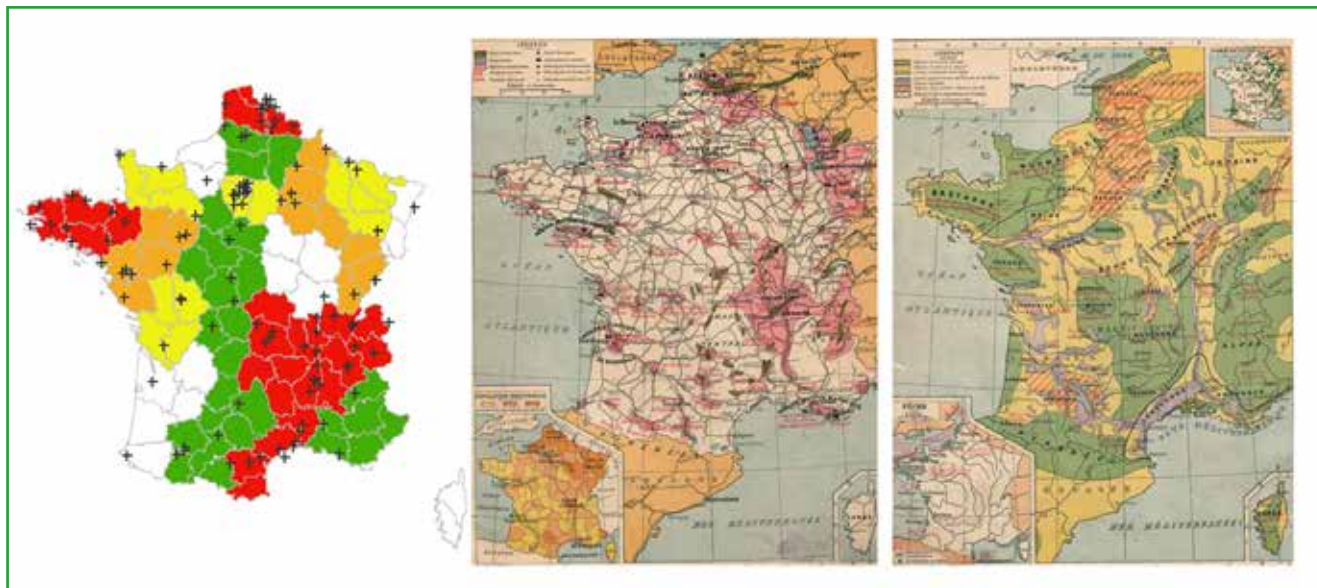


Fig. 4 : Nombre de cas d'EMAP par millions d'habitants et par régions (population en 1950, carte de gauche). Une prévalence supérieure à 5 (zones rouges) est notée par exemple en Bretagne et dans la région Rhône-Alpes, régions à fortes activités agricoles ou industrielles (carte agricole, milieu et carte des industries à droite de la France en 1950).

et à la DTGA (*diffuse trickling geographic atrophy*), autre forme d'atrophie géographique d'évolution rapide et également associée à des pseudodrusen (**tableau I**).

Les patients EMAP ont une exposition plus fréquente à des toxiques de par leur profession. La prévalence de l'EMAP est de même plus élevée dans les régions avec une forte activité industrielle, une agriculture ou un élevage intensifs (**fig. 4**) si l'on tient compte des lieux de résidence des patients EMAP avant l'âge de 20 ans. Il est de plus surprenant de noter un faible écart d'âge des patients EMAP qui sont majoritairement nés entre 1947 et 1950 (77,4 % des patients EMAP).

Ces résultats suggèrent qu'un facteur déclenchant non identifié, suivi d'une exposition prolongée à des toxiques

pendant l'enfance puis durant la vie adulte, provoque et entretient un processus inflammatoire chronique (anomalies sériques des facteurs du complément) qui conduit à l'apparition de dépôts diffus (les pseudodrusen) puis à une atrophie maculaire extensive bilatérale symétrique vers la cinquantaine.

Les diagnostics différentiels

Les éléments de distinction entre l'EMAP, la DTGA et la DMLA atrophique sont résumés dans le tableau ci-après.

Nous tenons à remercier ici tous les acteurs du PHRC national EMAP qui ont permis de valider le protocole de recherche clinique et de présenter ces résultats.

BIBLIOGRAPHIE

1. HAMEL CP, MEUNIER I, ARNDT C *et al.* Extensive macular atrophy with pseudodrusen-like appearance: a new clinical entity. *Am J Ophthalmol*, 2009;147:609-620.
2. DOUILLARD A, PICOT MC, DELCOURT C *et al.* Clinical Characteristics and Risk Factors of Extensive Macular Atrophy with Pseudodrusen: The EMAP Case-Control National Clinical Trial. *Ophthalmology*, 2016;123:1865-1873.
3. FLECKENSTEIN M, SCHMITZ-VALCKENBERG S, LINDNER M *et al.* The "diffuse-trickling" fundus autofluorescence phenotype in geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:2911-2920.

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

■ Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

Quid du FIPED ?

RÉSUMÉ : Les FIPEDs (*flat irregular pigment epithelium detachment*) sont des décollements plans irréguliers de l'épithélium pigmentaire observés dans les CRSC chroniques. Leur aspect OCT est superposable aux néovaisseaux choroïdiens de type 1 qui par ailleurs constituent une des complications possibles de la CRSC chronique. La présence de FIPED soulève la question de la présence de néovaisseaux associés dont le diagnostic est, dans ce contexte, parfois difficile en imagerie multimodale. Dans une CRSC chronique avec FIPED, l'OCT angiographie constitue une aide diagnostique non négligeable. En effet, définir le caractère vascularisé ou avasculaire du FIPED aura des implications sur la prise en charge thérapeutique.



É. BOUSQUET

Maladies et chirurgies de la rétine,
Hôpital Hôtel-Dieu Cochin, PARIS.

Les décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP) sont visibles dans la majorité des cas de CRSC. Ils sont classiquement en dôme dans les CRSC aiguës et volontiers plans et irréguliers dans les formes chroniques de la maladie. Ils sont alors appelés FIPED (*flat irregular pigment epithelium detachment*) ou décollement plan irrégulier de l'épithélium pigmentaire, terme qui a été utilisé pour la 1^{re} fois par l'équipe de l'hôpital Lariboisière [1]. Les FIPEDs ont un aspect en OCT superposable aux néovaisseaux choroïdiens de type 1.

■ Généralités sur les DEP dans la CRSC

Avec les progrès de l'imagerie et l'amélioration de la résolution des OCT, la détection des DEP a augmenté dans les CRSC avec des taux variant de 53 % à 100 % des cas [2]. Ils peuvent être uniques ou multiples, localisés au sein des DSR ou en dehors. Plus récemment, il a été démontré que les DEP étaient préférentiellement situés dans les zones de dilatation et d'hyperperméabilités choroïdiennes visibles en OCT en mode EDI (*enhanced depth imaging*) ou en angiographie au vert

d'indocyanine [3,4]. Ces DEP pourraient résulter d'une épithéliopathie secondaire à la dysfonction choroïdienne sous-jacente.

■ DEP en dôme et FIPED

Deux types principaux de DEP sont observés dans la CRSC. D'une part, le DEP en dôme volontiers présent dans les formes aiguës de la maladie avec un contenu habituellement hyporéfléctif et un aspect en OCT *en face* typique caractérisé par un anneau hyperréfléctif entourant un centre hyporéfléctif [5]. D'autre part, les DEP plans irréguliers (FIPED) sont plus fréquemment rencontrés dans les formes chroniques de la maladie [1,3] et volontiers situés dans des zones d'altération de l'épithélium pigmentaire séquellaires de décollement séreux rétinien (**fig. 1**). Dans la littérature, ils sont également appelés "*shallow irregular pigment epithelium detachment*" [6].

Par ailleurs, l'évaluation de leur fréquence est variable dans la littérature probablement du fait d'une absence de consensus sur la définition même du FIPED. Dans une étude récente réalisée

Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

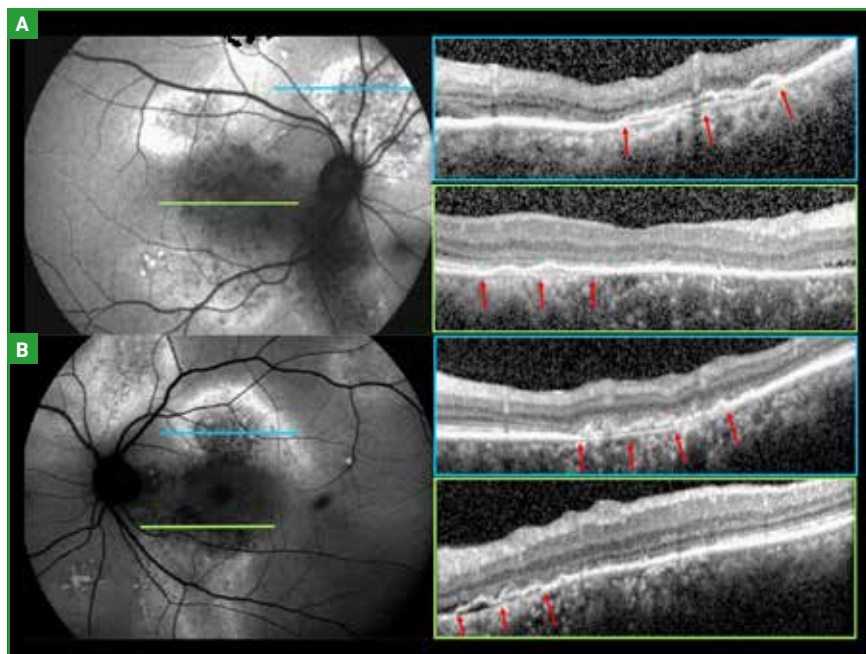


Fig. 1 : Homme de 53 ans présentant une CRSC chronique ou épithéliopathie rétinienne diffuse bilatérale. **A** (œil droit) — **B** (œil gauche). Clichés en autofluorescence mettant en évidence des zones d'hyper et hypoautofluorescence séquellaires de poussées de décollement séreux rétinien. Les coupes en OCT B scans montrent plusieurs FIPEDs (flèches) au niveau des zones d'altération de l'épithélium pigmentaire séquellaires de poussées de CRSC.

à Lariboisière [7], les FIPEDs étaient définis par un soulèvement irrégulier de l'épithélium pigmentaire permettant la visualisation de la membrane de Bruch en OCT. En utilisant cette définition, les FIPEDs étaient observés dans la majorité des CRSC chroniques.

FIPED vascularisé : diagnostic en imagerie multimodale

Lorsque l'on détecte des FIPEDs dans une CRSC chronique, il est important de rechercher la présence de néovaisseaux choroïdiens associés. La prévalence des néovaisseaux compliquant une CRSC rapportée dans la littérature varie de 4 % à 15 % des cas en fonction des études avec l'utilisation de l'imagerie multimodale [8-10]. Le caractère vascularisé du FIPED n'est pas toujours aisé à mettre en évidence dans le contexte de CRSC chronique. Dans une analyse rétrospective de 53 yeux avec FIPEDs, des néovaisseaux choroïdiens ont été détectés par l'examen

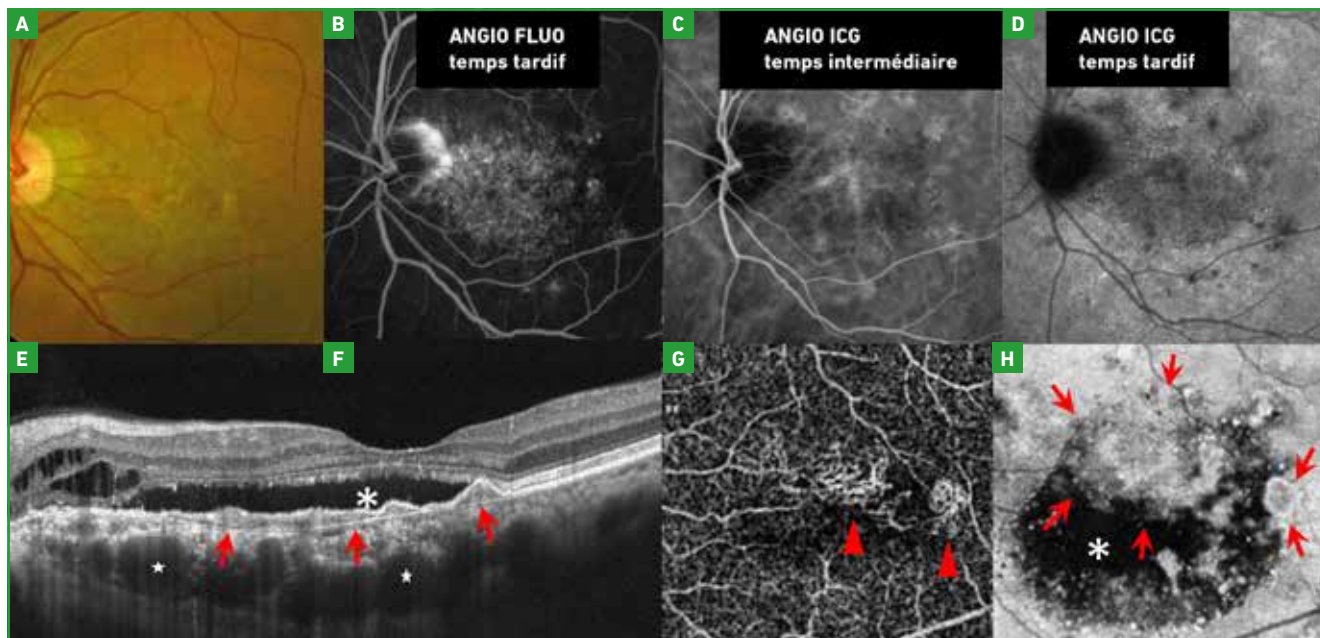


Fig. 2 : Homme de 68 ans présentant une CRSC chronique associée à un FIPED vascularisé. **A :** Le cliché couleur ne montre pas d'hémorragie ou d'exsudats. **B :** L'angiographie à la fluorescéine au temps tardif montre une hyperfluorescence inhomogène. **C-D :** L'angiographie au vert d'indocyanine au temps intermédiaire (**C**) montre des plages d'hyperfluorescences multifocales; Temps tardif (**D**) montre une alternance de zones hyper et hypo fluorescences sans plaque tardive évidente. **E :** Un décollement irrégulier de l'épithélium pigmentaire hyperréfléctif est visible sur l'OCT (flèches). **F :** Les néovaisseaux choroïdiens sont détectés sur l'OCT-angio (tête de flèche). **G :** OCT en face : FIPED hyperréfléctif (flèche) visible au sein du décollement séreux rétinien hyporéfléctif.

clinique et l'imagerie multimodale dans 19 % des cas [1].

Lorsqu'un FIPED est visualisé, il est important de rechercher les signes suivants, évocateurs de la présence de néovaisseaux choroidiens associés :

– fond d'œil : la présence d'hémorragies rétiniennes ou d'exsudats ;

– OCT : les signes de néovaisseaux et de CRSC sont parfois superposables en OCT. En effet, le décollement séreux rétinien est à la fois un signe d'activité de la CRSC et des néovaisseaux. Les logettes intrarétiniennes peuvent également être présentes dans les CRSC chroniques (dégénérescence cystoïde) ou être un signe d'activité de néovaisseaux. Toutefois, une analyse fine du contenu du FIPED donc de l'espace entre le FIPED et la membrane de Bruch, pourrait orienter le diagnostic. Nous avons ainsi démontré dans une étude de 61 patients atteints de CRSC chronique que les DEP entièrement hyporéfléctifs n'étaient pas associés à des néovaisseaux.

À l'inverse, les DEP avec un contenu partiellement ou totalement hyperréfléctif étaient associés à des néovaisseaux visibles en OCT-angio dans 50 % des cas [7] :

– angiographie à la fluorescéine : les altérations de l'épithélium pigmentaire présentes dans la CRSC chronique sont responsables d'un aspect hyperfluorescent inhomogène parfois difficile à différencier de l'aspect des néovaisseaux choroidiens de type 1 ;

– angiographie au vert d'indocyanine : il est important de rechercher la présence d'un lacis néovasculaire au temps précoce qui constitue probablement le signe le plus discriminant pour diagnostiquer les néovaisseaux choroidiens. Le lacis était visible dans 50 à 60 % des cas après une analyse fine des clichés précoces (zoom, amélioration du contraste) [1,7]. Par ailleurs, les points de fuites sont souvent visibles en angiographie au vert d'indocyanine avec un aspect hyperfluorescent au temps tardif et peuvent alors être confondus avec une plaque tardive caractéristique des néovaisseaux choroidiens de type 1.

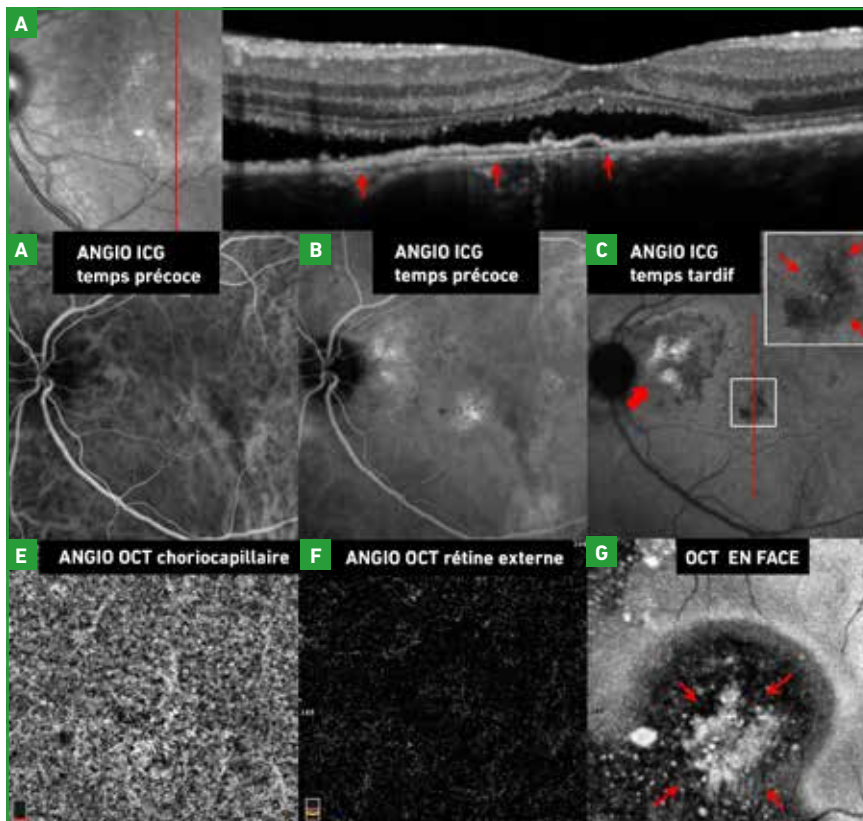
téristique des néovaisseaux choroidiens de type 1.

FIPED vascularisé : apport de l'OCT-angio

L'OCT angiographie (ou OCT-angio) est une nouvelle technique d'imagerie issue de l'évolution de l'OCT *en face*, basée sur la détection de la vitesse des hématies, permettant ainsi la visualisation du réseau vasculaire rétinien et choroidien sans injection de produit de contraste [11]. L'OCT angiographie permet ainsi de visualiser les néovaisseaux choroidiens. L'étude menée à l'hôpital de Lariboisière a permis d'évaluer l'OCT-angio de 88 yeux de 61 patients ayant des FIPEDs dans le cadre de CRSC chronique et a mis en évidence des néovaisseaux au niveau des FIPEDs dans 35 % des cas [7], ce taux étant supérieur à la précédente étude réalisée dans le même service, qui mettait en évidence des néovaisseaux dans 19 % des cas en imagerie multimodale [1].

Ce travail a par ailleurs mis en évidence la supériorité de l'OCT-angio pour détecter les néovaisseaux par rapport à la combinaison OCT + angiographie à la fluorescéine + angiographie au vert d'indocyanine dans le cas spécifique de la CRSC chronique (**fig. 2 et 3**) [7]. Nous avons pu démontrer dans cette étude que les FIPEDs vascularisés étaient de plus grandes tailles (aire évaluée en OCT *en face*) que les FIPEDs avasculaires. Néanmoins, des néovaisseaux ont également pu être détectés en OCT-angio au niveau de FIPED de très petite taille sans signe exsudatif associé et soulèvent ainsi la question des néovaisseaux quiescents [12] et de leur prise en charge thérapeutique (**fig. 4**).

Fig. 3 : Homme de 67 ans atteint de CRSC chronique avec un FIPED avasculaire. **A :** OCT met en évidence un FIPED (flèches) avec un contenu hyporéfléctif. **B, C, D :** Angiographie au vert d'indocyanine. Temps précoce (**B**) : pas de lacis néovasculaire visible, veines choroidiennes dilatées. Temps intermédiaire et tardif (**C-D**) : zones hyperfluorescentes correspondant aux points de fuites interpapillomaculaires (flèche), le FIPED est hypofluorescent au temps tardif (**D**-insert). **E, F :** OCT-angio au niveau de la choriocapillaire et de la rétine externe, pas de néovaisseaux choroidiens visibles. **G :** Aspect du FIPED en OCT *en face* (flèches).



Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

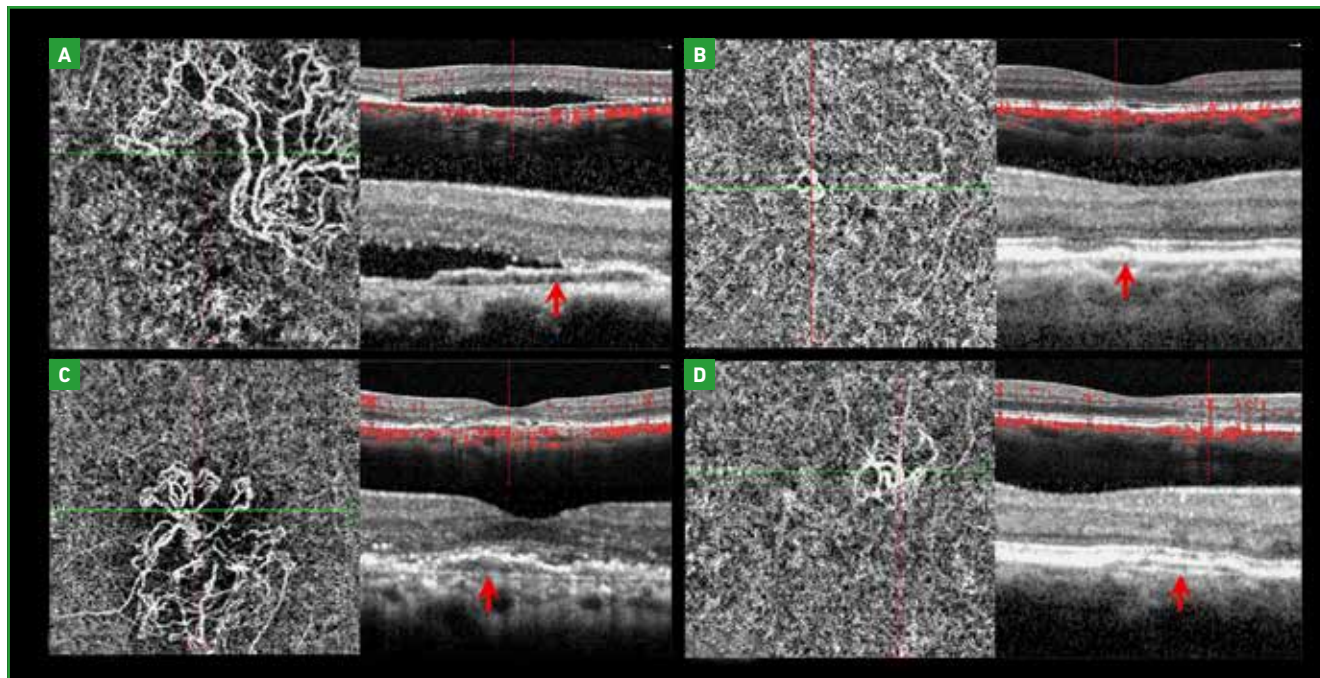


Fig. 4 : Exemples de FIPEDs vascularisés chez des patients atteints de CRSC chroniques. Néovaisseaux visibles en OCT-angio. **A, C, D :** Les FIPEDs ont un contenu hyperréfléctif (flèches). **B :** Le FIPED (flèche) est à peine visible sur le coupe B scan. L'OCT-angio met néanmoins en évidence un néovaisseau choroïdien.

Conclusion

Les FIPEDs sont des décollements irréguliers de l'épithélium pigmentaire fréquemment retrouvés dans les CRSC chroniques. Leur présence soulève la question de néovaisseaux choroïdiens associés dont le diagnostic est parfois difficile en imagerie multimodale dans le contexte de CRSC chronique. L'OCT angiographie constitue ainsi une aide diagnostique importante avec une répercussion sur la prise en charge thérapeutique puisque ces patients pourront bénéficier d'un traitement par anti-VEGF.

BIBLIOGRAPHIE

1. HAGE R, MREJEN S, KRIVOSIC V *et al.* Flat irregular retinal pigment epithelium detachments in chronic central serous chorioretinopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 2015; 159: 890-903.
2. DARUICH A, MATET A, DIRANI A *et al.* Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*, 2015; 48: 82-118.
3. YANG L, JONAS JB, WEI W. Optical coherence tomography-assisted enhanced depth imaging of central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013; 54: 4659-4665.
4. FERRARA D, MOHLER KJ, WAHEED N *et al.* En face enhanced-depth swept-source optical coherence tomography features of chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, 2014; 121: 719-726.
5. VAN VELTHOVEN MEJ, VERBRAAK FD, GARCIA PM *et al.* Evaluation of central serous retinopathy with en face optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*, 2005; 89: 1483-1488.
6. DARSINGANI KK, BALARATNASINGAM C, KLUFAS MA *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography of Shallow Irregular Pigment Epithelial Detachments In Pachychoroid Spectrum Disease. *Am J Ophthalmol*, 2015; 160: 1243-1254.
7. BOUSQUET E, BONNIN S, MREJEN S *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography of Flat Irregular Pigment Epithelial Detachments In Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Retina*, IN PRESS.
8. LOO RH, SCOTT IU, FLYNN HW *et al.* Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina Phila Pa*, 2002; 22:19-24.
9. SPAIDE RF, CAMPEAS L, HAAS A *et al.* Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology*, 1996; 103: 2070-2079-2080.
10. PEIRETTI E, FERRARA DC, CAMINITI G *et al.* Choroidal neovascularization in caucasian patients with longstanding central serous chorioretinopathy. *Retina Phila Pa*, 2015; 35: 1360-1367.
11. JIA Y, TAN O, TOKAYER J *et al.* Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*, 2012; 20: 4710-4725.
12. QUERQUES G, SROUR M, MASSAMBA N *et al.* Functional characterization and multimodal imaging of treatment-naïve "quiescent" choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013; 54: 6886-6892.

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

■ Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

Quid du PEVAC ?

RÉSUMÉ : Le complexe vasculaire exsudatif périfovéal anormal (PEVAC) est caractérisé par la présence d'une lésion vasculaire microanévrismale souvent isolée, parfois associée à des phénomènes exsudatifs. Il s'agit avant tout d'un diagnostic d'élimination après avoir écarté les causes systémiques — diabète et hypertension artérielle principalement — et les causes locales, séquelles d'occlusion veineuse rétinienne, anastomose chorioretinienne et télangiectasies rétiniennes dans la plupart des cas.

La prise en charge devra dans un premier temps rechercher ces différentes pathologies. En cas de phénomènes exsudatifs avec retentissement visuel, une photocoagulation laser peut se proposer si le complexe vasculaire est situé dans la région extrafovéale. Les injections intravitréennes d'anti-VEGF peuvent également être utilisées.



N. LEVÉZIEL
Service d'Ophtalmologie,
CHU, POITIERS.

■ Définition

Le complexe vasculaire exsudatif périfovéal anormal (PEVAC), décrit en 2011 par le Professeur Querques, est défini comme étant une lésion anévrismale périfovéale isolée, parfois associée à des hémorragies rétiniennes ou à des phénomènes exsudatifs, en l'absence d'anomalie vasculaire rétinienne ou choroïdienne.

Cette entité d'étiologie inconnue constitue avant tout un diagnostic d'élimination.

Il faudra en effet avoir éliminer différents diagnostics différentiels avant de pouvoir poser le diagnostic de PEVAC.

■ Principaux diagnostics différentiels

Devant la présence d'un ou plusieurs microanévrismes isolés, il faudra rechercher différentes causes de microanévrismes (*fig. 1*) avant de pouvoir évoquer un complexe vasculaire exsudatif périfovéal anormal.

L'existence d'un diabète, la présence de microanévrismes en dehors de la région maculaire, et d'autres signes de rétinopathie diabétique possiblement associés (exsudats, nodules cotonneux, AMIR, occlusions capillaires, parfois néovaisseaux) permettent de faire facilement le diagnostic de rétinopathie diabétique.

L'hypertension artérielle peut aussi entraîner l'apparition de microanévrismes. Le fond d'œil montre fréquemment un amincissement diffus, parfois focal du calibre artériel, ainsi que des signes du croisement et un aspect cuivré des artères.

Les causes d'hypoperfusions artérielles rétiniennes d'évolution chronique, par exemple par sténose carotidienne ou dans le cadre de la maladie de Takayasu, peuvent se traduire par l'apparition de microanévrismes rétiniens pouvant être associés à des nodules cotonneux, une augmentation du calibre des veines et des artères rétiniennes, des hémorragies rétiniennes, des zones de non perfusions capillaires, parfois à un tableau d'occlusion vasculaire rétinienne.

Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

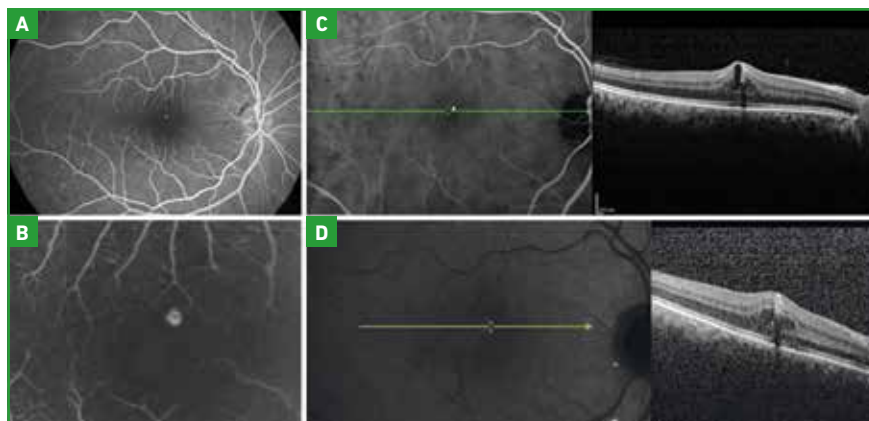


Fig. 1 : Complexe vasculaire exsudatif périfovéal anormal de localisation juxtafovéale, associé à des logettes intrarétiniennes. **A et B :** Angiographie à la fluorescéine. **C et D :** Angiographie au vert d'indocyanine phase précoce et tardive. **D :** Coupe d'OCT centrée sur la lésion (d'après Querques G, Kuhn D, Massamba N *et al.* Perifoveal exudative vascular anomalous complex. *J Fr Ophtalmol*, 2011;34:559. Copyright © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. Avec l'autorisation.

Dans ce contexte d'évolution chronique, le patient est parfois asymptomatique.

Les séquelles d'occlusion de branche veineuse rétinienne (*fig. 2*) sont de diagnostic rétrospectif parfois difficile. Mais la présence d'une tortuosité veineuse localisée, de dilatations télangiectasiques et d'anastomoses pouvant s'établir de part et d'autre du raphé médian, en amont d'un croisement artérioveineux intéressant la veine de suppléance, permettent de faire le

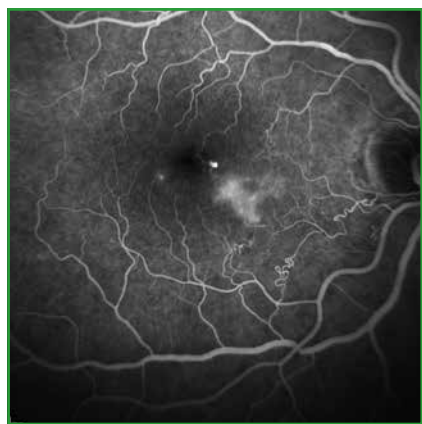


Fig. 2 : Anomalies vasculaires rétiniennes séquélaires d'une occlusion de branche veineuse temporale inférieure. Microanévrisme et anastomoses rétino-rétiniennes.

diagnostic rétrospectif d'une occlusion de branche veineuse rétinienne ancienne. De même, une occlusion de veine centrale de la rétine ancienne

(*fig. 3*) pourra parfois être diagnostiquée rétrospectivement par la présence de *shunt* opto-ciliaires, par une tortuosité et une dilatation veineuse rétinienne plus prononcée, et par des hémorragies rétiniennes parfois séquellaires dans les différents quadrants. Dans ce contexte, il n'est pas rare que des microanévrismes persistent de façon isolée dans la région maculaire.

Les néovaisseaux choroïdiens de type 3 ou anastomoses chorio-rétiniennes peuvent également constituer un diagnostic différentiel de PEVAC. La présence de nombreux drusen séreux et d'altérations pigmentaires, l'aspect coudé et dilaté d'un vaisseau rétinien semblant plonger dans les couches rétiniennes (*fig. 4*), souvent associé à une hémorragie rétinienne au voisinage de la coudure, et surtout l'effraction bien visible en OCT *spectral domain* de la couche de l'épithélium pigmentaire,

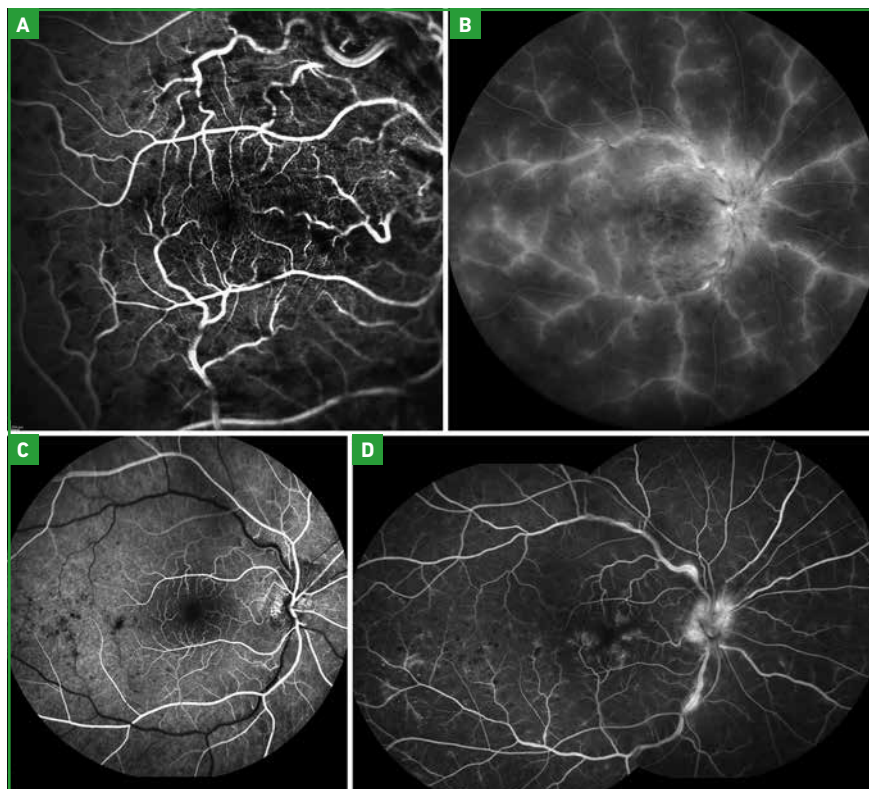


Fig. 3 : Occlusion de la veine centrale de la rétine diagnostiquée en 2014 (**A et B**). Aspect en 2016 (**C et D**). Présence de microanévrismes et de diffusion pariétale veineuse et papillaire.

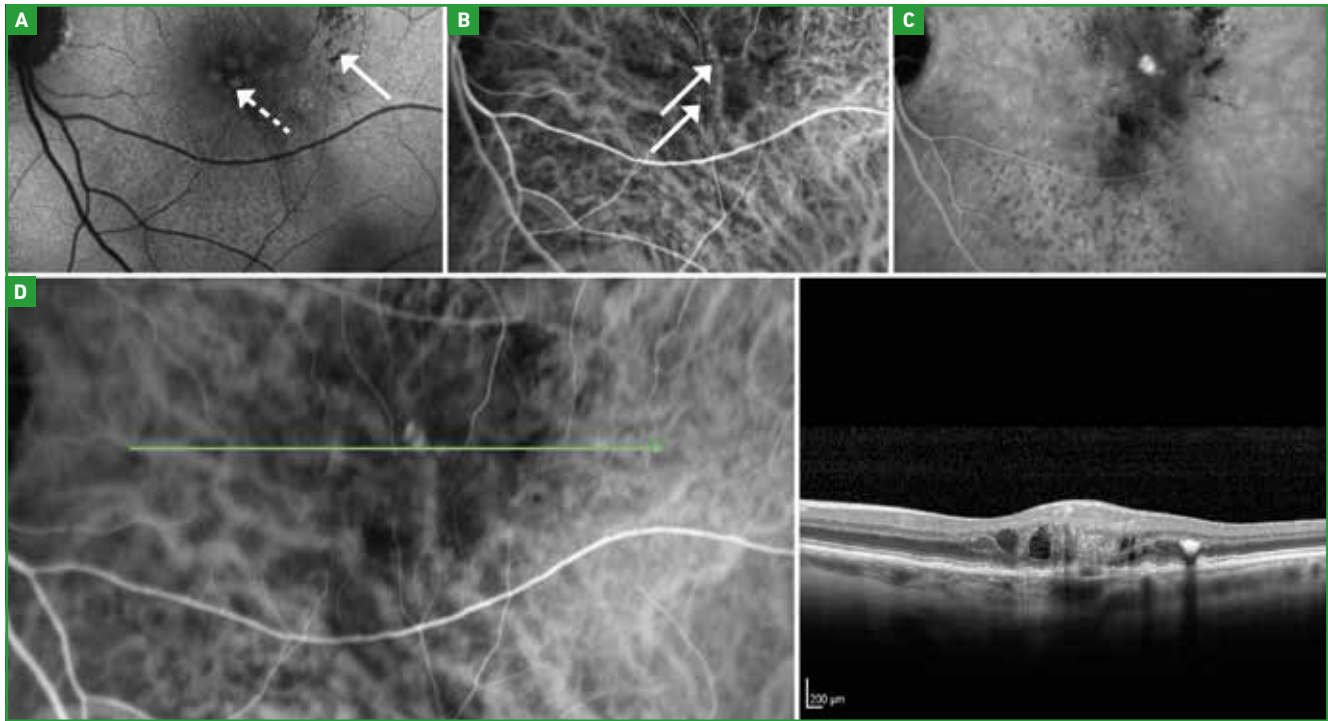


Fig. 4 : Anastomose chorio-rétinienne. **A :** Cliché en autofluorescence montrant des exsudats (flèches pleines) et des logettes intrarétiniennes (flèche pointillée). **B et C :** ICG aux temps précoce et intermédiaire. Visualisation du vaisseau rétinien plongeant au sein de l'anastomose (flèche blanche) (**B**) et du *hot spot* tardif (**C**). **D :** Coupe d'OCT montrant l'effraction de l'épithélium pigmentaire associée à des phénomènes exsudatifs.

parfois associée à la présence d'un décollement de l'épithélium pigmentaire et à des phénomènes exsudatifs (décollement séreux rétinien et logettes intrarétiniennes) permettent de redresser le diagnostic. L'angiographie au vert d'indocyanine pourra mettre en évidence le *hot spot* tardif, parfois au sein d'un décollement de l'épithélium pigmentaire apparaissant hypocyanescent.

Les télangiectasies maculaires idiopathiques unilatérales des groupes 1A et 1B sont caractérisées par la présence de télangiectasies capillaires localisées dans la région temporale de la macula, de part et d'autre du raphé médian, parfois associées à des exsudats disposés en couronnes autour des lésions télangiectasiques, ou à un œdème maculaire.

La rétinoopathie radique peut également se traduire par l'apparition de télangiectasies capillaires associées à des occlusions artérielles rétinienne et à

des nodules cotonneux. L'anamnèse et le contexte clinique évocateur font rapidement poser le diagnostic.

Traitement

En l'absence de retentissement visuel, la surveillance clinique est de rigueur. En cas de baisse visuelle en rapport avec l'apparition d'un œdème maculaire, une photocoagulation du ou des microanévrismes à l'origine de l'œdème pourra être réalisée si celui-ci est localisé à distance de la fovéa. Des injections intravitréennes (hors AMM) pourront être proposées au patient si le microanévrisme proche de la fovéa entraîne un œdème maculaire.

Conclusion

Le complexe vasculaire exsudatif péri-fovéal anormal constitue un diagnostic

d'élimination. Il faudra avoir recherché une pathologie systémique ou une étiologie rétinienne avant de poser le diagnostic.

POUR EN SAVOIR PLUS

- QUERQUES G, KUHN D, MASSAMBA N *et al.* Perifoveal exudative vascular anomalous complex. *J Fr Ophtalmol*, 2011;34:559.
- GROSSO A, CHEUNG N, VEGLIO F *et al.* Similarities and differences in early retinal phenotypes in hypertension and diabetes. *J Hypertens*, 2011;29: 1667-1675.
- WONG TY, MCINTOSH R. *Systemic associations of retinal microvascular signs: a review of recent population-based studies.* *Ophthalmic Physiol Opt*, 2005; 25:195-204.
- TAKAYAMA K, OOTO S, TAMURA H *et al.* Retinal structural alterations and macular sensitivity in idiopathic macular telangiectasia type 1. *Retina*, 2012;32:1973-1980.

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

I Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

Quid du syndrome de Coats plus ?

RÉSUMÉ : Le syndrome de Coats plus ou microangiopathie rétinienne et cérébrale avec calcifications et kystes (CRMCC) est un syndrome rare, héréditaire, de transmission récessive autosomique, lié au gène CTC1. Les mutations entraînent une angiopathie occlusive cérébrale, rétinienne, squelettique, gastro-intestinale et des troubles des phanères. L'atteinte neurologique est au premier plan et les manifestations cliniques apparaissent dès l'enfance.

Les anomalies de la vascularisation rétinienne correspondent à l'association de télangiectasies de la périphérie rétinienne à une exsudation intra et sous rétinienne ressemblant à une maladie de Coats, d'où l'appellation "syndrome de Coats plus". Elles sont néanmoins très atypiques dans la mesure où les lésions sont bilatérales et associées à des occlusions vasculaires se compliquant de néovascularisation.



V. KRIVOSIC

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

Le syndrome de Coats plus ou microangiopathie rétinienne et cérébrale avec calcifications et kystes (CRMCC) a été décrit récemment [1, 2]. Il s'agit d'un syndrome pléomorphe rare de transmission autosomique récessive, lié au gène CTC1 [3], dans lequel l'atteinte neurologique est au premier plan. De nombreux autres organes sont néanmoins touchés.

■ Description clinique (fig. 1)

>>> L'atteinte neurologique est en effet la plus précoce. Elle correspond à l'association de calcifications intracrâniennes extensives et progressives, d'une leucodystrophie et de kystes intracérébraux. Ces lésions se manifestent dès l'enfance par une spasticité, une ataxie et une dystonie lentement progressive. Les patients peuvent également présenter des crises convulsives puis un déclin cognitif.

>>> L'atteinte rétinienne du syndrome de Coats plus est une vasculopathie

occlusive, dont l'évolution peut être marquée par l'apparition de territoires de non perfusion plus ou moins étendus se compliquant de néovascularisation pré rétinienne (fig. 2) [4], voire d'hémorragie du vitré ou de décollement de rétine tractionnel. Elle se caractérise également par des anomalies de la vascularisation périphérique associées à une rupture de la barrière hématorétinienne et une exsudation intra et sous rétinienne. Le tableau peut être très sévère dès l'enfance et conduire à la perte fonctionnelle voire anatomique du globe oculaire.

>>> Les autres atteintes systémiques sont :

- un retard de croissance voire un retard de croissance intra-utérin ;
- des anomalies squelettiques avec une ostéopénie, une ostéoporose précoce et des anomalies des métaphyses. Les patients présentent ainsi une fragilité osseuse et un défaut de consolidation des fractures ;
- une hypertension portale avec des varices hépatiques, œsophagiennes

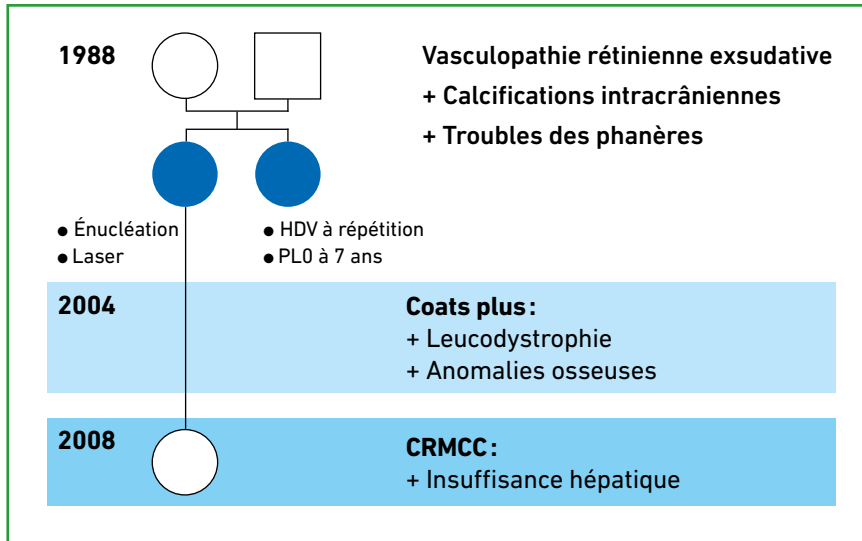


Fig. 1 : Le syndrome de Coats plus. En 1988, Tolmie *et al.* ont rapporté les cas de 2 sœurs présentant des anomalies de la vascularisation rétinienne à type de télangiectasies bilatérales étiquetées "Coats", associées à des calcifications intracrâniennes, une chute des cheveux et une dysplasie des ongles [1]. 28 ans plus tard, Crow *et al.* rapportent l'évolution du phénotype de ces 2 patientes qui s'est complété d'une leucodystrophie, d'anomalies osseuses (ostéopénie et fragilité osseuse) et d'un retard de croissance. Le terme de Coats plus est proposé pour décrire ce syndrome [2]. Le phénotype de la plus âgée des 2 sœurs est finalement décrit par Briggs *et al.* Celui-ci s'est compliqué d'une hypertension portale avec varices œsophagiennes, hémorragie digestive et insuffisance hépatique. Elle a eu une fille apparemment saine. Le terme "CerebroRetinal Microangiopathy with Calcifications and Cysts" (CRMCC) est proposé [5].

et duodénales pouvant se compliquer d'hémorragies digestives et d'insuffisance hépatique (retrouvée dans 40 % des cas [5]);

- plus rarement des troubles des phanères avec chute des cheveux, dystrophie unguéale et troubles de la pigmentation;
- et dans quelques cas, une myélodysplasie avec anémie et thrombocytémie.

■ Génétique

Le syndrome de Coats plus est lié à des mutations du gène CTC1 [3]. Ces mutations entraîneraient des anomalies de la réplication de l'ADN et altéreraient l'intégrité des télomères [6]. Le gène CTC1 est retrouvé dans l'ensemble de l'organisme, ce qui expliquerait l'atteinte multiviscérale. Il est par ailleurs exprimé dans les cellules endothéliales. Son défaut de fonctionnement expliquerait ainsi la microangiopathie occlusive à l'origine du syndrome de Coats plus [7].

■ Syndrome de Coats

>>> La description historique de la maladie de Coats en 1908 [8] est en fait assez large et correspond à l'association d'anomalies de la vascularisation rétinienne périphérique à une exsudation rétinienne. Des anomalies rétinienne présentant des points communs avec celles de la maladie de Coats ont été décrites

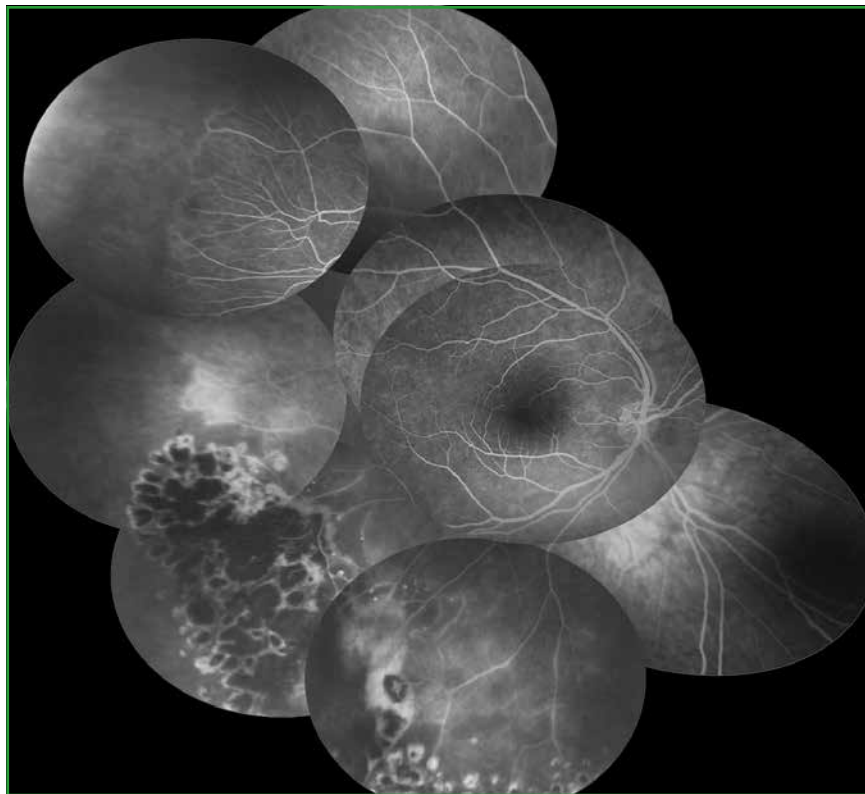


Fig. 2 : Angiographie à la fluorescéine de l'œil droit d'un patient de 21 ans présentant un syndrome de Coats plus. On retrouve un aspect d'ischémie étendue de la périphérie rétinienne compliquée de néovaisseaux pré-rétiniens. La rétinopathie a partiellement été lasérisée. Des anomalies oculaires bilatérales ont été diagnostiquées dès les premières années de vie. L'évolution de l'œil gauche a été péjorative du fait d'un décollement de rétine exsudatif dans l'enfance ayant conduit à la perte anatomique du globe oculaire. Sur le plan systémique, le tableau du syndrome de Coats plus est complet avec des crises convulsives dès les premières années de vie, une hémiparésie droite secondaire à des kystes et des calcifications intracrâniennes, une hypertension portale compliquée de varices œsophagiennes et d'hémorragies digestives chroniques, un retard de croissance intra-utérin, une myélodysplasie avec anémie et thrombopénie et des troubles des phanères. Le patient est par ailleurs porteur d'une mutation du gène CTC1.

Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

	Pathologies
Pathologies oculaires	Rétinite pigmentaire
Syndrome malformatif	Hallermann-Streiff
	Nævus épidermiques
	Syndrome de Vater
Maladie systémique	Post-transplantation rénale
	Anémie aplasique
Anomalies chromosomiques	Dystrophie facio-scapulo-humérale
	Microangiopathie rétinienne et cérébrale, calcifications et kystes (Coats +)
	Syndrome de Turner
	Cornelia de Lange
	Senior Loken
	Délétion 13q
	Inversion chromosome 3
	Alport
	Niikawa-Kuroki

Tableau 1 : Syndrome de Coats

associées à divers syndromes et associations (**tableau 1**). Il s'agit essentiellement de cas sporadiques. Même si la plus part de ces associations semblent fortuites, des travaux récents suggèrent un lien fort entre Coats et dystrophie facio-scapulo-humérale, liée à une délétion en 4q35 [9] ; Coats plus, lié au gène CTC1 [3] ; Coats et mutation du gène de la norrine (NDP) [10] ; et Coats et rétinopathie pigmentaire liées à une mutation du gène CRB1 [11]. Les auteurs ont employé différents termes pour décrire cette même entité clinique ophtalmologique, comme maladie de Coats typique ou atypique, le syndrome de Coats, le syndrome de Coats plus, ou encore "Coats-like".

>>> En 2001, Shields *et al.* proposent une définition stricte de la maladie de Coats : télangiectasies rétinienne idiopathiques, congénitales, associées une exsudation intra ou sous-rétinienne, sans présence de traction vitré-rétinienne significative, sporadiques, isolées et unilatérales [12]. Elle touche habituellement de jeunes garçons ou des adultes jeunes de sexe masculin. Les anomalies

vasculaires rétinienne de la maladie de Coats se présentent typiquement comme un réseau de capillaires anormaux de gros diamètre, en périphérie rétinienne, associé à des télangiectasies capillaires et artériolaires (**fig. 3**). Ces anomalies vasculaires entraînent une exsudation qui s'accumule le plus souvent au pôle postérieur. Plusieurs degrés de gravité ont été décrits, allant de quelques anomalies vasculaires périphériques sans retentissement fonctionnel à des tableaux beaucoup sévères tels qu'une leucocorie néonatale secondaire à une exsudation massive de l'ensemble de la vascularisation rétinienne qui s'est développée anormalement. La maladie de Coats peut être associée à des aspects d'occlusion vasculaire mais elle ne se complique quasiment jamais de néovascularisation [13].

>>> Les études de génétique moléculaire suggèrent que la maladie de Coats ferait partie d'un spectre d'anomalies génétiques regroupées sous le terme d'"hypovasculopathies rétinienne" qui regroupe entre autre la maladie de

Norie, la vitréorétinopathie exsudative familiale, et la dystrophie facio-scapulo-humérale [14]. Toutes ces pathologies sont associées à des anomalies de développement de la vascularisation rétinienne, des télangiectasies et une exsudation rétinienne, qui seraient en rapport avec des mutations de gènes codant pour des protéines de la voie de signalisation Wnt au cours de l'angiogénèse rétinienne. Néanmoins, aucune mutation germinale n'a actuellement été identifiée dans la maladie de Coats.

Conclusion

Ainsi, la maladie de Coats, sporadique, isolée, et unilatérale correspondrait à une malformation congénitale d'un secteur plus ou moins étendu du réseau capillaire. En revanche, les syndromes de Coats ne semblent pas nécessairement idiopathiques et pourraient parfois s'intégrer à une atteinte multi-systémique, avec une origine génétique d'expression variable expliquant peut-être

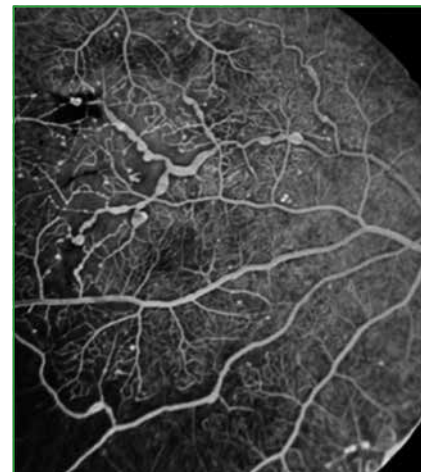


Fig. 3 : Aspect de maladie de Coats typique chez un garçon de 14 ans. L'angiographie à la fluoresceïne révèle un aspect anormal de la maille capillaire qui semble dilatée, avec des capillaires trop gros et trop espacés. On retrouve également des télangiectasies et des macroanévrismes avec une artère de calibre totalement irrégulier. Il semble y avoir des zones de non perfusion capillaire entourant les anomalies capillaires. Celles-ci ne correspondent pas à des zones d'ischémie rétinienne puisque la rétine est bien irriguée par les capillaires anormaux et dilatés. Les lésions sont unilatérales.

l'hétérogénéité de ses formes cliniques. C'est le cas du syndrome de Coats plus, maladie héréditaire, associant l'atteinte rétinienne à de multiples atteintes systémiques, qui correspond en fait à une pathologie occlusive pouvant se compliquer de néovascularisation.

BIBLIOGRAPHIE

1. TOLMIE JL, BROWNE BH, McGETTRICK PM *et al.* A familial syndrome with coats' reaction retinal angiomas, hair and nail defects and intracranial calcification. *Eye*, 1988;2:297-303.
2. CROW YJ, McMENAMIN J, HAENGELI CA *et al.* Coats' plus: a progressive familial syndrome of bilateral Coats' disease, characteristic cerebral calcification, leukoencephalopathy, slow pre- and post-natal linear growth and defects of bone marrow and integument. *Neuropediatrics*, 2004;35:10-19.
3. ANDERSON BH, KASHER PR, MAYER J *et al.* Mutations in CTC1, encoding conserved telomere maintenance component 1, cause Coats plus. *Nat Genet*, 2012;44:338-342.
4. TROUMANI Y, ACKERMANN F, COHEN S *et al.* Coats Plus?: la version systémique de la maladie de Coats [Coats Plus: Coats disease with systemic features]. *J Fr Ophtalmol*, 2016;39:167-170.
5. BRIGGS TA, ABDEL-SALAM GMH, BALICKI M *et al.* Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts (CRMCC). *Am J Med Genet*, 2008;146:182-190.
6. BISSERBE A, TERTIAN G, BUFFET C *et al.* Cerebro-retinal microangiopathy with calcifications and cysts due to recessive mutations in the CTC1 gene. *Rev Neurol*, 2015;171:445-449.
7. LINNANKIVI T, VALANNE L, PAETAU A *et al.* Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts. *Neurology*, 2006;67:1437-1443.
8. COATS G. Forms or retinal disease with massive exsudation. *Lond Ophtalm Hosp Rep*, 1908:440-525.
9. BINDOFF LA, MJELLEM N, SOMMERFELT K *et al.* Severe fascioscapulothoracic muscular dystrophy presenting with Coats' disease and mental retardation. *Neuromuscul Disord*, 2006;16:559-563.
10. BLACK GC, PERVEEN R, BONSHK R *et al.* Coats' disease of the retina (unilateral retinal telangiectasis) caused by somatic mutation in the NDP gene: a role for norrin in retinal angiogenesis. *Hum Mol Genet*, 1999;8:2031-2035.
11. HOLLANDER AI DEN, HECKENLIVELY JR, VAN DEN BORN LI *et al.* Leber congenital amaurosis and retinitis pigmentosa with Coats-like exudative vasculopathy are associated with mutations in the crumbs homologue 1 (CRB1) gene. *Am J Hum Genet*, 2001;69:198-203.
12. SHIELDS JA, SHIELDS CL, HONAVAR SG *et al.* Classification and management of Coats disease: the 2000 Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol*, 2001;131:572-583.
13. SHIELDS JA, SHIELDS CL, HONAVAR SG *et al.* Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*, 2001;131:561-571.
14. YE X, WANG Y, CAHILL H *et al.* Norrin, frizzled-4, and Lrp5 signaling in endothelial cells controls a genetic program for retinal vascularization. *Cell*, 2009;139:285-298.

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

ÉLECTRODIAGNOSTIC PRÉCOCE
ERG, HERG & PEV





DIOPSY

Faire d'une révolution votre quotidien



- **Détection précoce** de pathologies
- Rapide et facile : Un examen en **moins de 7 minutes** !
- **Confort** de vos patients
- Interprétation **simplifiée** et meilleur suivi patients
- Examen réalisable par un **orthoptiste**
- **Ergonomie** optimisée et logiciel intuitif

Venez le découvrir aux JMO stand 88

Siège social : Tél : +33 (0)4 73 745 745 Un produit Diopsys distribué
 info@quantel-medical.fr par Quantel Medical
 www.quantel-medical.fr

L'électrorétinographie DIOPSY est un appareil de diagnostic médical non-invasif de classe IIa, conçu et fabriqué par DIOPSY et distribué par QUANTEL MEDICAL et dont l'évaluation de conformité a été réalisée par l'organisme certifié SGS United Kingdom Ltd « CE 0120 ». Il est destiné aux professionnels de santé dans le cadre du diagnostic de certaines affections oculaires. Pour le bon usage de ce produit, il est recommandé de suivre les indications et contre-indications détaillées dans la notice d'utilisation du produit.
 Document publicitaire à destination des professionnels de santé.
 Date de réalisation : FEVRIER 2017.

KE_DIOPSY_PUB_FR_0217

I Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

Quid du SHE ?

RÉSUMÉ : Le *Subretinal hyperreflective exudation* (SHE), aussi appelé « lésion grise hyperréflexive pré épithéliale : le gris » est un critère de récurrence néovasculaire justifiant un traitement anti-VEGF dans la DMLA. Il est associé aux NVC de type 1, 2, 3 (mais type 2 plus souvent) mais aussi aux NVC de la myopie. En OCT, le SHE se définit par une lésion pré épithéliale, hyperréflexive, floue disposée entre l'épithélium pigmentaire et l'ellipsoïde et qu'il faut absolument distinguer des autres lésions hyperréflexives (NVC de type 2, hémorragies, fibrose, matériel vitelliforme).

Il s'agit probablement sur le plan histologique d'une réaction fibrineuse en rapport avec une activité néovasculaire.



M. SROUF, S.-Y. COHEN, É. H. SOUIED
Centre Hospitalier Intercommunal,
CRÉTEIL.

Le SHE (*subretinal hyperreflective exudation*) est une lésion exsudative décrite par Shah [1] dans la DMLA exsudative. Elle est également appelée « lésion grise hyperréflexive pré épithéliale : le gris » et est décrite par Ores [2]. Sa présence en OCT est à considérer comme un critère de récurrence néovasculaire justifiant un traitement anti-VEGF dans la DMLA.

Historiquement en 2011, Gianni [3] a décrit ces lésions exsudatives pré épithéliales sous le terme *undefined boundaries from subretinal material* et a montré une association significative avec la pré-

sence d'une diffusion angiographique (témoignant donc d'une activité néovasculaire dans la DMLA).

En OCT, le SHE se définit par une lésion pré épithéliale, hyperréflexive, floue et disposée entre l'épithélium pigmentaire et l'ellipsoïde (**fig. 1**). Il existe en OCT de nombreuses lésions hyperréflexives pré épithéliales regroupées sous le terme de SHRM (*subretinal hyperreflective material*).

On distingue le SHRM vasculaire du SHRM non vasculaire. On retrouve, dans le SHRM vasculaire, du tissu néovasculaire.

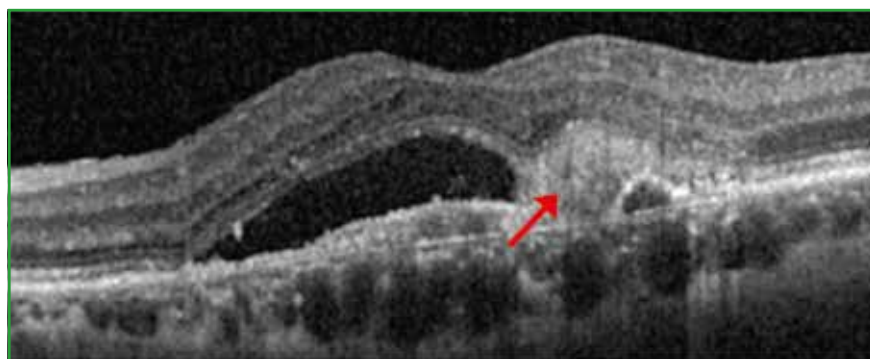


Fig. 1 : Patient suivi pour une DMLA exsudative après 12 IVT d'anti-VEGF. L'OCT montre la présence d'un décollement séreux rétinien (DSR) associé à un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) avec la présence d'une lésion hyperréflexive floue, mal définie en avant de l'épithélium pigmentaire (flèche rouge) correspondant au SHE ou gris pré épithélial.

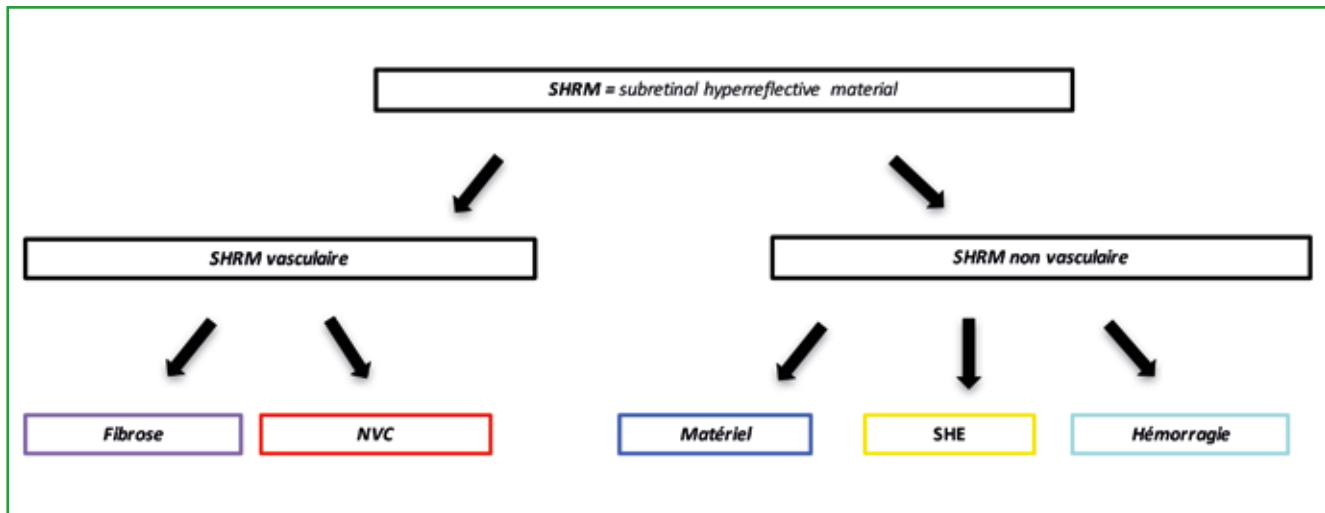
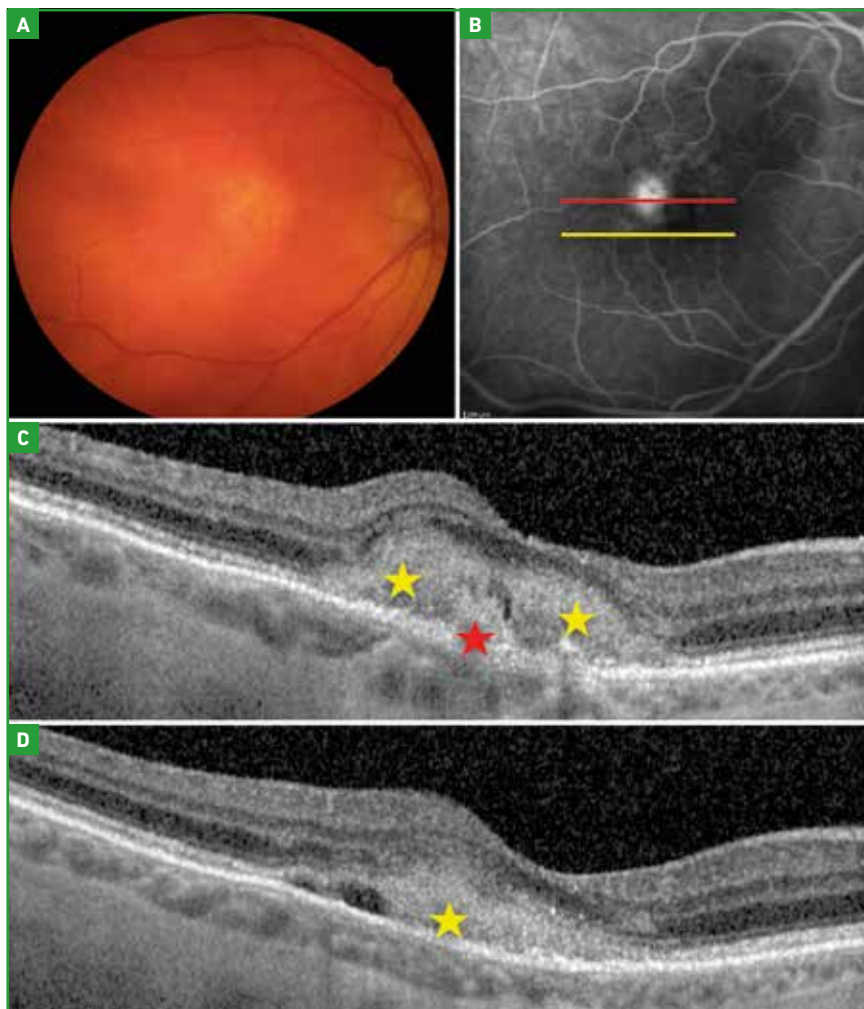


Fig. 2 : Classification des lésions hyperréfléctives en avant de l'épithélium pigmentaire ou subretinal hyperreflective material (SHRM).



laire (néovaisseaux choroïdiens type 2) et de la fibrose, et dans le SHRM non vasculaire qui regroupe le SHE, du matériel pseudo-vitelliforme et un hématome ou une hémorragie sous rétinienne (**fig. 2**).

L'article de Shah [1] montre que le SHE est le témoin d'une activité néovasculaire, et qu'il faut absolument le distinguer des autres formes de SHRM (NVC de type 2, hémorragies, fibroses, matériel vitelliforme).

Sémiologiquement, sur les clichés couleurs, le SHE apparaît comme une lésion jaunâtre pré épithéliale. En autofluorescence, il apparaît comme iso autofluorescent.

En angiographie à la fluorescéine, le SHE reste silencieux et doit être distin-

Fig. 3 : Œil droit d'une femme de 79 ans atteinte de DMLA exsudative associée à une néovascularisation de type 2 naïve. **A** : Une photographie en couleur montre le dépôt jaunâtre correspondant au SHE. **B** : L'angiographie à la fluorescéine montre une hyperfluorescence avec diffusion au temps tardif correspondant à des NVC de type 2 (trait rouge). Notez que le SHE adjacent au NVC apparaît transparent en AF (trait jaune). **C** : OCT au niveau de la coupe rouge montre le NVC de type 2 au-dessus de l'épithélium pigmentaire (étoile rouge), avec le SHE à la fois nasal et temporal (étoiles jaunes). La rétine externe semble adhérer à l'épithélium pigmentaire par l'interposition de SHE. **D** : OCT au niveau de la coupe jaune montre la présence du SHE (étoile jaune).

Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

gué du NVC qui est lui hyperfluorescent et diffuse au temps tardif (**fig. 3**).

Enfin, au vert d'infracyanine et au temps tardif, le SHE est discrètement hyperfluorescent. Ce dernier a été étudié récemment en OCT-A par Dansingani [4] et *al.* qui démontrent qu'aucun flux en OCT-A n'est détecté en regard, confirmant ainsi qu'il ne s'agit pas d'une lésion vasculaire (**fig. 4**).

Une autre étude réalisée [2] dans le service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (Pr Souied) était d'analyser les effets du ranibizumab sur les lésions hyperréflexives pré épithéliales (SHE ou gris pré épithélial) diagnostiquées par SD-OCT, chez des patients atteints de DMLA exsudative.

Pour cela, les données de trente yeux de 28 patients consécutifs atteints de

DMLA néovasculaire et dont l'examen en SD-OCT montrait des lésions hyperréflexives pré épithéliales, dites "gris pré épithélial" ont été recueillies. Les caractéristiques de ces lésions avant et après le traitement par injection intravitréenne de ranibizumab ont été étudiées.

Cette étude a retrouvé que 96 % des lésions hyperréflexives ont répondu au traitement par ranibizumab à 2 mois et 77 % d'entre elles à 6 mois. Ces résultats suggèrent que les lésions hyperréflexives pré épithéliales devraient être considérées comme un critère qualitatif de retraitement dans la DMLA exsudative. Celles-ci correspondent à un signe précoce d'activité des néovaisseaux et devraient conduire à un traitement précoce (**fig. 5**).

D'autre part, Bruyère [5] et *al.* ont montré que le SHE représente un signe précoce SD-OCT de néovascularisation active

retrouvé aussi dans les NVC de la myopie forte. Celui-ci représente une aide majeure dans la décision thérapeutique (**fig. 6**).

L'origine exacte du SHE n'est pas clairement définie et la composition exacte de cette hyperréflexivité épithéliale n'est pas connue. Dans la DMLA, plusieurs auteurs ont étudié les corrélations anatomopathologiques en utilisant les membranes néovasculaires retirées chirurgicalement.

Lafaut *et al.* [6] ont retrouvé l'existence d'un dépôt contenant de la fibrine au-dessus de la paroi néovasculaire. Ainsi, la disposition des NVC visibles entre l'épithélium pigmentaire et la rétine neurosensorielle permettrait aisément le dépôt de matériel inflammatoire dans cet espace, ce qui explique la fréquence plus élevée du SHE avec les NVC visibles.

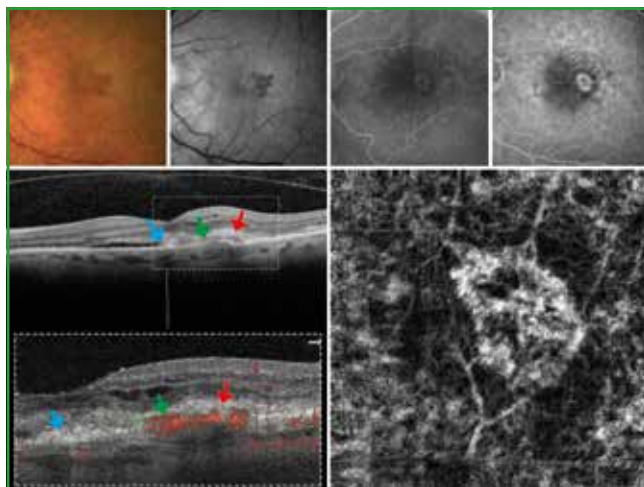


Fig. 4 : Image extraite de l'article : Kunal K. Dansingani et *al.* Subretinal hyperreflective material imaged with optical coherence tomography angiography. *AJO*, 2016. Imagerie multimodale de l'œil gauche d'un patient de 83 ans présentant une néovascularisation mixte (type 1 et 2), une hémorragie sous rétinienne et du SHE. (Rangée du haut, à gauche). Les photographies en couleur et anétyrhe montrent une hémorragie sous rétinienne avec fibrine et/ou exsudat (Rangée du haut, à droite). L'angiographie à la fluorescéine à la phase précoce et tardive montre une hyperfluorescence bien circonscrite de type NVC "classique" avec diffusion tardive. L'OCT et l'OCT-A passant par le NVC de type 2 (tête de flèche verte), l'hémorragie sous rétinienne (tête de flèche rouge), et par le SHE (tête de flèche bleu), montrent sur l'image de droite la présence d'un flux seulement en regard du NVC de type 2. L'OCT-A ne détecte aucun signal en regard du SHE.

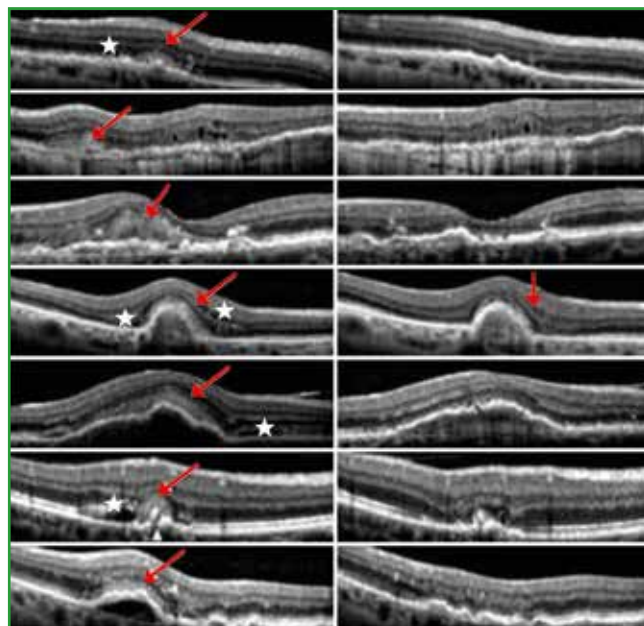


Fig. 5 : Dans les images ci-dessus, chaque ligne horizontale correspond à un patient. Le panel de droite correspond au SD-OCT avant traitement, et le panel de gauche au SD-OCT après traitement. La présence des lésions grises hyperréflexives pré épithéliales est soulignée par des flèches, les signes exsudatifs par des étoiles. Notez la régression totale à la fois des lésions grises hyperréflexives et des signes exsudatifs pour quasiment tous les patients.

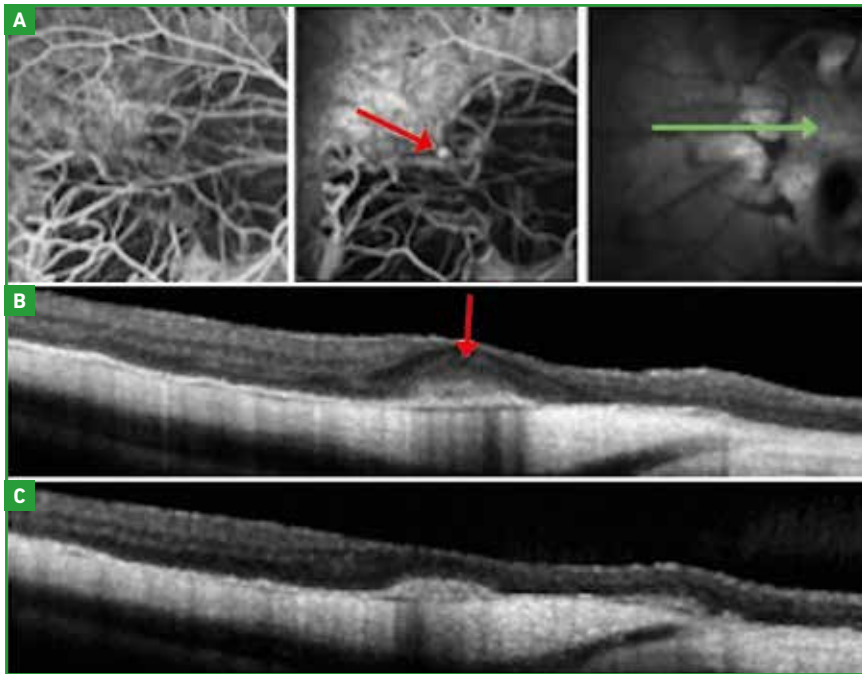


Fig. 6 : **A :** La flèche montre une discrète diffusion en angiographie à la fluorescéine entre le temps précoce (gauche) et le temps tardif (milieu). **B :** Coupe OCT au niveau de la zone hyperfluorescente montrant une lésion modérément hyperréfléctive, pré épithéliale (entre l'épithélium pigmentaire et l'ellipsoïde) à bords flous : SHE (tête de flèche). Il n'y a pas d'autres signes exsudatifs sur la coupe OCT (logettes intrarétiniennes ou DSR). **C :** Un mois après 2 injections intravitréennes de ranibizumab, la lésion SHE a complètement régressé et a laissé place à une lésion pré épithéliale, plus hyperréfléctive, à bords bien délimités qui semble être une lésion séquellaire fibrotique de la lésion exsudative.

Conclusion

Le SHE est témoin d'une activité néovasculaire dans la DMLA exsudative, chez les sujets naïfs et non naïfs, il est associé aux NVC de type 1, 2, 3 (mais type 2 plus souvent) mais aussi aux NVC de la myopie. Le SHE est le témoin d'une activité néovasculaire précoce et il régresse après traitement par anti-VEGF. Il est à distinguer des autres SHRM (tissu néovasculaire, hémorragies, fibrose, matériels vitelliformes). La place de l'imagerie multimodale est donc importante pour en faire le diagnostic. Il s'agit probablement sur le plan histologique d'une réaction fibrineuse en rapport avec une activité néovasculaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. SHAH VP, SHAH SA, MREJEN S et al. Subretinal hyperreflective exudation associated with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2014.
2. ORES R, PUCHE N, QUERQUES G et al. Gray hyper-reflective subretinal exudative lesions in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2014.
3. GIANI A, LUISELLI C, ESMAILI DD et al. Spectral-domain optical coherence tomography as an indicator of fluorescein angiography leakage from choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011.
4. DARSINGANI KK, TAN AC, GILANI F et al. Subretinal Hyperreflective Material Imaged With Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol*, 2016.
5. BRUYÈRE E, CAILLAUX V, COHEN SY et al. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography of Subretinal Hyperreflective Exudation in Myopic Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 2015.
6. LAFAUT BA et al. Clinicopathological correlation in exudative age related macular degeneration: histological differentiation between classic and occult choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*, 2000.

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

Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

Quid de la PAMM ?

RÉSUMÉ : La PAMM ou *paracentral acute middle maculopathy* est un très mauvais acronyme. Elle correspond en fait à une maculopathie par hypoperfusion et est caractérisée par un aspect blanchâtre de la rétine, en paracentral ou plus étendu. On note une hyperréflexivité de la couche nucléaire interne en OCT. L'OCT-angiographie confirme l'atteinte du flux capillaire profond. La constatation de ces lésions impose un bilan comparable à celui des occlusions de l'artère centrale de la rétine.



S.-Y. COHEN¹, S. NGHIEM-BUFFET², A. GAUDRIC³

¹ CIL, PARIS,

Université Paris-Est, CRÉTEIL,

² Centre ophtalmologique d'imagerie et de laser, PARIS,

CHU Avicenne, BOBIGNY,

³ Hôpital Lariboisière, PARIS.

En 2013, Sarraf *et al.* décrivent dans le *JAMA Ophthalmology* une nouvelle entité appelée *paracentral acute middle maculopathy* (PAMM) [1]. Ils rapportent une lésion hyperréflexive partielle de la rétine interne et considèrent cet aspect comme une variante de la neurorétinopathie aiguë maculaire. D'un point de vue anatomique, l'hyperréflexivité observée en OCT se situe dans la partie interne de la couche nucléaire interne.

La neurorétinite aiguë maculaire a été décrite en 1975 par Boss et Deutman [2]. Elle est caractérisée par la survenue, chez des sujets jeunes, parfois dans les suites d'un épisode pseudo-grippal, d'une baisse d'acuité visuelle modérée associée à des photopsies centrales et un aspect pétaloïde rougeâtre de la macula. La variante décrite ici serait à l'inverse blanchâtre et correspondrait, selon les auteurs, à une atteinte de la rétine intermédiaire secondaire, à une vasoconstriction ou à une occlusion du plexus capillaire superficiel.

Cependant, dès 2015, des études en OCT-angiographie ont rapporté une

atteinte du plexus capillaire profond et non superficiel. Ainsi, dans les PAMM, une réduction significative du flux capillaire profond est rapportée dans deux études différentes [3,4]. Dans l'une des deux publications, des cas d'occlusions de l'artère centrale de la rétine, incomplètes, avec PAMM s'associent à une hypoperfusion marquée du plexus capillaire profond. Il est à noter qu'un aspect blanchâtre de la rétine avait déjà été rapporté dans le passé, en particulier dans certaines occlusions de veines présentant un aspect de blanc périveineux maculaire [5-7].

Dans les occlusions de l'artère centrale incomplète, l'angiographie à la fluorescéine peut être strictement normale mais l'OCT-angiographie peut montrer une diminution du flux capillaire profond, se traduisant en SD-OCT par un aspect de PAMM [8] (*fig. 1*). Cette notion d'occlusion de l'artère centrale incomplète est encore peu connue des praticiens. Elle se traduit par un aspect d'opacification hétérogène de la rétine au pôle postérieur. L'aspect rougeâtre de la macula est à peine perceptible et la diminution de l'acuité visuelle est en

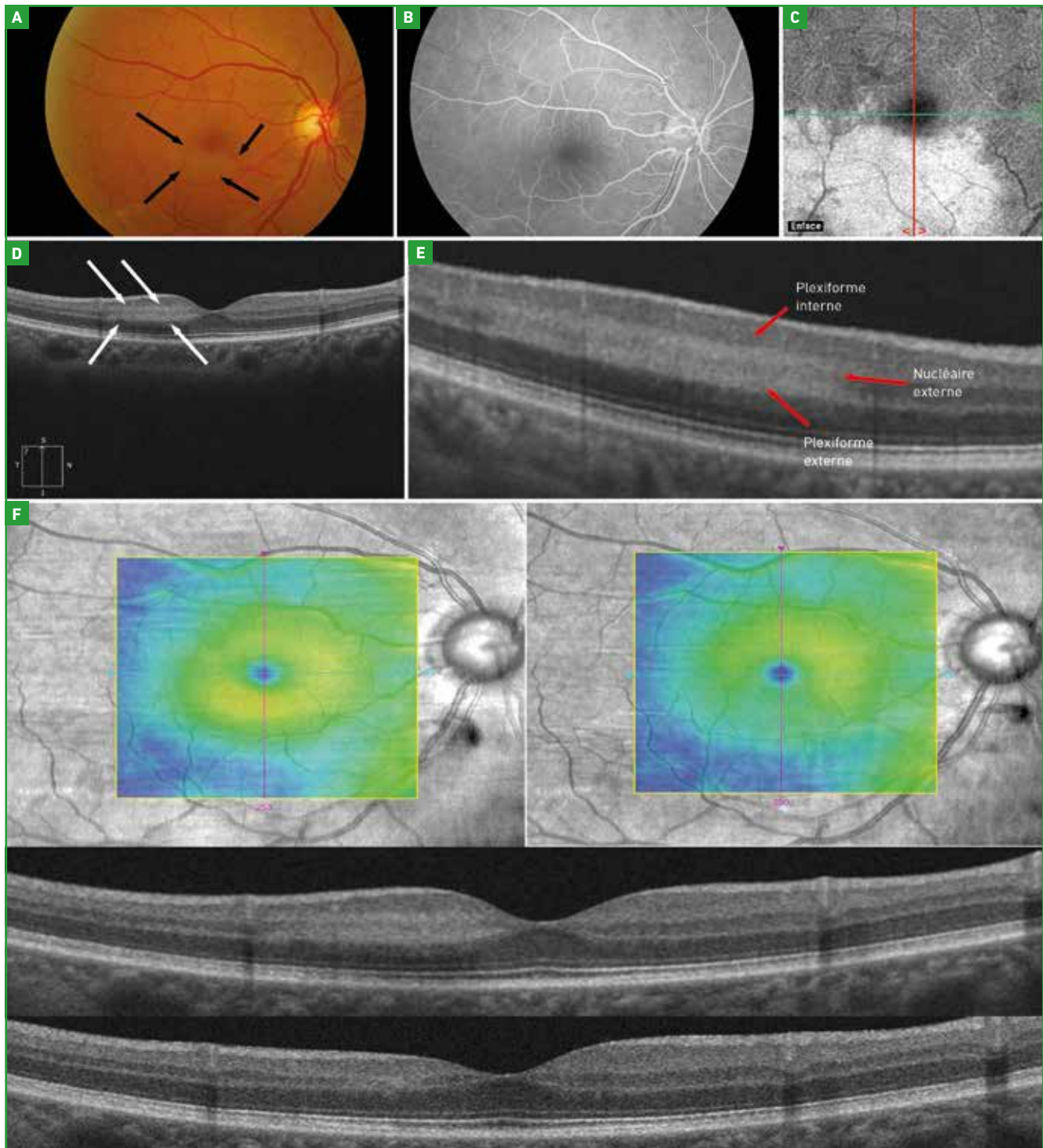


Fig. 1 : Patiente de 66 ans, se plaignant d'un scotome central relatif depuis 3 jours de l'OD, avec acuité mesurée à 6 octobre. La rétinographie couleur (A) montre un aspect blanchâtre de la partie inférieure de la macula. L'angiographie montre une artère ciliorétinienne bien perfusée et un petit retard du remplissage de la branche veineuse temporale (B). La coupe d'OCT en face, segmentée au niveau de la nucléaire interne permet de localiser l'œdème ischémique dans la partie inférieure de la macula (C). La coupe OCT verticale montre un discret épaissement et une hyperréflexivité de la couche nucléaire interne (flèches) dans la partie inférieure de la macula (D). Coupe horizontale OCT passant en dessous de la fovéa et montrant l'épaississement de la couche nucléaire interne. L'hyperréflexivité est particulièrement marquée au niveau des plexiformes interne et externe, où se trouvent les capillaires du plexus profond (E). Évolution anatomique favorable (F).

Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...



**MEDECINS OPHTALMOLOGISTES
en Secteur 2 ou Secteur 1**

**GROUPE
POINT
VISION**

Nous recherchons pour nos centres existants et pour nos prochaines ouvertures dans la France entière :

1. Des **ophtalmologistes libéraux médicaux et médico-chirurgicaux**, pour devenir Chefs de centres Point Vision (80 % de nos chefs de centres sont en secteur 2),
2. Des **ophtalmologistes libéraux**, salariés en CDI ou CDD, à temps plein ou temps partiel (cumul emploi retraite possible) et des remplaçants.

Le Groupe Point Vision : 1^{er} réseau national de centres ophtalmologiques

Améliorer l'accès des Français aux soins ophtalmologiques, telle est la mission du Groupe Point Vision. Avec plus de 350 collaborateurs, plus de 20 centres ouverts et plus d'un million de patients ayant consulté, le Groupe Point Vision poursuit plus que jamais son engagement en 2017 !

Pour en savoir plus : www.groupepointvision.com
Par téléphone : 01 83 81 93 04
recrutement@groupepointvision.com

Rejoignez un centre POINT VISION
Rejoignez l'ophtalmologie
Nouvelle Génération !

règle modérée avec une vision chiffrée entre 1 et 5/10^e, le plus souvent [9].

Ainsi, on pourrait considérer la PAMM comme un très mauvais acronyme [10]. En effet, les lésions ischémiques décrites sous le nom de PAMM ne sont pas seulement paracentrales, elles peuvent occuper tout le pôle postérieur. Ces lésions affectent principalement la couche nucléaire interne mais peuvent aussi être associées à une atteinte ischémique des couches plus superficielles. La pathogénie est complètement différente de la neurorétinopathie aiguë maculaire qui est une maladie inflammatoire et ne doit pas être considérée comme une variante de celle-ci. L'aspect de PAMM observé en OCT-angiographie correspond donc à une maculopathie par hypoperfusion. D'un point de vue pratique, la constatation de ces lésions impose un bilan comparable à celui des occlusions de l'artère centrale de la rétine.

BIBLIOGRAPHIE

1. SARRAF D, RAHIMY E, FAWZI AA *et al.* Paracentral acute middle maculopathy: a new variant of acute macular neuroretinopathy associated with retinal capillary ischemia. *JAMA Ophthalmol*, 2013;131:1275-1287.
2. BOS PJ, DEUTMAN AF. Acute macular neuroretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 1975;80:573-584.
3. DARSINGANI KK, INOUE M, ENGELBERT M *et al.* Optical coherence tomographic angiography shows reduced deep capillary flow in paracentral acute middle maculopathy. *Eye*, 2015;29:1620-1624.
4. NEMIROFF J, KUEHLEWEIN L, RAHIMY E *et al.* Assessing Deep Retinal Capillary Ischemia in Paracentral Acute Middle Maculopathy by Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol*, 2016;162:121-132.
5. PAQUES M, GAUDRIC A. Perivenular macular whitening during acute central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 2003;121:1488-1491.
6. BROWNING DJ. Patchy ischemic retinal whitening in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2002;109:2154-2159.
7. SARDA V, NAKASHIMA K, WOLFF B *et al.* Topography of patchy retinal whitening during acute perfused retinal vein occlusion by optical coherence tomography and adaptive optics fundus imaging. *Eur J Ophthalmol*, 2011;21:653-656.
8. YU S, PANG CE, GONG Y *et al.* The spectrum of superficial and deep capillary ischemia in retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol*, 2015;159:53-56.
9. MCLEOD D, BEATTY S. Evidence for an enduring ischaemic penumbra following central retinal artery occlusion, with implications for fibrinolytic therapy. *Prog Retin Eye Res*, 2015;49:82-91.
10. MCLEOD D. PAMM-Punchy Acronyms May Mislead. *Eye*, 2016;30:643-644.

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

Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

Quid de la RFM ? (Rétinopathie Froissée de Martinique)

RÉSUMÉ : La rétinopathie froissée de Martinique (RFM) a été décrite pour la première fois en Martinique, une île située dans les Caraïbes. Sa description repose sur l'examen de 17 malades qui appartiennent à 6 générations de 3 familles partageant un ancêtre commun. L'aspect singulier froissé de l'épithélium pigmentaire, présent dès le début de la maladie et visible à l'examen clinique, en angiographie et en *optical coherence tomography* (OCT) permet le diagnostic précoce de l'affection. De sa découverte fortuite au début en l'absence de signe fonctionnel, la RFM s'aggrave progressivement, et peut conduire à une malvoyance causée par la survenue de complications hémorragiques en rapport avec une néovascularisation choroïdienne, une vasculopathie polypoidale ou une atrophie des pôles postérieurs. La transmission de la RFM est autosomique dominante. La RFM est associée à une mutation du gène « *mitogen-activated protein kinase activated protein kinase 3* » (MAPKAPK3).



**A. JEAN-CHARLES¹, H. MERLE¹,
S.-Y. COHEN^{2, 3}, I. MEUNIER⁴**

¹ Service d'Ophtalmologie,
CHU de Martinique, FORT-DE-FRANCE,

² Centre ophtalmologique d'imagerie
et de laser, PARIS,

³ Service d'Ophtalmologie,
CHU de Créteil, Université Paris-Est,
CRÉTEIL,

⁴ Centre national de référence des
maladies sensorielles génétiques,
MONTPELLIER.

La rétinopathie froissée est une dystrophie rétinienne unique, qui a été décrite pour la première fois en Martinique, une île et un département français d'outre-mer des petites Antilles situées dans les Caraïbes [1, 2, 5]. La RFM est une affection de l'épithélium pigmentaire autosomique dominante. Son identification clinique repose sur l'examen de plus de 40 membres appartenant à 6 générations de 3 familles originaires de la Martinique et qui partageaient un ancêtre commun. La mise en évidence de la maladie chez 17 patients et 5 années de suivi ont permis une description de la sémiologie en fonction de l'évolution de la maladie.

Les premiers signes de la RFM semblent apparaître vers la troisième décennie. L'atteinte est toujours bilatérale. Au début, il n'existe pas de signes fonctionnels. Les premiers signes de la RFM se traduisent par l'apparition

d'un réseau de lignes blanchâtres situées en temporal de la fovea ou dans la région inter papillo-maculaire (*fig. 1*). L'*optical coherence tomography* (OCT) permet alors de mettre en évidence de façon diffuse un aspect festonné de l'épithélium pigmentaire (EP) de la rétine. Plus avancée, la RFM se manifeste par une extension des lésions à la moyenne périphérie. Le réseau est nettement visible en ophtalmoscopie reproduisant un aspect de terre séchée (*fig. 2*). Les lignes blanchâtres apparaissent hyperfluorescentes sur les clichés en autofluorescence (*fig. 3*). L'angiographie à la fluorescéine montre un réseau hyperfluorescent qui confère à la rétine un aspect de peau de crocodile (*fig. 4*). Le réseau constitué des plis de l'EP apparaît également à l'angiographie au vert d'indocyanine, mais de façon moins intense et au cours des séquences tardives. L'OCT confirme l'aspect froissé de l'EP à l'origine des lignes blanchâtres.

Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

La couche nucléaire externe est irrégulière mais la rétine interne est épargnée (**fig. 5**). Les complications sont observées chez les malades les plus âgés. Elles consistent en des lésions polypoïdales, parfois révélatrices de la maladie lors de la survenue de saignements sous rétiniens ou sous l'EP (**fig. 6**). Des lésions atrophiques hypoautofluorescentes de l'EP, de la choriocapillaire et de la rétine externe sont également observées (**fig. 7**). Ces complications sont localisées aux pôles postérieurs ainsi qu'en périphérie de la rétine et ne peuvent être enrayerées par les traitements lasers ou intravitréens antiangiogéniques. Parmi les 17 malades : une patiente de 20 ans et porteuse de la mutation est asymptomatique sur le plan fonctionnel et anatomique, trois patients âgés de moins de 40 ans sont asymptomatiques avec des lésions localisées aux pôles postérieurs, 4 patients âgés de 40 à 50 ans sont asymptomatiques avec des lésions étendues au-delà du pôle postérieur, 9 des 17 malades sont âgés de 40 à 87 ans et ont une forme compliquée. Pour 6 d'entre eux, il s'agit de saignements sous rétiniens en rapport avec une vasculopathie polypoïdale (dont 3 sont bilatérales) et pour 3 malades, nous avons pu observer une évolution atrophique et pigmentée centrifuge dépassant les vaisseaux

temporaux réalisant un aspect de pseudo-rétinopathie pigmentaire (**fig. 8**).

La diminution de l'acuité visuelle survient de façon brutale lors d'une complication vasculaire ou s'installe de façon progressive en rapport avec l'atrophie. La RFM peut conduire à la cécité, comme observée chez la patiente la plus âgée. En dehors des complications, le relevé du champ visuel est normal. Les amplitudes à l'électro-oculographie et l'électro-rétinographie sont inférieures à la normale suggérant un dysfonctionnement majeur de l'EP.

La RFM se transmet sur un mode autosomique dominant à travers la descendance de 3 sœurs. Le séquençage de l'exome a permis d'identifier la mutation causale située sur l'exon 8 du « *mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 3* » (MAPKAPK3) [3]. Ce gène, jamais associé à une autre maladie est localisé sur le chromosome 3. Il est impliqué dans la réponse au stress cellulaire dans la voie de la p38 « *mitogen-activated protein kinase* » et serait à l'origine du dysfonctionnement de la membrane de Bruch conduisant à son amincissement et à la survenue des lésions exsudatives. Tous les malades sont porteurs de la mutation. Tous les sujets sains ne portent pas la mutation, à l'exception

d'un sujet âgé de 21 ans et actuellement asymptomatique.

Un patient est homozygote et présente une forme bilatérale, sévère et exsudative liée à une vasculopathie polypoïdale récidivante [4].

La RFM est une dystrophie rétinienne autosomique dominante principalement caractérisée sur le plan clinique par un réseau de lignes blanchâtres au sein de l'EP, conférant à la rétine un aspect de terre desséchée et craquelée, en rapport avec une irrégularité de l'épaisseur de la membrane de Bruch et un aspect froissé de l'EP. La RFM est rare,

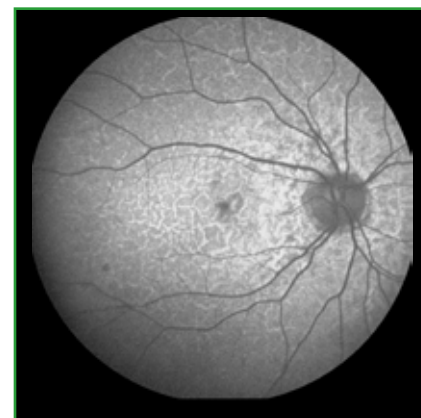


Fig. 3 : Autofluorescence de l'œil droit. Hyperautofluorescence du réseau de lignes étendues au pôle postérieur.

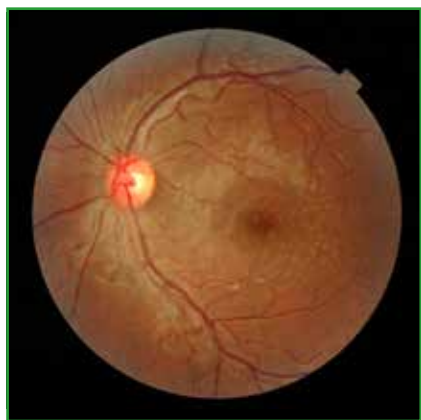


Fig. 1 : Rétinographie de l'œil gauche. Forme débutante, réseau de lignes blanchâtres en temporal de la macula.



Fig. 2 : Rétinographie panoramique de l'œil droit. Forme typique avec réseau de lignes en « terre sèche » étendu jusqu'en périphérie.

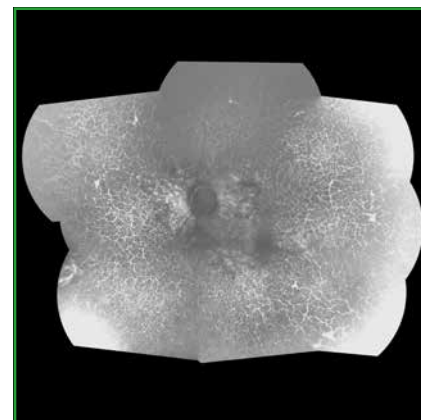


Fig. 4 : Angiographie fluorescéinique de l'œil gauche. Montage panoramique temps tardifs aspect en « peau de crocodile ».



Fig. 5 : OCT de l'œil droit : Aspect « froissé » de l'épithélium pigmentaire avec irrégularité de la nucléaire externe mais pas d'atteinte de la rétine interne.

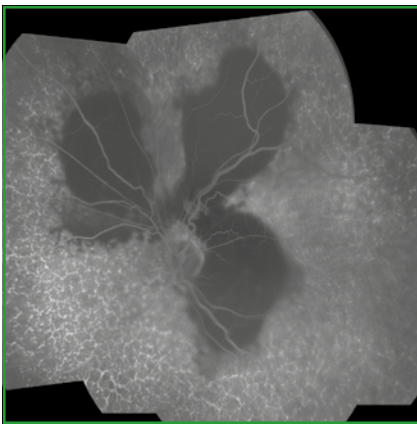


Fig. 6 : Angiographie fluorescéinique de l'œil gauche. Montage panoramique, effet masque des hémorragies sous rétiniennes compliquant des lésions polypoidales.



Fig. 7 : Rétinographie de l'œil gauche. Forme atrophique à extension progressive.

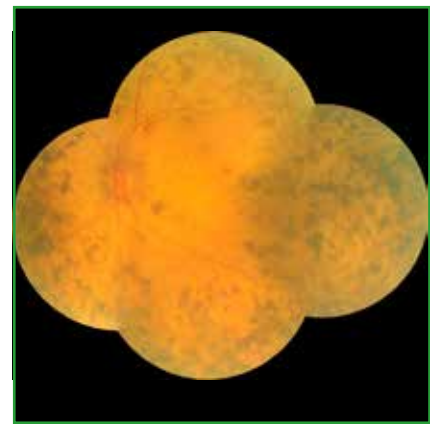


Fig. 8 : Rétinographie de l'œil gauche. Montage panoramique, forme atrophique avec raréfaction des plis et aspect de pseudo-rétinopathie pigmentaire.

mais se distingue des autres dystrophies par une expression clinique originale et un aspect en OCT caractéristique. L'évolution est très préoccupante, surtout pour les plus jeunes qui sont exposés à la survenue des complications. Chaque membre de la famille doit être informé et connaître les symptômes qui nécessitent un examen oculaire rapide. La RFM doit être évoquée chez tous les patients d'origine antillaise et qui présentent des signes de dystrophie rétinienne.

BIBLIOGRAPHIE

1. JEAN-CHARLES A, COHEN SY, MERLE H *et al.* Martinique (West-Indies) crinkled retinal pigment epitheliopathy: clinical description. *Retina*, 2013;33:1041-1048.
2. AGARWAL A. Martinique crinkled retinal pigment epitheliopathy. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases*, 2011:358-359.
3. MEUNIER I, LENAERS G, BOCQUET B *et al.* A dominant mutation in MAPKAPK3, an actor of p38 signaling pathway, causes a new retinal dystrophy involv-

ing Bruch's membrane and retinal pigment epithelium. *Hum Mol Genet*, 2016;25:916-926.

4. JEAN-CHARLES A, MERLE H, AUDO I *et al.* Martinique Crinkled Retinal Pigment Epitheliopathy. Clinical Stages and Pathophysiologic Insights. *Ophthalmology*, 2016;123:2196-2204.
5. FREUND B. Martinique crinkled retinal pigment epitheliopathy. *The Retinal Atlas*. 2016:126.

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

Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

Que sait-on de la toxicité rétinienne des inhibiteurs des MEK ?

RÉSUMÉ : Les traitements inhibiteurs de MEK représentent une nouvelle thérapie ciblée pour le traitement de certains cancers dont les mélanomes métastatiques. Leur utilisation est de plus en plus répandue avec des résultats encourageants. Cependant, ils présentent un effet indésirable fréquent : la rétinopathie aux anti-MEK. Elle est souvent bilatérale, dose-dépendante et se traduit typiquement par des décollements séreux rétiens : unique rétrofovéolaire ou multiples extrafovéolaires, par toxicité des cellules de l'épithélium pigmentaire. Elle est peu symptomatique, réversible et n'entraîne, dans la majorité des cas, pas d'arrêt ou de modification de posologie des anti-MEK.



E. BRUYERE, É. H. SOUIED
Service D'Ophtalmologie,
Centre Hospitalier Intercommunal
de CRÉTEIL,
Université de CRÉTEIL.

Les inhibiteurs de MEK (*mitogen-activated protein kinase*) ont suscité un intérêt considérable en oncologie. Ils ciblent une protéine kinase de la voie des kinase mitogène-protéines, qui est impliquée dans le développement de différents cancers [1]. Ainsi, les stratégies novatrices de thérapie ciblée ont considérablement prolongé la survie des patients présentant un mélanome métastatique. L'addition d'inhibiteurs sélectifs de MEK à l'inhibiteur BRAF (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) a également contribué à l'amélioration des résultats cliniques et a retardé le développement de la résistance aux médicaments chez les patients porteurs d'un mélanome avec une mutation BRAF V600 [2].

En France, les bithérapies utilisées en première intention associant un inhibiteur de BRAF à un inhibiteur de MEK sont l'association vemurafenib/cobimetinib ou l'association dabrafenib/trametinib. Bien qu'utilisée dans d'autres pays, l'association binimetinib/encorafenib ne possède pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et fait l'objet d'essais cliniques.

Cependant, cette nouvelle thérapie ciblée présente un effet indésirable ophtalmologique fréquent : la rétinopathie aux MEK-inhibiteurs.

Toxicité rétinienne des MEK-inhibiteurs

1. Fréquence et délai de survenue

La rétinopathie secondaire aux MEK-inhibiteurs est décrite dans la littérature comme une chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC). Deux études avec un effectif d'une trentaine de patients [3, 4] et 3 séries de cas [5-7] ont rapporté les effets indésirables rétiens des inhibiteurs de MEK. Récemment, une plus large série (62 patients) a analysé l'effet à long terme (sur une durée de 2 ans) de cette thérapie ciblée [8].

Ainsi, la première série publiée de 32 patients traités par anti-MEK (binimetinib) en mono ou bithérapie avec un anti-BRAF a montré une toxicité rétinienne chez 19 des 32 patients (soit 59 %) [3]. L'atteinte rétinienne apparaissait dans les 4 semaines suivant l'instauration du traitement.

La série de van Dijk *et al.* [4] a étudié 30 patients atteints de mélanome cutané et 5 patients atteints de mélanome uvéal traités par binimetinib. L'atteinte rétinienne était fréquente puisqu'il a été retrouvé un décollement séreux rétinien (DSR) chez 77 % des patients avec mélanome cutané et chez 60 % des patients avec mélanome de l'uvée. Le délai d'apparition était situé entre 2 heures et 3 semaines après l'initiation du binimetinib.

Enfin, la fréquence d'apparition d'une toxicité rétinienne était nettement supérieure dans la récente série d'Urner-Bloch *et al.* [8] puisque 12 patients sur 13 (92 %) traités par binimetinib en monothérapie et 39 patients (100 %) en bithérapie avec un anti-BRAF ont présenté une rétinopathie au cours du suivi dans un délai de 4 semaines. Aucun des patients traités par anti-BRAF seul n'a présenté d'atteinte ophtalmologique.

2. Signes fonctionnels

Malgré la fréquence de l'atteinte rétinienne, une proportion modérée de patients sont symptomatiques. La plainte fonctionnelle est représentée majoritairement par une baisse d'acuité visuelle modérée, voire des photopsies. Les symptômes peuvent apparaître dès les premières heures qui suivent l'initiation thérapeutique jusqu'à un mois. En effet, parmi les 77 % des patients de la série Van Dijk *et al.* [4] avec DSR à la tomographie en cohérence optique (OCT), seulement 23 % étaient symptomatiques. Urner-Bloch *et al.* [8] retrouvaient des symptômes fonctionnels chez 38 % des patients en monothérapie mais chez 69 % des patients en bithérapie.

3. Présentation clinique

La forme la plus couramment décrite est celle d'une rétinopathie CRSC-like. Elle est le plus souvent bilatérale et relativement symétrique. L'atteinte rétinienne peut être détectée au fond d'œil. Cependant, elle peut passer inaperçue

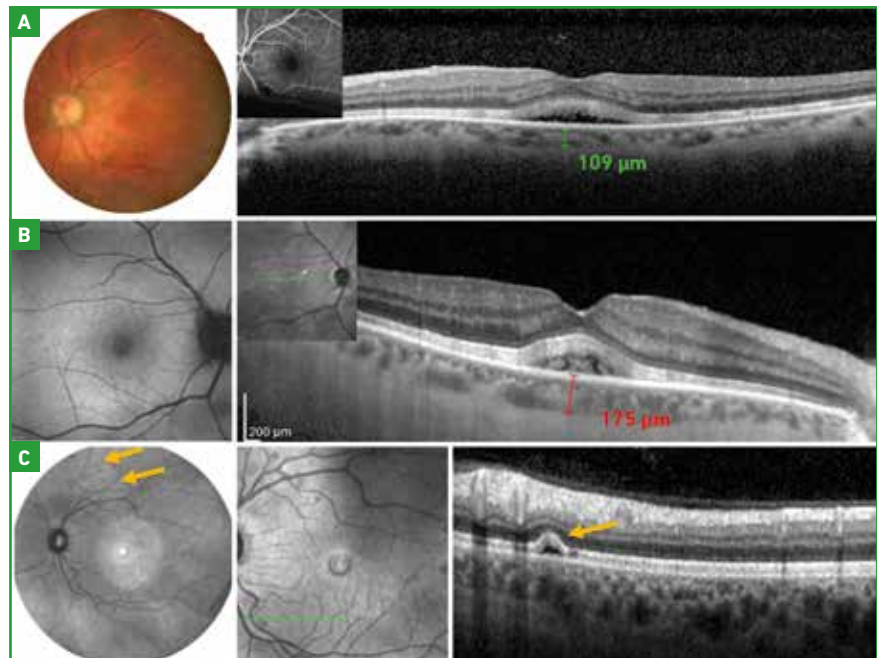


Fig. 1 : Présentation clinique de la rétinopathie aux inhibiteurs de MEK. **A :** Patient de 65 ans traité par cobimetinib + vemurafenib en bithérapie. Il présente une légère baisse d'acuité visuelle (20/25) aux 2 yeux apparue 15 jours après l'instauration du traitement. La photo du fond d'œil révèle une très discrète lésion ovale pâle et rétrofovéolaire compatible avec un probable décollement séreux rétinien (DSR) qui est confirmé par l'OCT. La choroïde est d'épaisseur normale. **B :** Cas de DSR rétrofovéolaire d'un patient traité par bithérapie (cobimetinib et vemurafenib) apparu à un mois du début du traitement. Le cliché en autofluorescence retrouve une légère hyperautofluorescence inhomogène circulaire rétrofovéolaire. En OCT, il existe un DSR rétrofovéolaire accompagné d'un épaississement de l'ellipsoïde et un aspect de dépôt de matériel hyperréflectif dans l'espace sous rétinien. L'acuité visuelle était à 20/32. **C :** Images en infrarouge et OCT d'une patiente de 42 ans, asymptomatique, traitée par bithérapie (cobimetinib et vemurafenib). Il existe un petit DSR rétrofovéolaire associé à plusieurs petits DSR extrafovéolaires multifocaux (flèches jaunes).

lorsque le DSR est de petite taille et nécessite la réalisation d'un OCT systématique.

En OCT, le DSR peut être unique ou multiple, rétro ou extrafovéolaire (*fig. 1A*). Dans tous les cas, le DSR est isolé : il n'existe pas de décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) ou de pachychoïde comme on peut en retrouver dans les cas de CRSC. La couche de l'ellipsoïde peut être épaissie mais l'architecture des couches rétinienne internes est respectée. Parfois, des lésions hyperréflectives comme des dépôts de matériel peuvent être visualisées prenant alors plutôt l'allure d'une dystrophie pseudovitelliforme (*fig. 1B*). L'angiographie à la fluorescéine ne retrouve pas de diffusion pouvant faire évoquer un éventuel point de fuite.

Certaines formes cliniques présentent

plusieurs petits DSR multifocaux (*fig. 1C*). Selon l'analyse de Urner-Bloch *et al.* [8], l'apparence morphologique du DSR serait dépendante du protocole thérapeutique pour le binimetinib. En effet, les patients en monothérapie présentaient majoritairement des DSR bulleux, multifocaux avec altération de la fonction visuelle alors que l'OCT des patients en bithérapie retrouvait plutôt un DSR étendu mais relativement plat s'accompagnant de peu de signes fonctionnels.

4. Électro-oculogramme (EOG)

Des tests d'électrophysiologie, à savoir un EOG, ont été réalisés pour 16 yeux avec DSR de la série de Van Dijk *et al.* [4], et 15 yeux (94 %) présentaient un ratio d'Arden diminué (< 1,65).

Ainsi, le mécanisme physiopatho-

Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

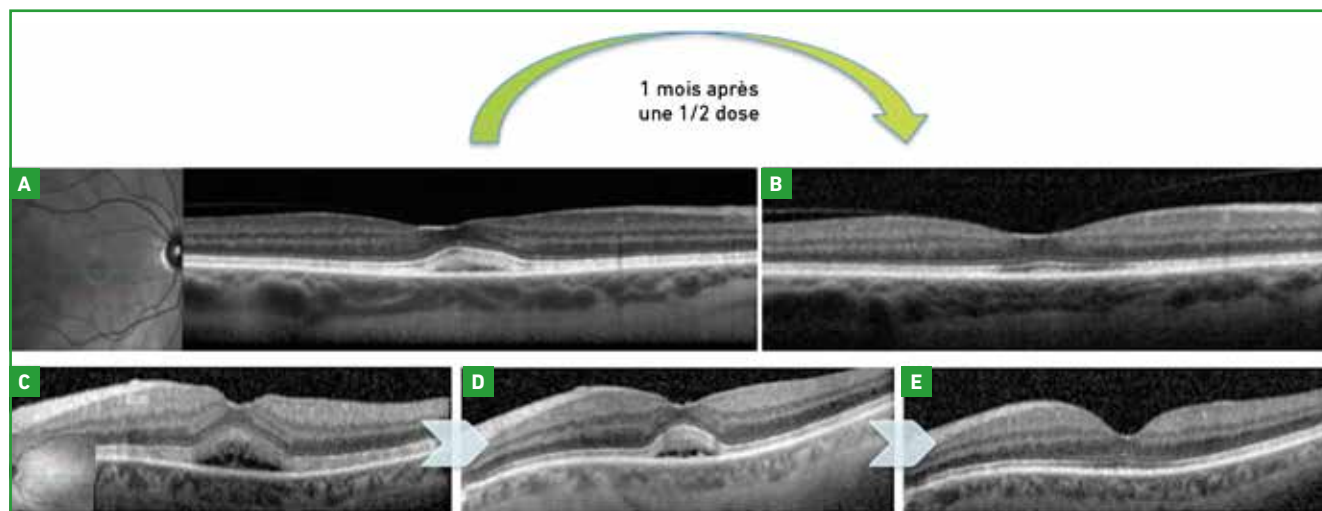


Fig. 2 : Évolution des anomalies rétinienne secondaires aux inhibiteurs de MEK. **A :** Patient symptomatique présentant un DSR rétrofovéolaire bilatéral après initiation d'une thérapie ciblée anti-MEK. Après discussion avec les onco-dermatologues, une diminution de la posologie (à demi dose) a été proposée et le DSR a complètement régressé un mois après l'adaptation posologique (**B**). OCT à 1 mois d'un patient sous bithérapie (cobimetinib et vemurafenib) montrant un DSR (**C**). Le traitement a été interrompu temporairement du fait d'une gêne fonctionnelle importante et d'une réponse thérapeutique non optimale sur le plan cancérologique. Malgré une légère régression, le DSR persiste sur l'OCT à 3 mois (**D**) et disparaît enfin complètement à 6 mois de suivi (**E**).

logique de l'atteinte rétinienne n'est pas clair, mais il s'agit probablement d'une toxicité des inhibiteurs de MEK sur l'épithélium pigmentaire entraînant un dysfonctionnement avec rupture de la barrière hématorétinienne [5]. Certains auteurs [4] évoquent la participation possible d'auto-anticorps anti-épithélium pigmentaire et anti-rétine, mais cette hypothèse reste controversée.

5. Évolution

L'atteinte est dose-dépendante et réversible. Le DSR peut régresser soit spontanément, soit avec réduction de la posologie, soit après une interruption thérapeutique (**fig. 2**). L'indication d'arrêt ou diminution des doses de MEK-inhibiteurs est établie en fonction de la répercussion fonctionnelle des anomalies rétinienne [9] après discussion avec les oncologues. La symptomatologie fonctionnelle est elle aussi réversible avec la régression du DSR.

Ainsi, la modification thérapeutique ne semble pas nécessaire devant l'apparition d'un DSR en OCT peu/ou pas symptomatique. C'est seulement en cas

de baisse d'acuité visuelle et de gêne fonctionnelle importante impactant la qualité de vie que la diminution de posologie, voire l'arrêt thérapeutique sont envisagés. Bien entendu, la décision d'adaptation posologique est pluridisciplinaire avec les dermatologues et les oncologues.

Autres atteintes ophtalmologiques

Les traitements inhibiteurs de MEK peuvent induire des anomalies vasculaires rétinienne favorisant la survenue d'occlusions veineuses rétinienne [10].

Des hypertonies oculaires rares de mécanisme inconnu ont également été décrites.

Conclusion

La toxicité des inhibiteurs de MEK est donc fréquente, mais peu symptomatique et réversible.

Un suivi ophtalmologique est donc primordial. Nous proposons le rythme de

suivi ci-dessous :

- un examen préthérapeutique à la recherche d'une atteinte rétinienne préexistante avec mesure de l'acuité visuelle, mesure de la pression intraoculaire, fond d'œil +/- rétinophotographies et OCT maculaire ;
- un suivi mensuel [11] avec : mesure de l'acuité visuelle, de la pression intraoculaire, examen du fond d'œil ± rétinophotographies et un OCT maculaire sont nécessaires. Ce suivi mensuel pourra éventuellement devenir trimestriel en l'absence d'atteinte ophtalmologique au cours des 3 premiers mois de traitement (puisque les données de la littérature montrent que l'atteinte ophtalmologique apparaît généralement dans les 4 semaines après l'initiation thérapeutique).

BIBLIOGRAPHIE

1. DHILLON AS, HAGAN S, RATH O *et al*. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene*, 2007;14;26:3279-3290.
2. SULLIVAN RJ, FLAHERTY KT. Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl*, 1990;49: 1297-1304.

3. URNER-BLOCH U, URNER M, STIEGER P *et al.* Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, 2014;25:1437-1441.
4. VAN DIJK EHC, VAN HERPEN CML, MARINKOVIC M *et al.* Serous Retinopathy Associated with Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Inhibition (Binimetinib) for Metastatic Cutaneous and Uveal Melanoma. *Ophthalmology*, 2015;122:1907-1916.
5. SCHOENBERGER SD, KIM SJ. Bilateral Multifocal Central Serous-Like Chorioretinopathy due to MEK Inhibition for Metastatic Cutaneous Melanoma. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2013;2013:673-796.
6. NIRO A, STRIPPOLI S, ALESSIO G *et al.* Ocular Toxicity in Metastatic Melanoma Patients Treated With Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Inhibitors: A Case Series. *Am J Ophthalmol*, 2015;160:959-967.
7. McCANNEL TA, CHMIELOWSKI B, FINN RS *et al.* Bilateral subfoveal neurosensory retinal detachment associated with MEK inhibitor use for metastatic cancer. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:1005-1009.
8. URNER-BLOCH U, URNER M, JABERG-BENTELE N *et al.* MEK inhibitor-associated retinopathy (MEKAR) in metastatic melanoma: Long-term ophthalmic effects. *Eur J Cancer Oxf Engl*, 1990;65:130-138.
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - [cited 2016 Mar 6]. Available from: <http://evs.nci.nih.gov>
10. HUANG W, YANG AH, MATSUMOTO D *et al.* PD0325901, a mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor, produces ocular toxicity in a rabbit animal model of retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*, 2009;25:519-530.
11. JOSE S PULIDO. MEK inhibitors and complications. AAO. 2016.

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

Première Mondiale
en Photocoagulation :
Cavité Laser à Fibre 577nm











MonoSpot



MultiSpot



Mode infraliminaire

NOUVEAU

- LONGUEUR D'ONDE PURE JAUNE
- RÉPARTITION HOMOGÈNE DE L'IMPACT LASER
- DURÉE DE VIE PROLONGÉE

Venez nous rendre visite aux JRO, stand n°46

Siège social : Tél : +33 (0)4 73 745 745
info@quantel-medical.fr
www.quantel-medical.fr



Le laser EASYRET est un laser pour applications ophtalmologiques et est un dispositif médical de classe IIb fabriqué par QUANTEL MEDICAL et dont l'évaluation de conformité a été réalisée par l'organisme LNE/G-MED « CE 0459 ». Il est destiné aux professionnels de santé dans le cadre du traitement de certaines affections oculaires. Lire attentivement la notice d'utilisation. Pour le bon usage de ce produit, il est recommandé de suivre les indications et contre-indications détaillées dans la notice d'utilisation du produit.
 Document publicitaire à destination des professionnels de santé.
 16/07/QUANTEL MED/PM/003 Date de réalisation : JUILLET 2016

■ Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

Que sait-on de la toxicité rétinienne des NRTI ?

RÉSUMÉ : La prescription d'antirétroviraux a permis de révolutionner la prise en charge des patients présentant une infection au VIH. Ayant un mécanisme d'action en lien avec l'ADN viral, ces médicaments sont connus pour avoir de nombreux effets indésirables. Les effets rétinotoxiques restent encore peu connus. Nous souhaitons, par cet article, faire connaître une atteinte rarement décrite car peu connue et secondaire à une classe particulière d'antirétroviraux de première génération : les NRTI (nucléotide ou nucléoside, *transcriptase reverse inhibitor*).



O. ZAMBROWSKI
Centre Hospitalier Intercommunal,
CRÉTEIL.

■ À propos d'un cas...

Un homme de 63 ans se présente pour un deuxième avis devant la découverte de lésions atrophiques choriorétiniennes en moyenne périphérie. Ce patient est peu symptomatique, il n'a pas d'antécédents familiaux de pathologie ophtalmologique, et a pour seul antécédent notable une infection VIH (virus d'immunodéficience acquise) traitée depuis 1996.

Son acuité visuelle est conservée à 20/25 à droite et 20/32 à gauche. Au champ

visuel *goldman*, on retrouve des scotomes arciformes sur les isoptères de moyenne périphérie. Au fond d'œil, les plages d'atrophies sont effectivement limitées à la moyenne périphérie et le pôle postérieur est préservé, ce qui est confirmé par les clichés en autofluorescence (*fig. 1*) et en OCT SD (*fig. 2*).

Après avoir éliminé les étiologies infectieuses, inflammatoires, héréditaires (choroïdérémie, atrophie gyrée) ou en rapport avec la myopie, l'hypothèse d'une cause iatrogène est évoquée...

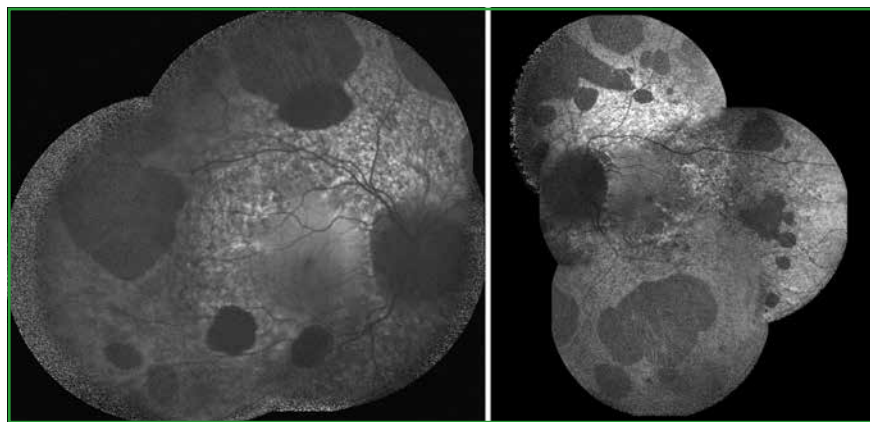


Fig. 1 : Cliché en autofluorescence du patient de 63 ans, traité depuis 19 ans par antirétroviraux de type NRTI, montrant les lésions atrophiques rétinienne et choriorétiniennes en *patches* très bien limitées de la moyenne périphérie avec une épargne du pôle postérieur.

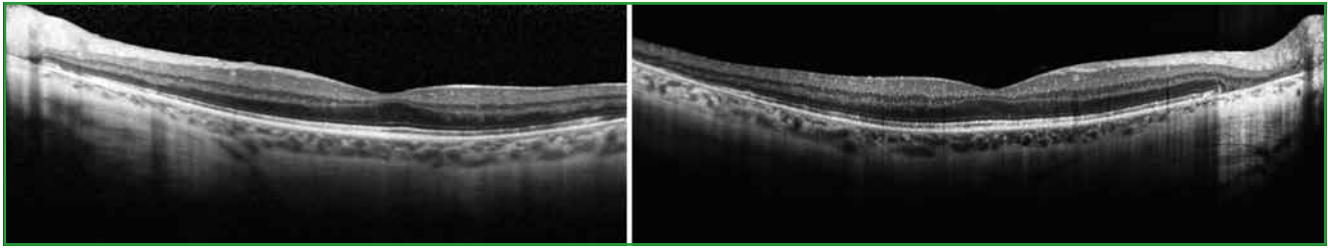


Fig. 2 : Cliché OCT SD du même patient confirmant l'épargne maculaire. Les lésions atrophiques et l'atteinte des photorécepteurs n'étant visualisé ici que sur la partie la plus temporale de la coupe OCT, tant pour l'œil droit que pour le gauche.

■ Toxicité rétinienne aux NRTI

L'atrophie chorioretinienne périphérique est secondaire à une intoxication prolongée aux antirétroviraux de la famille des NRTI (nucléotide ou nucléoside, *transcriptase reverse inhibitor*). Cette classe thérapeutique comprend depuis le début de l'histoire, des antirétroviraux les traitements les plus prescrits (Videx, Viread, Combivir, Truvada...) en mono ou en trithérapie.

Dans la littérature, quatre articles rapportent des cas de toxicité rétinienne secondaire à un traitement de ce type. Deux études prospectives ont été réalisées en 1992 [1] et 1993 [2], elles ont toutes les deux mis en évidence la survenue de lésions atrophiques périphériques chez des patients traités par de fortes doses de traitements antirétroviraux de type NRTI. Ces lésions sont rares mais elles peuvent apparaître très rapidement après le début du traitement.

La morphologie de ces lésions est très similaire dans l'ensemble des publications [1-4] avec des *patches* d'atrophie chorioretinienne caractéristiques prédominant en moyenne périphérie. La macula semble, elle, longtemps préservée. Le champ visuel est altéré en moyenne périphérie et le bilan électrorétinographique (ERG) confirme la présence d'une atteinte des fonctions des systèmes des cônes et des bâtonnets.

Les cas de toxicité rétinienne n'ont été décrits qu'après un traitement par NRTI de premières générations (didanosine et zidovudine). Elle est secondaire à une toxicité mitochondriale déjà connue [5] comme responsable d'autres types de toxicité touchant différents organes (ototoxicité, diabète mitochondrial, cardiomyopathie, néphrotoxicité, myopathie, pancréatite, stéatose hépatique...) et dont les manifestations cliniques sont phénotypiquement très proches de maladies mitochondriales connues. Le mécanisme de cette toxicité est en rapport avec l'arrêt prématuré des chaînes d'ADN mitochondrial, le défaut de fabrication d'enzyme mitochondrial et l'apoptose cellulaire secondaire à un signal mitochondrial.

Ces mécanismes toxiques pour la cellule semblent limités depuis l'avènement des NRTI de deuxième génération très largement utilisés de nos jours (exemple : le Truvada). Les ophtalmologistes devront donc rester sensibilisés à cet éventuel effet iatrogène.

■ Conclusion

Nous avons donc décidé de proposer un changement de classe thérapeutique aux médecins infectiologues s'occupant de notre patient. Il est trop tôt pour proposer de l'arrêt ou de l'évolution des lésions suite à l'arrêt du traitement.

Nous continuerons donc à le suivre régulièrement.

BIBLIOGRAPHIE

1. SCOTT M. WHITCUP *et al.* Retinal toxicity in human immunodeficiency virus-infected children treated with 2',3,-Dideoxyinosine. *Am J of Ophthalmol*, 1992.
2. NGUYEN BY *et al.* A pilot study of sequential therapy with zidovudine plus acyclovir, dideoxyinosine, and dideoxycytidine in patients with severe human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, 1993.
3. COBO J *et al.* Retinal toxicity associated with didanosine in HIV infected adults. *AIDS*, 1996.
4. ANNA GABRIELIAN *et al.* Didanosine-associated retinal toxicity in adults infected with human immunodeficiency virus. *Jama Ophthalmol*, 2013.
5. THOMAS KAKUDA, Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity, *Clin Therapeutics*, 2000.

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

■ Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

Que sait-on de la toxicité rétinienne des taxanes ?

RÉSUMÉ : Les taxanes sont des agents antimitotiques largement utilisés dans les chimiothérapies anti-cancéreuses. Ces cytotoxiques agissent en empêchant la réorganisation normale des microtubules intracellulaires. Une toxicité rétinienne rare peut survenir lors de leur utilisation. Cette toxicité se traduit par un œdème maculaire cystoïde caractérisé par l'absence de diffusion évidente de colorant à l'angiographie à la fluorescéine.

La physiopathogénie de cette toxicité des taxanes reste mal connue. Il pourrait s'agir d'une atteinte directe des cellules de Müller. Il n'existe pas de traitement spécifique mais l'interruption de ces anti-mitotiques permet en général de résorber l'œdème avec une récupération visuelle.



**S. NGHIEM-BUFFET^{1,2},
A. GIOCANTI-AURÉGAN²**

¹ Centre ophtalmologique d'imagerie et de laser, PARIS.

² CHU Avicenne, BOBIGNY.

Le docétaxel (Taxotère) et le paclitaxel (Taxol) appartiennent à la famille des taxanes, agents antimitotiques cytotoxiques qui agissent en empêchant la réorganisation normale des microtubules intracellulaires. Les taxanes ont démontré leur efficacité dans les cancers du sein, de l'estomac, du poumon et de la prostate. Dans de rares cas, ces produits peuvent être responsables d'une toxicité rétinienne qui se traduit par la survenue d'un œdème maculaire cystoïde [1-3].

■ Diagnostic clinique et paraclinique

L'œdème induit par les taxanes est en général bilatéral, symptomatique avec une baisse visuelle. L'examen et les photographies du fond d'œil (*fig. 1*) peuvent dans certains cas, montrer l'œdème maculaire cystoïde s'il est important. C'est la tomographie en cohérence optique (OCT) qui confirme la présence de l'œdème en montrant l'accumulation de fluide au sein de logettes cystoïdes

prédominant dans les couches plexiformes internes et externes de la rétine (*fig. 2 et 3*). L'angiographie à la fluorescéine est déterminante pour le diagnostic étiologique car elle ne retrouve pas de diffusion évidente de colorant (*fig. 4*).

■ Physiopathogénie

La physiopathogénie de cet œdème maculaire cystoïde sans diffusion angiographique n'est pas claire [4].

Plusieurs hypothèses ont été émises :

>>> La première serait une toxicité directe des taxanes sur les cellules de Müller [1,4]. Les cellules de Müller sont des cellules gliales impliquées dans l'homéostasie de la rétine et qui s'étendent dans toutes ses couches. Leur dysfonctionnement par toxicité des taxanes aboutirait à l'accumulation de fluide intracellulaire et à des diffusions infracliniques de fluide extracellulaire dans la rétine.

>>> Une autre hypothèse physiopathogénique serait une rupture partielle de



Fig. 1 : Rétinographies couleur OD et OG d'une patiente de 45 ans traitée par docétaxel et présentant une baisse visuelle bilatérale. On observe une modification du reflet maculaire avec aspect granité central.

la barrière hématorétinienne entraînant le passage des petites molécules et des petites protéines mais pas celui des grosses molécules de fluorescéine.

L'expansion du compartiment intracellulaire aboutissant à l'accumulation de fluide intracellulaire pourrait aussi être une explication possible de cet œdème maculaire sans diffusion évidente angiographique.

>>> Enfin, la dernière hypothèse serait un dysfonctionnement des cellules de l'épithélium pigmenté dû à l'effet des taxanes sur les microtubules intracellulaires [5]. Cette hypothèse se base sur

les anomalies visualisées sur les *spectral domain* OCT.

Le VEGF ne serait pas impliqué dans la physiopathogénie de ces œdèmes car leur survenue a été décrite chez des patients également traités par bevacizumab par voie systémique. De plus, les injections intravitréennes d'anti-VEGF ne semblent pas efficaces en cas d'œdème persistant.

■ Prise en charge

Il n'y a pas de traitement spécifique de l'œdème maculaire cystoïde par toxicité

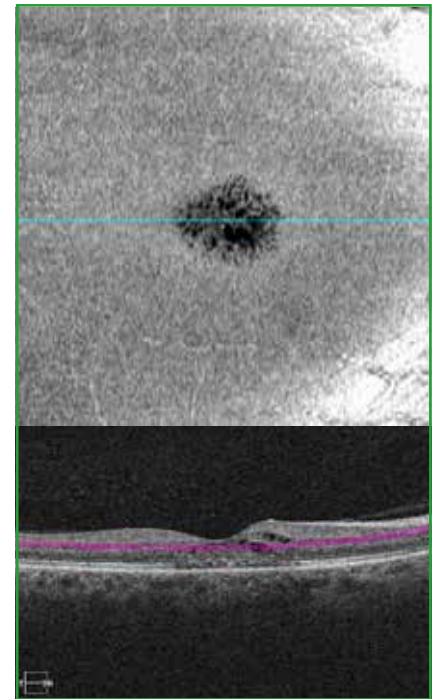


Fig. 3 : OCT en face montrant les petites logettes cystoïdes à l'OD.

des taxanes [6,7]. En premier lieu, il est recommandé d'interrompre cet agent chimiothérapeutique et de le remplacer par un traitement non toxique pour la rétine. Cet arrêt des taxanes est le plus souvent suivi d'une évolution favorable. Dans certains cas, on peut proposer en plus de l'arrêt de l'agent causal, l'administration topique de stéroïdes ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou la prise orale d'acétazolamide. Des cas d'œdèmes réfractaires à l'arrêt des taxanes ont été décrits même après injections intravitréennes d'anti-VEGF ou de triamcinolone. Dans certains cas, l'œdème peut disparaître spontanément avant même l'interruption des taxanes. Si la chimiothérapie ne peut être discontinuée pour des raisons systémiques, certains proposent la prise orale d'acétazolamide.

■ Conclusion

Les taxanes peuvent être responsables, dans de très rares cas, de toxicité rétinienne se traduisant par un œdème

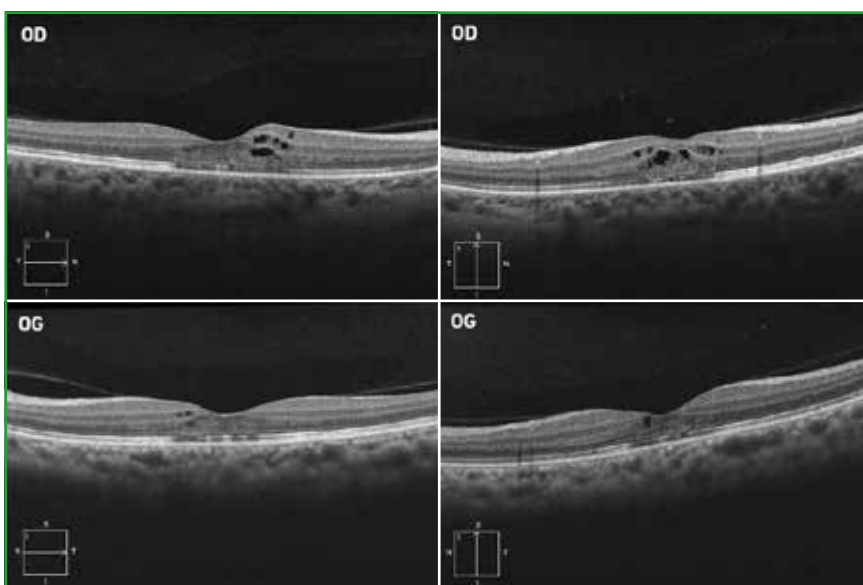


Fig. 2 : OCT maculaire OD et OG de la patiente. Présence de petites logettes cystoïdes intrarétiniennes prédominant à l'OD et zones d'interruption de la zone ellipsoïde.

Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

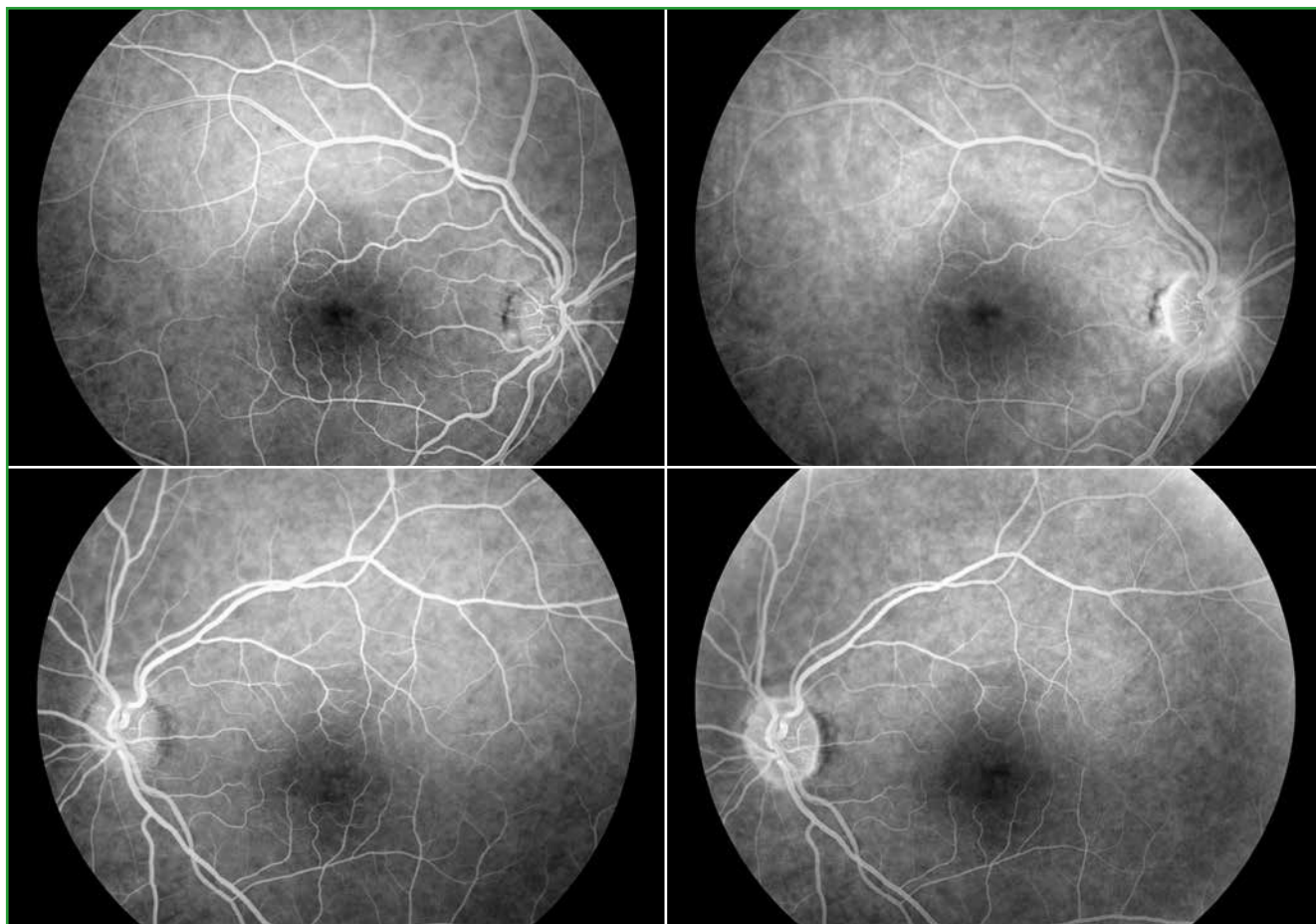


Fig. 4 : Angiographie à la fluorescéine ne retrouvant pas de diffusion évidente de colorant entre les temps intermédiaires (en haut) et les temps tardifs (en bas).

maculaire cystoïde responsable de baisse visuelle et caractérisé par l'absence de diffusion évidente en angiographie à la fluorescéine. L'arrêt du traitement permet en général la résorption de l'œdème avec une récupération de l'acuité visuelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. TEITELBAUM BA, TRESLEY DJ. Cystic maculopathy with normal capillary permeability secondary to docetaxel. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*, 2003;80:277-279.
2. JOSHI MM, GARRETSON BR. Paclitaxel maculopathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2007;125:709-710.
3. TELANDER DG, SARRAF D. Cystoid macular edema with docetaxel chemotherapy and the fluid retention syndrome. *Semin Ophthalmol*, 2007;22:151-153.
4. NAKAO S, IKEDA Y, EMI Y *et al*. Possibility of Müller Cell Dysfunction as the Pathogenesis of Paclitaxel Maculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2016;47:81-84.
5. KUZNETSOVA TI, CECI P, HERBERT CP. The mystery of angiographically silent macular oedema due to taxanes. *Int Ophthalmol*, 2012;32:299-304.
6. MAKRI OE, GEORGALAS I, GEORGAKOPOULOS CD. Drug-induced macular edema. *Drugs*. 2013;73:789-802.
7. LIU CY, FRANCIS JH, BRODIE SE *et al*. Retinal toxicities of cancer therapy drugs: biologics, small molecule inhibitors, and chemotherapies. *Retina*, 2014;34:1261-1280.

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

■ Actualités

Actualités dans le glaucome

RÉSUMÉ : Une table ronde animée par le professeur F. Aptel (CHU Grenoble) et à laquelle ont participé les docteurs A. Bastelica, S. Bijaoui, E. Blumen-Ohana, E. Bluwol, N. Bouamama, P. Buffiere, S. Buisson, L. Carballet, D. Gruber, F. Le Bot, J. Lemaçon, M. Nardin, R. Pescaru, J.M. Piaton, M. Poli, M. Rivière, J. Sahler, C. Ubaud et J. Vignes a été organisée par les Laboratoires Théa dans le cadre de l'*European Glaucoma Society* à Prague.

Le glaucome est en pleine révolution : de nouvelles techniques chirurgicales, de nouvelles classes thérapeutiques, de nouvelles formes d'administration, de nouvelles modalités de diagnostic et de suivi...

Après avoir stagné durant plusieurs décennies, gageons que nos pratiques dans le glaucome seront transformées du tout au tout au cours des prochaines années, comme le suggèrent les deux exemples suivants : la télémédecine et les nouvelles formes d'administration des médicaments anti-glaucomeux.

■ Le téléglaucome

Selon la définition de l'OMS, la télémédecine consiste en "l'échange d'informations médicales à distance *via* des méthodes de communications numériques dans le but d'améliorer l'état de santé d'un patient". Cette pratique est facilitée par l'utilisation de plus en plus répandue d'examen transmissibles par voie numérique (imagerie : OCT, échographie, scanner, monitoring : glycémie, pression artérielle...) et par l'évolution des technologies de communication.

Les besoins sont importants à la fois dans les pays en voie de développement mais aussi dans certaines zones rurales de pays occidentaux, où l'accès aux soins notamment spécialisés est limité. La nécessaire réduction des coûts de santé incite les mutuelles et les gouvernements à favoriser le développement de la télémédecine.

Le glaucome est une pathologie qui se prête bien à la télémédecine : le segment

antérieur peut être photographié, la gonioscopie peut également faire l'objet de photographies sur toute la circonférence de l'angle, et, grâce à de nouvelles caméras, le segment postérieur est vu en rétinophotographie et en OCT. La PIO peut être mesurée par un tonomètre à air et les valeurs transmises à l'ophtalmologiste à distance. La pathologie est fréquente avec peu de spécialistes disponibles, les critères de diagnostic et les algorithmes de prise en charge sont bien codifiés.

L'étude EQUALITY [1], actuellement en cours aux USA, cible la population afro-américaine très pauvre en Alabama. Un examen ophtalmologique complet et des photos sont réalisés par des optométristes dans les supermarchés Walmart, puis les données sont téléchargées et analysées par un médecin universitaire à distance. L'hypothèse proposée est que le rapport coût/efficacité serait meilleur avec la télémédecine qu'avec des consultations d'ophtalmologie avec présence

physique. Si l'étude valide la performance de la méthode, en l'absence de glaucome, ou en cas de glaucome avéré, il n'y aurait pas d'intervention médicale et, le médecin serait seulement consulté dans 5 à 10 % des cas, à distance, lorsque le diagnostic n'est pas évident.

Une expérience de téléglaucome a été réalisée au Kenya [2], dans une région rurale proche de Nairobi. 291 sujets de plus de 30 ans consultant à l'hôpital ont été inclus dans un protocole de dépistage. Un assistant médical pratiquait un examen macroscopique de l'œil, mesurait la PIO et réalisait un champ visuel FDT et une photo du fond d'œil après dilatation. Il faisait également remplir un questionnaire au patient concernant ses antécédents médicaux généraux et ophtalmologiques, puis envoyait les données sur un site web sécurisé. Un examen ophtalmologique complet était également réalisé sur place par un ophtalmologiste. Un diagnostic était établi par l'ophtalmologiste ayant examiné le patient et par un

Actualités

autre ophtalmologiste ayant reçu les données numérisées à distance.

Dans près d'un quart des cas, les photos n'étaient pas interprétables, en raison d'une cataracte ou d'opacités cornéennes, interdisant ainsi tout diagnostic à distance. Le taux de diagnostics concordant entre les deux médecins était mauvais en ce qui concerne l'interprétation des photos : 55 % pour le rapport *cup/disc*, plus faible pour la recherche d'excavations (31 %), 24 % pour l'atrophie péri-papillaire et 25 % pour les hémorragies papillaires. Il était en revanche excellent pour le champ visuel. Le taux de concordance pour le diagnostic global de glaucome était de 55 %. La spécificité du diagnostic à distance est bonne (95,8 %), avec très peu de faux positifs, mais la sensibilité est faible (41 %), le diagnostic de glaucome n'étant pas fait dans 6 cas sur 10. Une analyse combinée a montré toutefois que dans les pays développés, la sensibilité est meilleure, en moyenne de 83 % [3].

Au Canada, le coût moyen pour diagnostiquer un glaucome a été estimé à entre 400 à 1400 \$ en télémedecine, contre 1022 à 2020 \$ en consultation classique [3]. Le temps passé par le médecin a été évalué à une durée de 30 minutes à 1 heure en consultations contre 5 à 10 minutes pour l'analyse à distance, soit un coût de 400 à 500 \$ contre 50 ou 100 \$.

De l'avis des participants à la réunion, le temps passé pour le dépistage d'un glaucome en consultation n'est pas plus long qu'à distance si les examens de base ont été préalablement réalisés par un assistant. Par ailleurs, voir le patient en consultation permet de réaliser un *screening* complet non limité au glaucome. La télémedecine serait donc plutôt utile pour les zones et les populations d'accès difficile aux soins. Par ailleurs, la télémedecine pose la question de la responsabilité. Le médecin qui a fait le diagnostic à distance à partir de données qu'il n'a pas recueillies, et sachant que la qualité des images n'est pas toujours bonne, peut-il

être tenu pour responsable en cas d'erreur ? Se pose aussi la question du degré de délégation : le paramédical peut se contenter de faire l'acquisition des données, comme dans l'expérience kenyane, ou se substituer au médecin dans les cas simples, comme dans l'étude Wallmart. Les ophtalmologistes participant à la réunion sont globalement opposés à cette dernière hypothèse, d'où l'intérêt de s'organiser au cabinet pour répondre à la demande de soins, quitte à réaliser des vacations dans les zones sous-dotées en spécialistes, proposent certains. Les infirmières constitueraient une population adaptée au dépistage à distance, n'ayant pas pour vocation d'empiéter sur le rôle du médecin.

La télémedecine porte aussi le danger de la délocalisation de certains actes dans des pays en voie de développement. Une expérience de télémedecine a été réalisée dans le domaine de la radiologie aux USA, avec une équipe de radiologues en Inde disponibles 24 heures sur 24, analysant en 30 minutes les clichés qui leur sont envoyés et disponibles par téléphone si besoin [4]. Cela intéresse bien sûr au plus haut point les établissements hospitaliers, qui pourraient, grâce à ce type de service à distance, se passer de radiologues au sein de l'établissement et faire d'importantes économies en sous-traitant l'interprétation des images en Inde... En France, les pouvoirs publics et surtout les mutuelles auraient un fort intérêt financier à ce type d'organisation. Mais de l'avis des ophtalmologistes présents, "l'uberisation" du glaucome et de l'ophtalmologie en général s'accompagnerait d'une baisse de la qualité des soins.

La prise en charge des coûts afférents à la télémedecine et la rémunération des médecins constituent également une question non réglée. Des antennes décentralisées des cabinets ophtalmologiques pourraient être mises en place dans le cadre du système libéral. Les pouvoirs publics pourraient aussi subventionner des centres de dépistage.

Les nouveaux modes de délivrance des traitements antiglaucmateux

Les collyres sont pour le moment la seule forme disponible des traitements du glaucome, avec quelques inconvénients. La pénétration est d'à peine 10 %, le passage systémique des 90 % restant peut générer des effets secondaires (bêta-bloquants), le principe actif peut être dégradé par les enzymes cornéennes, le geste d'instillation nécessite une bonne technique, le collyre peut être toxique pour la surface oculaire. En cas de traitements multiples, l'administration doit être espacée dans le temps, au risque de faire un lavage des premiers collyres par les derniers...

Toutes sortes de nouvelles galéniques font actuellement l'objet de recherches : implants sous-conjonctivaux, implants dans les voies lacrymales, implants intracaméculaires ou intravitréens, implants sous ténoniens, nanoparticules muco-adhésives... Tous ces traitements exercent une action prolongée jusqu'à plusieurs mois et apportent une solution aux problèmes d'observance avec, à terme, une efficacité probablement supérieure à celle des collyres.

Les liposomes encapsulent les médicaments au sein d'une double couche lipidique. Ils peuvent être injectés sous la conjonctive où ils se dégradent progressivement, ou peuvent être déposés sur la conjonctive. Une étude de phase I a montré une baisse de PIO de 10 mmHg trois mois après une injection de prostaglandine sous forme de liposomes en sous-conjonctival [5].

Les anneaux conjonctivaux (**fig. 1**) sont déposés dans les culs-de-sac et une fois en place, ils ne sont plus perçus par le patient. Une étude a montré une moindre efficacité d'une prostaglandine dans un anneau conjonctival par rapport à un bêtabloquant en collyre avec seulement 20 % de baisse de la PIO [6].



Fig. 1 : Anneaux conjonctivaux [6].

Les implants dans les voies lacrymales sont en phase I ou II de développement avec des PG [7], et semblent prometteurs, avec une bonne tolérance, notamment sans épiphora malgré l'obstruction des voies lacrymales, et un effet prolongé. Ils se posent simplement comme un clou méatique, dans les voies lacrymales supérieures et inférieures, ou dans la seule voie inférieure.

L'implant en chambre antérieure a été évalué avec une prostaglandine chez des patients glaucomateux, en comparaison avec cette même prostaglandine en collyre dans l'œil controlatéral. La réduction de la PIO est similaire à 4 mois, sans réinjection ni traitement complémentaire pour plus de 90 % des yeux traités par implant [8,9] (fig. 2). À 1 an, près de 50 % des patients ont toujours une PIO contrôlée par le seul implant initial [9]. Les effets secondaires sont liés à l'injection, mais on observe très peu d'impact sur la surface oculaire, grâce aux très faibles doses suffisantes avec cette forme galénique. En cas d'allergie, il est relativement aisé de retirer l'implant au vitréotome.

Un développement est également en cours pour des implants d'une autre prostaglandine, avec des résultats similaires.

La pose en chambre antérieure est effectuée à la lampe à fente, sans nécessité d'une salle blanche contrairement aux IVT. Elle pourra être effectuée au cabinet ou dans des cliniques ou centres spécialisés.

Compte tenu du niveau de contraintes et des effets secondaires des collyres, les patients seront probablement enclins à préférer les injections à condition que la périodicité de celles-ci soit suffisamment longue. Le principal écueil des implants

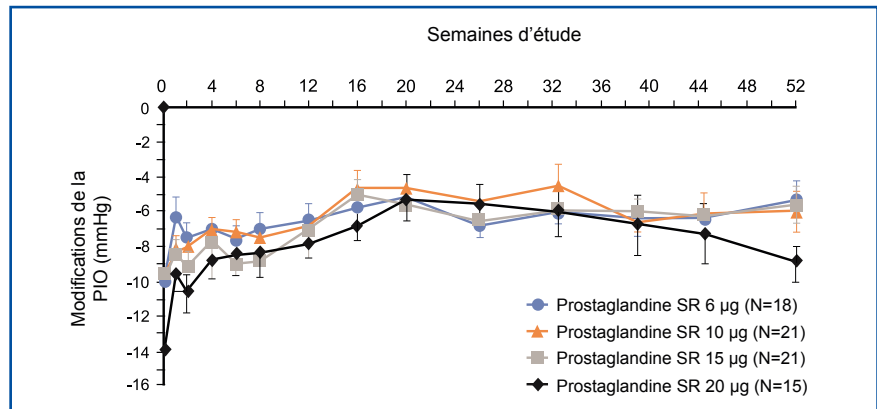


Fig. 2 : Évolution de la PIO sur un an avec un implant de prostaglandine en chambre antérieure [8].

camérulaires est pour les participants de la réunion le risque d'endophtalmie, qui, même infime, n'est pas justifiable s'il existe des alternatives thérapeutiques moins dangereuses. Les injections sous-conjonctivales ou les implants lacrymaux semblent, dans cette optique, plus acceptables.

Compte rendu rédigé par le Dr Élisabeth Millara.

BIBLIOGRAPHIE

1. OWSLEY C, RHODES LA, MCGWIN G *et al.* Eye Care Quality and Accessibility Improvement in the Community (EQUALITY) for adults at risk for glaucoma: study rationale and design. *Int J Equity Health*, 2015;14:135.
2. KIAGE D, KHERANI IN, GICHUHI S *et al.* The Muranga Teleophthalmology Study: Comparison of Virtual (Teleglaucoma) with in-Person Clinical Assessment to Diagnose Glaucoma. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2013;20:150-157.
3. THOMAS SM, JEYARAMAN M, HODGE WG *et al.* The Effectiveness of Teleglaucoma versus in-Patient Examination for Glaucoma Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 2014;9:e113779.
4. POLLACK A. Who's reading your X-Rays? The New York Times, 16 Nov 2003. <http://www.nytimes.com/2003/11/16/business/who-s-reading-your-x-ray.html>. Web. Accédé le 7/02/2017.
5. KIM NJ, HARRIS A, GERBER A *et al.* Nanotechnology and glaucoma: a review of the potential implications of glaucoma nanomedicine. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:427-431.
6. BRANDT JD, SALL K, DUBINER H *et al.* Six-Month Intraocular Pressure Reduction with a Topical Bimatoprost Ocular Insert. *Ophthalmology*, 2016;123:1685-1694.
7. MANICKAVASAGAM D, OYEWUMI MO. Critical Assessment of Implantable Drug Delivery Devices in Glaucoma Management. *J Drug Deliv*, 2013;2013: 895013.
8. LEWIS RA, CHRISTIE WC, Day DG *et al.* Bimatoprost Sustained-Release Implants for Glaucoma Therapy: 6-Month Results from a Phase I/II Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*, 2017. [Epub ahead of print]
9. PERERA S, LEWIS RA, CHRISTIE WC *et al.* Bimatoprost sustained-release implants for glaucoma therapy: 12-month interim results from a phase 1/2 clinical trial. ARVO, Seattle, USA, 1er-5 mai 2016. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57: E-Abstract 4280.

I Revues générales

Les données en vie réelle dans la DMLA néovasculaire : où en sommes-nous en 2017 ?

RÉSUMÉ : Les études pivotales sont les études de référence permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance des médicaments et l'obtention de leur mise sur le marché. Ainsi, les traitements anti-VEGF ranibizumab puis aflibercept ont démontré leur efficacité et révolutionné la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative (études MARINA et ANCHOR pour ranibizumab et VIEW 1 et 2 pour aflibercept). Néanmoins, les résultats de ces études d'enregistrement concernent des patients suivis dans des protocoles prédéfinis ne reflétant pas de manière identique la prise en charge réelle des patients. Leur application et leur efficacité en pratique quotidienne peut donc être interrogées. Les études dites « en vie réelle » de plus en plus fréquentes permettent ainsi de vérifier l'efficacité réelle des traitements et la consistance des résultats en pratique quotidienne. Bien que leur robustesse soit différente de celle des études pivotales, de par leur méthodologie qui peut parfois rendre difficile leur interprétation, ces études permettent de tirer des enseignements importants pour adapter notre prise en charge.



M. STREHO

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

L'Evidence based medicine ou "médecine basée sur les preuves" a souvent été réduite à l'analyse de données issues d'essais randomisés contrôlés, de méta-analyses d'essais randomisés ou de revues systématiques pouvant apporter des arguments avec de forts niveaux de preuve. Mais, si les essais cliniques randomisés restent la méthodologie de référence pour l'évaluation des médicaments et l'obtention d'une AMM, la transposabilité de leurs résultats peut être questionnée en raison de leurs conditions de réalisation éloignées de celles de la pratique quotidienne avec l'inclusion de patients sélectionnés, un suivi très encadré et la fréquente absence de prise en compte des critères de qualité de vie ou de satisfaction des patients.

Or, pour les fondateurs de la médecine basée sur les preuves, David Sackett *et al.* [1], la décision thérapeutique doit s'appuyer sur les données de la recherche, mais également sur la pratique clinique et les préférences du patient pour lui pro-

poser la prise en charge la plus appropriée (fig. 1).

Initialement, la demande de données issues d'études en vie réelle venait des Autorités de santé qui souhaitaient des informations sur l'utilisation des médicaments et s'assurer que les bénéfices démontrés dans les études pivotales sont bien consistants en condition de pratique quotidienne. Les études en vie réelle se sont développées et sont, parfois, devenues plus puissantes que

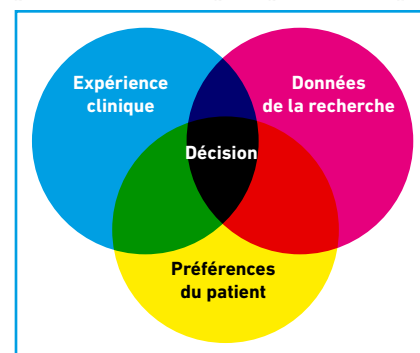


Fig. 1 : Les trois critères de la décision thérapeutique dans la médecine fondée sur les preuves [1].

les essais contrôlés randomisés pour l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des thérapeutiques sur le très long cours et sur de larges populations. Une bonne illustration de leur contribution à l'élaboration d'une médecine basée sur les preuves nous est fournie par leur application au traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Arrivée des anti-VEGF dans le traitement de la DMLA néovasculaire

De nombreuses composantes de l'angiogenèse (prolifération, migration des cellules endothéliales), ainsi que l'hyperperméabilité vasculaire, impliquent le vascular endothelial growth factor (VEGF). Ce rôle dans la néovascularisation oculaire en fait une cible de choix pour une thérapie anti-angiogénique [2].

De fait, le traitement de la DMLA néovasculaire a été révolutionné par la publication des résultats obtenus avec un anti-VEGF administré par injection intravitréenne (IVT), le ranibizumab, dans les essais cliniques pivotaux MARINA et ANCHOR [3, 4]. Dans l'étude MARINA, les patients traités avaient bénéficié d'un gain d'acuité visuelle (AV) moyen à un an de 7,2 lettres (échelle ETDRS) [3]. Les résultats de l'étude ANCHOR montraient quant à eux une amélioration majeure de l'AV avec un gain de 11,3 lettres (échelle ETDRS) [4]. Dans les deux essais démontrant clairement le bénéfice du traitement par le ranibizumab, cet anti-VEGF avait été injecté selon un schéma posologique mensuel fixe, quel que soit le cours de la maladie.

En pratique quotidienne, ce schéma d'administration peut néanmoins être difficile à mettre en place, que ce soit pour le patient ou pour les structures de dispensation des soins. Des études randomisées ont donc été initiées en vue de déterminer l'efficacité en termes de gain d'AV du ranibizumab avec des injections moins fréquentes.

L'étude PIER a évalué un traitement par trois doses de charge mensuelles suivies d'injections trimestrielles de 0,5 mg de ranibizumab. L'acuité visuelle moyenne a été stabilisée, mais n'a pas été améliorée de façon significative par rapport à l'inclusion [5].

Le schéma d'administration à la demande *pro re nata* (PRN), dans lequel la décision d'administrer le traitement dépend du statut de la maladie évalué par le médecin lors de visites de surveillance mensuel strict, a permis d'alléger le nombre d'IVT sans pour autant réduire le nécessaire suivi mensuel. Ainsi, dans l'essai HARBOR, l'utilisation du schéma PRN avec un suivi mensuel strict et des critères de retraitement stricts a permis une réduction du nombre d'injections de ranibizumab 0,5 mg (7,7 IVT en moyenne) par rapport à une administration mensuelle (12 IVT en moyenne) sans impact significatif sur le gain d'acuité visuelle (amélioration moyenne à 12 mois de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) par rapport à l'inclusion de 8,2 lettres pour le PRN *versus* 10,1 lettres pour le schéma mensuel) [7].

Les premières études en vie réelle

Au cours des dernières années, différentes études menées en vie réelle ont montré l'importance de la phase d'induction, l'importance du suivi strict et du nombre d'injection nécessaire pour assurer un gain d'acuité visuelle, les résultats obtenus en pratique clinique ne correspondant pas à l'efficacité démontrée dans les études pivotaux du ranibizumab.

Dans ces études, le changement moyen d'AV à 12 mois était effectivement compris entre 0 et 3,2 lettres (échelle ETDRS). Ces résultats peuvent résulter de la complexité en pratique clinique de routine de l'utilisation d'un schéma PRN avec le suivi mensuel strict indispensable à son efficacité. Cette hypothèse est étayée par la faible fréquence des injections rap-

portée dans ces études avec un nombre moyen de 4,3 à 5,1 IVT sur 12 mois [8-12].

Dernières études en vie réelle avec le ranibizumab

>>> Chong *et al.* ont effectué une **méta-analyse incluant 20 études** (18 358 yeux) évaluant le ranibizumab en vie réelle. Pour être incluses, les études devaient concerner des patients traités en injections mensuelles jusqu'à disparition des signes d'activité de la maladie et/ou atteinte de l'AV maximale, puis selon un schéma PRN.

La valeur initiale moyenne de l'AV variait de 48,8 à 61,6 lettres ETDRS. La variation moyenne de l'AV était comprise entre -2,0 et +5,5 lettres, avec une moyenne générale de +2,9 ± 3,2 lettres et une moyenne pondérée ajustée pour le nombre d'yeux dans l'étude de +1,95 lettres. Le nombre moyen d'injections variait de 4,2 à 7,5 avec une moyenne générale de 5,5 ± 0,8 (**fig. 2**) [13].

Cette méta-analyse indique donc que les résultats obtenus dans ces études en vie réelle ne correspondent pas aux résultats des essais contrôlés randomisés avec régimes fixes mensuels ou PRN mensuels stricts, ces schémas d'administration étant probablement difficiles à mettre en place en pratique quotidienne [13].

>>> LUMINOUS est une grande étude internationale, prospective, observationnelle, menée dans le but d'étudier la tolérance à long terme, les résultats d'efficacité et les schémas thérapeutiques utilisés avec le ranibizumab 0,5 mg dans toutes ses indications.

La troisième analyse intermédiaire de cette étude présente les résultats fonctionnels obtenus chez 4 497 patients DMLA naïfs de traitement. À 3 mois, les patients (n = 3 540) ont eu un gain moyen d'AV de 4,7 lettres pour une AV initiale de 51,5 lettres (Échelle ETDRS). À 12 mois, le gain moyen d'AV a été de 3,6 lettres (n = 1 961) pour une AV initiale de 52,7

Revue générale

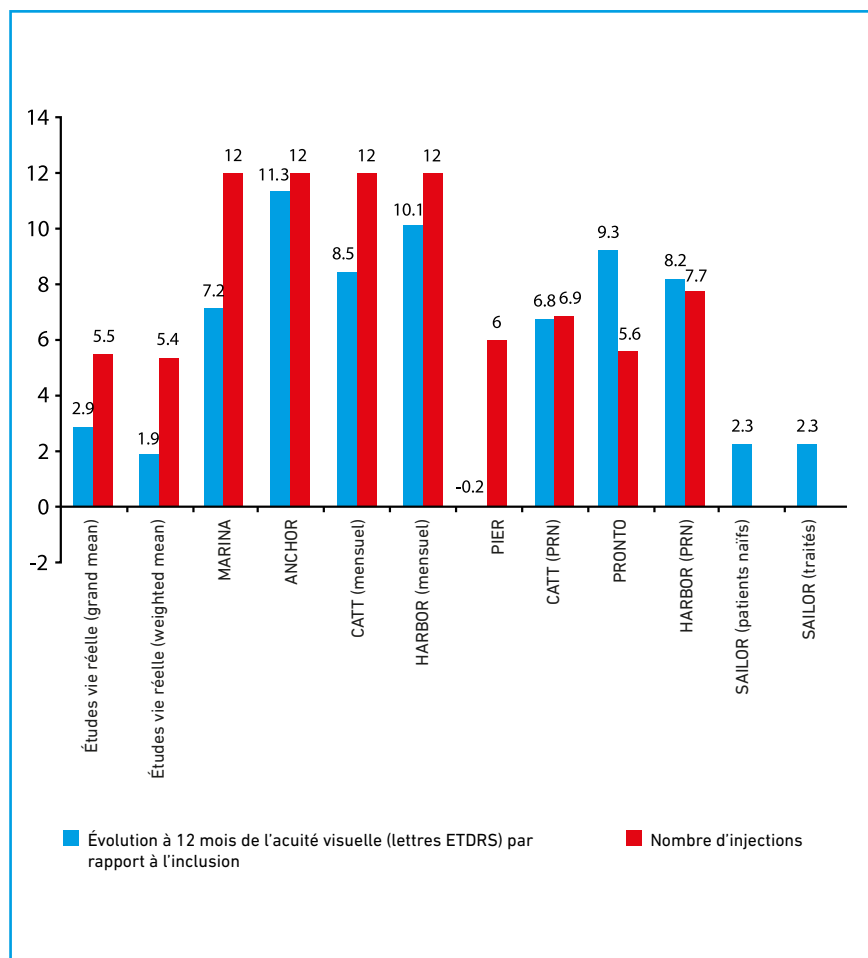


Fig. 2 : Évolution de l'acuité visuelle (lettres ETDRS) à 12 mois par rapport à l'inclusion [13].

lettres. Le nombre moyen d'injections et de visites de surveillance sur les 12 mois a été de $4,3 (\pm 2,6)$ et $7,3 (\pm 3,7)$ respectivement. Les gains d'AV étaient corrélés au nombre moyen d'IVT au cours de l'année avec un gain de 2,4 lettres pour moins de 3 IVT en moyenne, de 3,5 lettres pour de 3 à 6 IVT et de 4,5 lettres pour une moyenne de 7 injection et plus, montrant ici encore l'importance du suivi strict et du nombre d'injections nécessaires pour assurer un gain d'acuité visuelle (fig. 3) [14].

Études en vie réelle avec l'affibercept

Les études pivotales VIEW 1 et 2 ont montré l'équivalence clinique de l'affi-

bercept vis-à-vis du ranibizumab dans le traitement de la DMLA néovasculaire avec des gains d'AV moyen de 7,9 lettres pour VIEW 1 et 8,9 lettres pour VIEW 2. Ces études comprenaient une administration d'affibercept tous les deux mois après trois doses mensuelles initiales comparée à des injections mensuelles [15].

L'étude RAINBOW est une étude observationnelle, rétrospective et prospective, évaluant la prise en charge dans la pratique courante des patients naïfs d'anti-VEGF ou de laser maculaire, atteints de DMLA néovasculaire, traités par affibercept. Elle se déroule dans 55 centres à travers la France. L'étude comprend près de 600 patients qui ont reçu leur première IVT d'affibercept entre janvier 2014 et avril 2015. Les patients seront suivis sur 4 ans.

À l'occasion du congrès EURETINA 2016 à Copenhague, M. Weber a présenté les résultats d'une analyse préliminaire réalisée chez 196 patients qui ont complété 12 mois de suivi et ont reçu au moins une IVT [16]. À l'inclusion, l'âge moyen était de 78,8 ans et la MAVC moyenne, plutôt élevée, à 57,7 lettres.

Quatre-vingt-onze pour cent des patients ont reçu les 3 premières injections au cours des 120 premiers jours (période de dose de

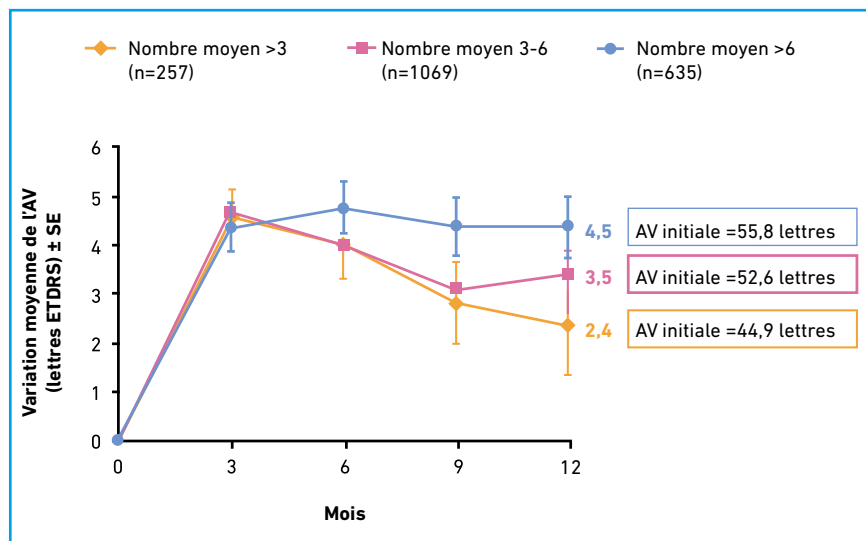


Fig. 3 : Gains d'acuité visuelle en fonction d'un nombre moyen d'injections [14].

charge). La variation moyenne de la MAVC à 12 mois était de 6,2 lettres chez l'ensemble des patients et de 7,4 lettres chez les patients ayant reçu une dose de charge ($p < 0,001$ par rapport à l'inclusion) (fig. 4).

Le pourcentage de patients ayant bénéficié d'un gain d'AV d'au moins 15 lettres a été de 21,4 % à 3 mois, de 21,6 % à 6 mois et de 25 % à 12 mois. Le pourcentage de patients ayant perdu plus de 15 lettres d'AV a été de 3,9 % à 3 mois, de 7,8 % à 6 mois et de 4,1 % à 12 mois.

Le pourcentage de patients ayant atteint une AV > 70 lettres a progressé avec le temps, passant de 32,1 % à l'inclusion à 44,8 % à 3 mois, 48,5 % à 6 mois et 47,4 % à 12 mois ($p < 0,001$ par rapport à l'inclusion).

Ces nouveaux résultats en vie réelle indiquent que les bénéfices d'aflibercept observés dans les études pivotales sont retrouvés en vie réelle avec un nombre d'IVT proche du schéma d'administration bimestriel.

■ Discussion

Les études en vie réelle présentent des limites méthodologiques évidentes vis-à-vis des essais contrôlés randomisés (études souvent rétrospectives, absence de groupe contrôle, populations de patients hétérogènes, etc.) qui peuvent rendre délicate l'interprétation des résultats. Il convient de rappeler que les résultats des différentes études ne peuvent être comparées "*stricto sensu*" et doivent faire l'objet d'une interprétation précautionneuse de notre part. Cependant, elles nous apportent des données qui peuvent très utilement compléter les résultats des études pivotales et contribuer à l'évolution vers une médecine factuelle qui prenne en compte la pratique clinique et les préférences du patient, conformément à la définition qu'en avait donné ses fondateurs [1].

Dans le traitement de la DMLA, les premières études en vie réelle ont clairement

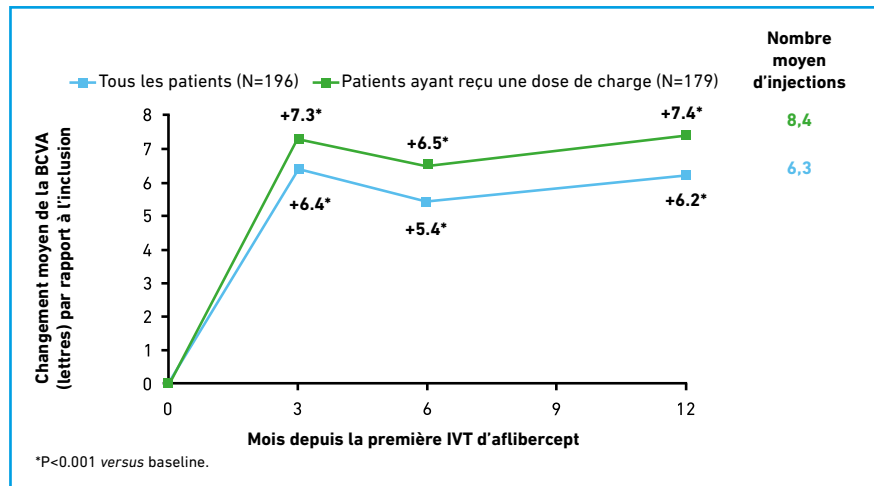


Fig. 4 : Résultats sur le gain moyen d'AV selon respect de la phase d'induction [16].

montré que les pratiques quotidiennes s'éloignent des conditions des essais randomisés et que le gain initial d'AV n'était pas maintenu à un an, probablement en raison de l'impossibilité de réaliser un suivi mensuel et par conséquent une trop faible fréquence des retraitements [8-12]. Il avait pourtant été montré qu'un schéma PRN strict permet l'obtention de bons résultats visuels, proches de ceux des études cliniques [6], mais le passage en vie réelle démontre ses limites face à l'âge avancé des patients et à l'organisation des centres de dispensation qui rendent un suivi mensuel strict difficilement réalisable en pratique [13].

Les données récentes issues de l'étude RAINBOW montrent que des résultats visuels proches des données des études pivotales peuvent être obtenus avec aflibercept avec un suivi et une fréquence d'administration proches du schéma bimestriel préconisé. Ces données suggèrent que l'aflibercept est adapté aux capacités de suivis et d'injections effectivement observées en pratique clinique [16]. Ces résultats doivent toutefois être confirmés par d'autres études actuellement en cours.

Récemment, des méthodes alternatives telles que le *Treat-and-Extend* et l'*Observe-and-Plan* ont émergé et pourraient permettre d'obtenir de meilleurs

résultats visuels, avec une fréquence d'injection appropriée, tout en réduisant la charge de traitement. Le schéma d'administration *Treat-and-Extend* consiste, après une phase d'induction de 3 injections, à contrôler et injecter le patient 6 semaines en l'absence de récurrence. Le délai de retraitement et de contrôle est augmenté de 2 semaines si le patient ne présente pas de récurrence et il est diminué d'autant en cas de récurrence. Cette approche permet d'identifier la fréquence d'injection appropriée à chaque patient. Il reste toutefois à conforter cette nouvelle approche de traitement en situation réelle [13].

■ Conclusion

Les données issues des études en vie réelle ont l'intérêt de nous faire utilement réfléchir sur nos pratiques. Dans le cadre du traitement de la DMLA, elles ont montré que les schémas de traitement doivent être compatibles avec les conditions d'exercice en routine quotidienne pour permettre les résultats visuels escomptés. Ainsi, il paraît difficile de respecter un suivi mensuel strict au cours du temps et le rythme du suivi comme la fréquence des IVT sont souvent insuffisants. Moins contraignant en termes de suivi et de fréquence des IVT, le schéma Q8 préconisé pour aflibercept paraît mieux adapté aux

Revue générale

capacités observées en pratique avec un nombre de suivi et d'injection correspondant aux capacités de suivi en vie réelle. Un bilan visuel est alors important à réaliser lors des visites de contrôle. Le régime *treat-and-extend* pourrait être une méthode alternative, mais il reste à conforter en situation réelle. Ces enseignements tirés de la prise en charge de la DMLA illustrent comment les données en vie réelle peuvent contribuer utilement à l'élaboration d'une médecine fondée sur les preuves, prenant en compte la pratique clinique et les préférences du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. SACKETT DL, ROSENBERG WM, GRAY JA *et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, 1996;312:71-72.
2. AMBATI J, AMBATI BK, YOO SH *et al.* Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol*, 2003;48: 257-293.
3. ROSENFELD PJ, BROWN DM, HEIER JS *et al.* for the MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355:1419-1431.
4. BROWN DM, KAISER PK, MICHELS M *et al.* for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355: 1432-1444.
5. REGILLO CD, BROWN DM, ABRAHAM P *et al.* Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*, 2008;145:239-248.
6. FUNG AE, LALWANI GA, ROSENFELD PJ *et al.* An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:566-583.
7. BUSBEE BG, HO AC, BROWN DM *et al.* Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2013;120:1046-1056.
8. FINGER RP, WIEDEMANN P, BLUMHAGEN F *et al.* Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the

POINTS FORTS

- Les données issues d'essais contrôlés randomisés sont de plus en plus souvent complétées par des données issues d'études en vie réelle qui renseignent sur l'application en pratique quotidienne.
- Les données issues des études pivotales MARINA et ANCHOR évaluant le ranibizumab en régime fixe mensuel ont révolutionné la prise en charge de la DMLA.
- Les résultats des premières études en vie réelle ont cependant montré que les pratiques s'éloignaient des conditions des essais cliniques randomisés avec, pour conséquence, des bénéfices nettement moins favorables qu'attendus.
- Le PRN mensuel strict est efficace mais démontre ses limites en vie réelle. Aujourd'hui les rétinologues s'orientent plus vers une approche de *Treat & Extend* ou *Observ and Plan*.
- Les données récentes de RAINBOW montrent que nos pratiques sont proches du schéma recommandé dans l'AMM d'aflibercept et que les résultats sont transposables en vie réelle.
- Au final, les enseignements tirés de la prise en charge de la DMLA illustrent comment les données en vie réelle peuvent contribuer utilement à l'élaboration d'une médecine factuelle.

WAVE study – A noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol*, 2013;91:540-546.

9. RAKIC JM, LEYS A, BRIE H *et al.* Real-world variability in ranibizumab treatment and associated clinical, quality of life, and safety outcomes over 24 months in patients with neovascular age-related macular degeneration: the HELIOS study. *Clin Ophthalmol*, 2013;7:1849-1858.
10. COHEN SY, MIMOUN G, OUBRAHAM H *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.
11. HOLZ FG, TADAYONI R, BEATTY S *et al.* Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2014;99:220-226.
12. WRITING COMMITTEE for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group. The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity. *Ophthalmology*, 2014;121: 1092-2101.
13. CHONG V. RANIBIZUMAB for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. *Eye*, 2016;30:1526.
14. BRAND C, LACEY S. with neovascular age-related macular degeneration: an interim analysis from the LUMINOUS™ study. *ARVO* 2016 abstr. A0152
15. HEIER JS, BROWN DM, CHONG V *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012;120: 209-210.
16. WEBER M. The RAINBOW study: real life use of intravitreal aflibercept in France; observational study in wet age-related macular dégénération. 16th EURETINA Congress, Copenhagen, 8-11 September 2016. Oral Présentation.

L'auteur a déclaré des conflits d'intérêts avec les laboratoires Novartis, Bayer, Allergan et Alcon.

■ Revues générales

Génétique et DMLA : que dire, que faire en cabinet de ville ?

RÉSUMÉ : La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie multifactorielle, associant des facteurs de risque environnementaux et génétiques. La composante génétique est forte : 2 gènes majeurs ont été identifiés (le gène *CFH* et le gène *ARMS2*), la fréquence des variants à risque est grande dans la population générale, et leur association forte à la maladie. Actuellement, les résultats des recherches en génétique de la DMLA ont permis d'apporter des réponses dans la compréhension de la maladie et de cibler certaines voies thérapeutiques, mais à ce jour, ils n'ont pas encore permis d'aboutir à des thérapeutiques ou à des prises en charges spécifiques adaptées au génotype des patients.

Que faut-il faire et dire face à notre patient ?



J. ZERBIB
Nice Retina, NICE.

Pour comprendre les facteurs génétiques plus en détail

En 2005, 2 gènes forts de susceptibilité à la DMLA, *CFH* et *ARMS2* ont été identifiés sur les chromosomes 1 et 10.

1. Gène du facteur H du complément (*CFH*)

Le facteur H du complément est un élément majeur régulant la cascade du complément. Le facteur de susceptibilité génétique correspond à un polymorphisme entraînant le remplacement d'une tyrosine par une histidine en position 402 (Y402H) de la protéine. Cette région est un domaine qui fixe l'héparine et la CRP, et il est donc probable que le changement d'acide aminé puisse modifier partiellement la régulation des processus inflammatoires dans la rétine. Ces résultats ont été répliqués dans différentes populations et dans les différentes formes cliniques de la DMLA.

Il est important de noter que la fréquence de l'allèle à risque est élevée dans la population générale (de l'ordre de 0.38), et qu'il s'agit d'un facteur fort de susceptibilité à la DMLA. En effet, les *odds ratio* sont aux alentours de 2 à 3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour le gène *CFH* (hétérozygotes) et aux alentours de 5 à 6 chez les individus porteurs de 2 variants à risque pour ce gène (homozygotes). La découverte de ce facteur pourrait donner lieu à de nouvelles pistes thérapeutiques visant à réguler les phénomènes d'inflammation pouvant constituer un substrat physiopathologique de la maladie.

2. Gène *ARMS2*

Plusieurs études d'association ont identifié un deuxième gène sur le chromosome 10 en 10Q26, appelé *ARMS2* (*Age-Related Maculopathy Susceptibility 2*), porté par le polymorphisme A69S. Les fonctions précises

Revue générale

POINTS FORTS

- Les résultats des recherches en génétique de la DMLA ont permis d'apporter des réponses dans la compréhension de la maladie et de cibler certaines voies thérapeutiques (ex : la cascade du complément).
- La composante génétique est forte dans cette maladie.
- Plusieurs études ont permis de montrer une association entre le génotype et la réponse au traitement (ex : anti-VEGF, lampalizumab, antioxydants...). Ces résultats n'ont à ce jour, pas permis d'établir de stratégies thérapeutiques ou préventives spécifiques en pratique courante.

de ces gènes dans la rétine sont peu connues. Comme pour le gène *CFH*, la fréquence de l'allèle à risque pour le gène *ARMS2* est élevée dans la population générale (elle est estimée à 0.17). Ce gène représente également un risque fort de susceptibilité. En effet, les *odds ratio* sont aux alentours de 2 à 3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour ce gène (homozygotes) et aux alentours de 7 à 8 chez les individus porteurs de 2 variants à risque (homozygotes), voire même supérieurs dans certaines études.

Ces 2 gènes sont des facteurs forts de susceptibilité à la DMLA. Rivera et al. estiment que les individus doubles homozygotes porteurs des variants à risque de *ARMS2* et du *CFH* ont un OR de 57.6 de développer une DMLA. Scholl et al. évaluent que les individus homozygotes pour les allèles à risque des gènes *CFH*, *ARMS2* et *C2* ont un risque multiplié par 250 de développer la maladie par rapports à des individus ne portant aucun variant à risque pour ces 3 gènes.

Les auteurs estiment que 10 % de la population a un risque multiplié par 40 de développer la maladie et que 1 % de la population, homozygote pour les variants à risque de ces 3 gènes, a un risque multiplié par 250 par rapport aux individus ne portant aucun variant à risque pour ces 3 gènes (environ de 2 % de la population).

3. Autres gènes impliqués

À l'instar du *CFH*, d'autres facteurs impliqués dans la cascade du complément apparaissent comme des facteurs de susceptibilité. En effet, des études montrent que des variants génétiques du facteur B ainsi que des composants C2 et C3 du complément sont associés à la DMLA. Il existe également de rares variants identifiés responsables d'une association très forte à la maladie (ex : gène *CFI*, impliqué dans la cascade du complément avec un OR = 22.2) Un certain nombre d'autres gènes ont également été montrés comme associés à la maladie (*VEGF*, *LIPC*, *SCARB1*...)

4. Facteurs génétiques et réponse thérapeutique

De plus en plus d'études analysent la réponse aux différents traitements de la DMLA en fonction des facteurs de susceptibilité génétique, en particulier concernant les antioxydants et la réponse aux anti-VEGF. En fonction du génotype des patients, des réponses différentes ont pu être mises en évidence pour ces traitements. Une méta-analyse sur le sujet, regroupant 10 études et 1 510 patients a été publiée dans *PlosOne* en 2012 et a conclu à une association du variant Y402H du gène *CFH* avec la réponse au traitement, en particulier pour les anti-VEGF. Plus récemment, le lampalizumab, molécule en

cours d'essai dans la DMLA atrophique, a démontré avoir un rôle thérapeutique plus grand dans un sous-groupe de patients présentant un polymorphisme spécifique pour le gène *CFI*.

Que dire à notre patient ? Que faire ?

Actuellement, les résultats des recherches en génétique de la DMLA ont permis d'apporter des réponses dans la compréhension de la maladie et de cibler certaines voies thérapeutiques. Mais à ce jour, ils n'ont pas permis d'aboutir à des thérapeutiques ou à des prises en charges spécifiques en fonction du génotype (Dépistage plus précoce ? Modification des stratégies de traitements ? Molécules spécifiques ? Évolutive ?).

La génétique permet d'expliquer aux patients que par rapport à la population générale, il existe un risque plus grand que les apparentés soient atteints d'une DMLA. Nous pouvons sensibiliser les enfants de patients atteints de DMLA à respecter les règles hygiéno-diététiques recommandées, à éviter le tabac, ou à surveiller le fond d'œil après 50 ans mais finalement, comme chez tout le monde. Certains patients nous demandent parfois, pourquoi, malgré leur mode de vie sain et l'absence de facteur de risque environnementaux, la maladie est survenue dans leur cas. La composante génétique forte dans la DMLA permet de répondre à cette question.

Les résultats des études génétiques permettent également de répondre à la question de l'évolution de la recherche et d'expliquer que des progrès ont été faits ces dernières années, non seulement dans une meilleure compréhension de la maladie, mais aussi dans l'élaboration de thérapeutiques spécifiques en cours d'essai (ex : mise en évidence de la voie de l'inflammation et essais thérapeutiques de la molécule POT-4).

Les tests génétiques pour identifier les allèles à risque des principaux gènes associés à la DMLA existent. Selon des procédés simples (ex : écouvillon salivaire), nous pouvons ainsi entrevoir les consultations futures en DMLA où nous réaliserons des tests génétiques après avoir examiné le patient pour répondre aux questions de l'évolution de la maladie ou pour adopter une stratégie thérapeutique en fonction du génotype.

BIBLIOGRAPHIE

1. TAN PL *et al.* AMD and the alternative complement pathway: genetics and functional implications. *Hum Genomics*, 2016;21:10(1):23.
2. HADDAD S *et al.* The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date. *Surv Ophthalmol*, 2006;51(4):316-363.
3. CHEN H *et al.* Association between variant Y402H in age-related macular degenera-

tion (AMD) susceptibility gene CFH and treatment response of AMD: a meta-analysis. *PLoS One*, 2012;7(8):e42464.

4. HO L *et al.* Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and omega-3 fatty acids: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*, 2011;129(6):758-766.

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

réalités

OPHTALMOLOGIQUES

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

Médecin: ☐ 1 an: 60 € ☐ 2 ans: 95 €

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

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

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

Bulletin d'abonnement

Nom:

Prénom:

Adresse:

Ville/Code postal:

E-mail:

Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature:



[illegible]

A word cloud featuring the French words 'LIBERTÉ' and 'EFFICACITÉ'. The words are rendered in a variety of sizes, weights, and orientations (horizontal and vertical). The background is dark, and the words are in a light, possibly white or light blue, color. The overall composition is dense and abstract, with the words overlapping and filling the space.



NOVARTIS