



**Comment prendre en charge  
le syndrome pseudoexfoliatif ?**

**Nouvelle imagerie des néovaisseaux  
choroïdiens du myope fort**

**Tomographie en cohérence optique (OCT)  
dans les tumeurs oculaires**

**Évaluation du risque de DMLA lors de la consultation**



NOUVELLE ASSURANCE AUTO : DES GARANTIES QUI S'ADAPTENT À VOS CONTRAINTES, TOUT NATURELLEMENT.

1

Des formules et des garanties **modulables en fonction de vos besoins.**

2

**Une couverture sans franchise** en cas de bris de glace, de vol et d'incendie.

3

Prise en charge du vol **par effraction électronique.**

4

Un tarif adapté si vous roulez **moins de 8 000 km/ an.**

5

**Assistance 0 km incluse** et nouveau service « e-dépanneuse ».

Contactez vite votre **Agent Général**



**0 969 32 4000**

Service gratuit  
+ prix appel

Le contrat La Médicale Assurance Automobile est assuré par LA MEDICALE DE FRANCE - Société Anonyme au capital entièrement libéré de 2 160 000 euros. Siège social : 50-56, rue de la Procession, 75015 Paris. Adresse de correspondance : 3, rue Saint-Vincent-de-Paul, 75499 Paris Cedex 10. 582 068 698 RCS Paris - Société d'assurance agréée en France par l'Autorité de Contrôle Prudentiel, 61, rue Taitbout 75436 Paris Cedex 09 ; TVA intracommunautaire N° FR 78 582068698.

LA MÉDICALE COURTAGE Siège social : 3, rue Saint Vincent de Paul - 75010 Paris Société par actions simplifiée au capital de 10 000 euros immatriculée sous le numéro 822 103 099 RCS PARIS Société de courtage d'assurances inscrite sous le numéro d'immatriculation d'intermédiaire en assurance ORIAS N° 16 005 653.

Le contrat La Médicale Assurance 2 roues est commercialisé par La Médicale Courtage.

La marque RUN ASSURANCE est la propriété de RUN Services. RUN Services 87 avenue François Arago - 92022 NANTERRE Cedex Société de Courtage d'Assurances - SAS au capital de 200 000 euros RCS NANTERRE B 329 817 316 - APE NAF 672 Z - SIRET : 32981731600055 Assurance Responsabilité Civile conforme aux articles L530-1 et L530-2 du Code des Assurances - ORIAS 07038092. Ces entreprises sont régies par le Code des Assurances.

Document à caractère publicitaire simplifié et non contractuel, achevé de rédiger en mai 2017. Réf : AP 4787. Photo : Shutterstock



[lamedicale.fr](http://lamedicale.fr)

**La médicale**  
assure les professionnels de santé

VOTRE ASSURANCE NATURELLE  
POUR VOTRE AUTO AUSSI

NOUS PROTÉGEONS  
AUSSI  
VOTRE 2 ROUES  
POUR QUE VOUS  
ROULIEZ EN TOUTE  
LIBERTÉ



# 11<sup>es</sup> JOURNÉES INTERACTIVES DE FORMATION DE RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

## ■ Jeudi 25 janvier 2018

Matin

### **Controverses dans le segment antérieur**

sous la présidence du Pr Laurent LAROCHE

Après-midi

### **Controverses dans le segment postérieur**

sous la présidence du Pr Jean-François KOROBELNIK

## ■ Vendredi 26 janvier 2018

Matin

### **Actualités dans le glaucome**

sous la présidence du Pr Florent APTEL

Après-midi

### **Myopie forte**

sous la présidence du Pr David GAUCHER

Coordination scientifique : Dr Thomas Desmettre, Dr Damien Gatinel

**JEUDI 25 ET VENDREDI 26 JANVIER 2018**  
PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES



## Jeudi 25 janvier 2018 – Matin

### Controverses dans le segment antérieur

Président: Pr Laurent LAROCHE

- **Quand l'endothélium défaille:**  
Greffe endothéliale en technique DMEK ou DSEK? V. Borderie vs M. Muraine
- **Chirurgie réfractive de la myopie:**  
Smile ou LASIK? C. Ganem vs D. Gatinel
- **Chirurgie de la cataracte:**  
J'opte pour les nouveaux phacolasers ou  
Je garde seulement mon phacoémulsificateur classique A. Denoyer vs T. Amzallag
- **Chirurgie cornéenne de la presbytie:**  
Faut-il opérer un œil ou les deux yeux? F. Malecaze vs E. Hachet
- **Discussion générale**

## Jeudi 25 janvier 2018 – Après-midi

### Controverses dans le segment postérieur

Président: Pr Jean-François KOROBELNIK

- **Vitrectomie transconjonctivale:**  
Pas d'avantage à faire petit, je reste en 23G Y. Le Mer  
Plus c'est fin mieux c'est, donc vive le 27G Auteur en attente
- **OCT-angio:**  
Pour l'instant, plus intéressant qu'utile T. Desmettre  
Il rend l'angiographie très rarement nécessaire S. Gattoussi
- **IVT dans la DMLA:**  
Pas de grande différence entre les 3 anti-VEGFs J.-F. Girmens  
Les 3 anti-VEGFs n'ont pas la même efficacité S. Baillif
- **Les injections chez le diabétique:**  
Commencer par un anti-VEGF S. Nghiem-Bufferet  
Commencer par un corticoïde B. Dupas
- **Discussion générale**

## Vendredi 26 janvier 2018 – Matin

### Actualités dans le glaucome

Président: Pr Florent APTEL

#### Mises au point interactives

- Le traitement médical du glaucome en 2018 F. Aptel
- Le traitement chirurgical du glaucome en 2018 C. Schweitzer

#### Questions flash

- AIC étroit: quand faire une iridotomie? quand faire une phacoexérèse? E. Bluwol
- Hypertonie isolée: quand traiter? quand réaliser un simple suivi? C. Schweitzer
- Glaucome à angle ouvert: quand préférer une trabéculoplastie au traitement médical? H. Bresson-Dumont
- Glaucome: quand demander une imagerie cérébrale et un bilan de neuropathie optique? Auteur en attente
- Glaucome qui évolue malgré une PIO bien contrôlée: que faire? M. Poli
- Glaucome agonique: puis-je encore opérer? Sinon que faire? Auteur en attente

## Vendredi 26 janvier 2018 – Après-midi

### Myopie forte

Président: Pr David GAUCHER

#### Mises au point interactives

- OCT du myope fort: comment le réaliser et que peut-on voir? D. Gaucher
- Néovaisseaux du myope fort: comment les traiter avec les anti-VEGFs? Auteur en attente

#### Questions Flash

- Périphérie du myope fort: que dois-je traiter? Auteur en attente
- DR inférieur chronique, faut-il opérer? Auteur en attente
- Femme enceinte et myopie forte, que faut-il savoir? A. Giocanti
- Quand opérer le fovéoschisis? Auteur en attente
- Macula bombée du myope fort... un *update* D. Gaucher
- Implanter le myope fort: comment choisir l'implant et son calcul? M. Strehö
- Peut-on ralentir la progression myopique? Auteur en attente
- Glaucome et myopie forte: comment diagnostiquer, surveiller et traiter? F. Aptel

## Brèves

### Anti-PDGF, pegpleranib et rinucumab : comment en est-on arrivé là ?

ROSENFELD PJ. Anti-PDGF and age-related macular degeneration treatment : Where do we stand ? Presented at : *Retina*, 2017 ; Koloa, Hawaï.

Les études princeps qui ont validé l'utilisation du ranibizumab et de l'aflibercept de même que l'étude CATT comparant ces deux molécules au bevacizumab, ont montré que ces anti-VEGF permettaient d'obtenir un gain initial d'acuité visuelle moyen de l'ordre de 6 à 8 lettres ETDRS. Au cours de la première année de traitement, ce gain est globalement maintenu avec un nombre d'injections intravitréennes de l'ordre de 5 à 6. Toutes les études de "vraie vie" ou celles validant les modalités de retraitements suivant des rythmes particuliers ont montré l'importance du suivi régulier des patients, en particulier avec des contrôles en OCT. Enfin, aucune de ces études n'a permis d'envisager une occlusion définitive des néovaisseaux choroïdiens qui imposent finalement un traitement ou tout au moins un suivi "à vie".

Cette avancée thérapeutique illustre l'efficacité du blocage de toutes les isoformes du VEGF développé au début des années 2000. Ce concept avait fait suite à celui d'un blocage partiel de l'activité anti-VEGF "pathologique" avec le pegaptamid qui bloque l'isoforme 165 du VEGF impliqué dans les processus de néovascularisation pathologique.

Au cours des années qui suivent la mise en route du traitement, le gain visuel initial moyen de 6 à 8 lettres ETDRS n'est pas toujours maintenu. Des processus de fibrose sous rétinienne, d'atrophie de l'épithélium pigmentaire (et de la neurorétine en regard) sont observés de même qu'une tendance à la diminution de l'observance du traitement (fig. 1). Enfin, des épisodes hémorragiques peuvent venir brutalement compromettre le pronostic visuel.

Dans ce contexte, de nombreuses molécules sont développées à la fois pour améliorer l'efficacité initiale (peut-on faire mieux que gagner 6 à 8 lettres à la fin de la phase d'induction ?) et pour améliorer la sécurité des traitements (n'est-il pas nocif de bloquer toutes les isoformes du VEGF avec un médicament injecté régulièrement dans le vitré pendant des années ?).

Les pistes des traitements à venir sont multiples. Elles ciblent le VEGF extracellulaire (VEGF-A, VEGF-B, PlGF, VEGF-C et VEGF-D) ou la cascade d'activation de la tyrosine kinase. L'angiopoïétine est une cytokine pro-angiogénique qui peut être ciblée pour réduire la prolifération néovasculaire. Une piste adjuvante concerne l'utilisation d'oligonucléotides qui ciblent le VEGF ou d'autres cytokines impliquées dans la pathogénie des néovaisseaux.

Enfin, une autre cible concerne les péricytes des cellules endothéliales. Cette voie impliquant des anti-PDGF (*platelet derived growth factor*) était très médiatisée et semblait la plus prometteuse jusqu'à la fin de l'année 2016 avec deux molécules : le pegpleranib (Fovista) évalué en combinaison avec le ranibizumab et le rinucumab évalué en combinaison avec l'aflibercept.

Le 30 septembre 2016, un communiqué du fabricant du rinucumab annonçait que les études de phase II du médicament ne montraient pas de bénéfice supplémentaire de l'association rinucumab + aflibercept par rapport à l'aflibercept utilisé seul. Le 12 décembre 2016 un communiqué du fabricant du pegpleranib faisait le même type d'annonce à propos de l'étude de phase III évaluant ce produit. Ces deux annonces ont douché les espoirs des rétinoles et de nombreux patients. La communication des différents fabricants impliqués dans ces études a été particulièrement peu abondante ce qui a pu ajouter à la frustration de la communauté des ophtalmologistes.

En janvier dernier, lors du congrès *Eye and Retina* 2017 à Koloa (Hawaï), le Pr. Rosenfeld a repris des éléments d'explication analysés avec William J Feuer, le statisticien avec lequel il travaille habituellement. Le Pr. Rosenfeld analyse d'une part les résultats de l'étude de phase II puis la conception de l'étude de phase III. Cette analyse est basée sur la publication des résultats de la phase I [1] et des formulaires officiels des études en cours [2,3].

L'étude de phase II comportait 449 patients répartis en 3 groupes (1 ; 1 ; 1) comparant (ranibizumab seul ; ranibizumab + 0,3 mg de pegpleranib ; ranibizumab + 1,5 mg de peg-

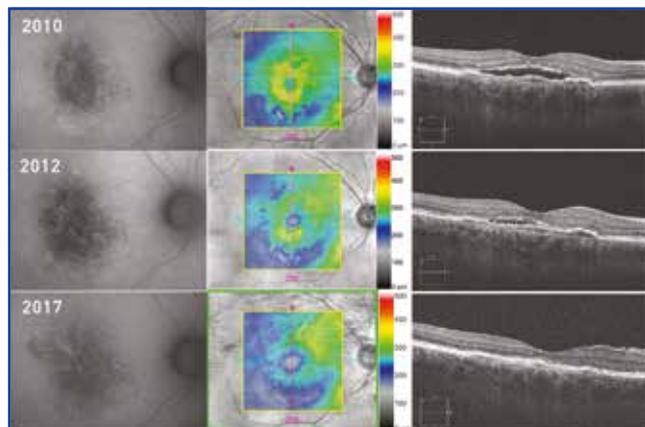


Fig. 1 : Patiente de 72 ans en 2010 traitée par anti-VEGF (aflibercept) pour des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéaux de la DMLA. Après 7 ans, l'acuité visuelle est maintenue à 5/10° de loin et Parinaud 3 de près. Les clichés en autofluorescence (à gauche) montrent une extension progressive de l'atrophie de l'épithélium pigmentaire. En OCT, les phénomènes exsudatifs initialement un peu difficiles à résoudre avec des injections espacées de 2 mois restent à présent résolus avec des IVT espacées de 3 mois. On peut remarquer un petit amincissement rétinien en regard de la zone centrale cohérent avec la majoration de l'atrophie de l'épithélium pigmentaire. On n'observe cependant pas de fibrose sous rétinienne (clichés TD).

pleranib). Cette étude avait montré la supériorité du groupe ranibizumab + 1,5 mg de pegpleranib mais on peut remarquer que la répartition initiale de la taille des lésions n'était absolument pas homogène (1,8 surface papillaire (SP); 1,9 SP; 1,5 SP). Les patients affectés au groupe ranibizumab + 1,5 mg de pegpleranib avaient en moyenne des lésions moins grandes. Aucune mention n'est faite de l'acuité visuelle moyenne des différents groupes. De même, il n'est pas fait mention, comme cela avait été le cas dans l'étude de phase I de l'évolution inverse des acuités visuelles et de l'épaisseur maculaire mesurée en OCT. Il est pourtant logique d'imaginer que les lésions plus grandes sont plus évoluées, ont un pronostic spontané moins favorable et une acuité moyenne moins bonne que les lésions de taille plus réduite. On peut donc penser que les résultats positifs de l'étude de phase II étaient influencés par la répartition inégale des lésions avec davantage de lésions évoluées dans le groupe ranibizumab seul.

Un autre élément intéressant concerne la conception de l'étude de phase III. Cette étude a en effet été conçue à partir d'une analyse rétrospective de sous groupe de l'étude de phase II. La sélection des patients de cette étude de phase II, basée sur l'angiographie à la fluorescéine et l'OCT incluait exclusivement des néovaisseaux de type II (*visibles* ou pré-épithéliaux) qui sont habituellement considérés comme plus actifs que les néovaisseaux de type I (*occultes* ou sous-épithéliaux). L'analyse des sous groupe de l'étude de phase II montrait des résultats favorables au niveau des lésions comportant du matériel exsudatif sous rétinien (SRHM: *sub retinal hyperreflective material*). Les concepteurs de l'étude de phase III ont alors proposé d'inclure des patients comportant ce type de matériel sur les images OCT. Le Pr. Rosenfeld fait remarquer que ce matériel n'est pas spécifique des néovaisseaux de type II et que la signification de la

présence de ce matériel n'est finalement pas bien établie. L'une des raisons de l'échec de l'étude de phase III a pu être l'inclusion de lésions au potentiel évolutif hétérogène basée sur une analyse rétrospective de sous groupe de l'étude de phase II.

En résumé, il semble d'une part que les résultats de l'étude de phase II aient été biaisés par une répartition initiale des lésions trop favorable à l'association ranibizumab + pegpleranib et d'autre part que la conception de l'étude de phase III basée sur une analyse de sous groupe *a posteriori* de l'étude de phase II n'ait pas été optimale, permettant l'inclusion de lésions trop hétérogènes pour qu'un bénéfice puisse être démontré. Il reste évidemment possible que l'association d'anti-PDGF renforce l'efficacité des anti-VEGF mais à l'heure actuelle cette possibilité n'a pas été démontrée.

La responsabilité des concepteurs de ces études ne concerne pas uniquement l'absence de validation d'un traitement adjuvant. Elle concerne aussi l'espoir déçu des patients comme des ophtalmologistes et surtout la difficulté à l'avenir à recruter des investisseurs pour de nouvelles études concernant la rétine médicale.

Comme l'ont récemment souligné Dunn *et al.* [4], il persiste heureusement de nombreuses pistes de recherche pour améliorer le résultat initial après traitement, favoriser le maintien de l'acuité visuelle à long terme et diminuer le nombre de retraitement nécessaire pour maintenir ces résultats (**tableau I**). Il faut espérer que les concepteurs des prochaines études tirent un enseignement de l'échec de ces études sur les anti-PDGF.

## BIBLIOGRAPHIE

1. JAFFE GJ, ELIOTT D, WELLS JA *et al.* A Phase 1 Study of Intravitreal E10030 in Combination with Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2016;123:78-85.
2. Form 10-K : [www.sec.gov/Archives/edgar/data/1410939/000104746914002151/a2218802z10-k.htm](http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1410939/000104746914002151/a2218802z10-k.htm)
3. Form S-1/A : [www.sec.gov/Archives/edgar/data/1410939/000119312513336689/d560505ds1.htm#rom560505\\_21](http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1410939/000119312513336689/d560505ds1.htm#rom560505_21)
4. DUNN EN, HARIPRASAD SM, SHETH VS. An Overview of the Fovista and Rinucumab Trials and the Fate of Anti-PDGF Medications. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017;48:100-104.

### Pistes thérapeutiques avec effet Anti-VEGF et Anti-PDGF

- **Abicipar**: DARPIn avec effet anti VEGF/PDGF (**Allergan**) en cours de phase III, Administration intravitréenne
- **X82** effet anti-VEGF/PDGF (**Tyrogenex**) en cours de phase II, administration par voie orale
- **Atixinib** (anti-VEGF & PDGF receptor) (**Clearside Biomedical**) en cours de phase II, injection dans l'espace suprachoroïdien
- **Squalamine** (anti-VEGF, anti-PDGF, anti-FGF) (**OHR Pharmaceuticals**) en phase III, administré en collyre

### Autres pistes thérapeutiques : Angiopoïétin 2, Anti Tissue Factor

- **Nesvacumab** (Anti-Angiopoïétin-2) (**Regeneron et Bayer**) phase II en cours, administration intravitréenne avec aflibercept
- **RG7716** Anti-VEGF-A/ANG2 (**Hoffman-La Roche**) Phase II en cours, administration intravitréenne
- **HI-con1** (**ICON-1**) cible le *tissue factor* (TF) exprimé sur les cellules endothéliales des néovaisseaux choroïdiens (**ICONIC Therapeutics**) phase I et II terminées

**Tableau I** : Principales pistes thérapeutiques adjuvantes des anti-VEGF pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA. D'après Dunn *et al.* *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017;48:100-104 et <https://clinicaltrials.gov/>.

T. DESMETTRE  
Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE  
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.



## 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

## 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: 2<sup>e</sup> trimestre 2017

## Sommaire

Juin 2017

Cahier 1

n° 243



## BRÈVES

- 6** Anti-PDGF, pegleranib et rinucumab : comment en est-on arrivé là ?  
T. Desmettre

## REVUES GÉNÉRALES

- 9** Comment prendre en charge le syndrome pseudoexfoliatif ?  
C. Schweitzer
- 13** Nouvelle imagerie des néovaisseaux choroïdiens du myope fort  
É. Philippakis
- 19** Tomographie en cohérence optique (OCT) dans les tumeurs oculaires  
L. Lumbroso-Le Rouic
- 24** Évaluation du risque de DMLA lors de la consultation  
S. Allieu, S. Navarre, C. Rohart

## CONGRÈS

- 28** Nouveautés en management de l'astigmatisme en 2017  
C. Panthier
- 30** Sécheresse oculaire  
A. Rousseau

Un bulletin d'abonnement est en page 34.

Un encart Forum Toulousain d'Ophtalmologie 2017 et Un cahier 2 " Observatoire OVR"

sont routés avec ce numéro.

Image de couverture :  
© BLACKDAY/shutterstock.com

## Revue générale

# Comment prendre en charge le syndrome pseudoexfoliatif ?

**RÉSUMÉ :** Le syndrome exfoliatif est une pathologie de système liée à l'âge qui se traduit par une production et une accumulation accrue de matériel exfoliatif au niveau des tissus oculaires notamment. Cette pathologie est associée à un risque accru d'altération de la fonction visuelle. Le glaucome exfoliatif constitue la principale menace par une pression intraoculaire (PIO) plus élevée et une vitesse de progression du champ visuel plus rapide que dans le glaucome primitif à angle ouvert. La PIO cible doit donc être plus basse, le traitement médical par prostaglandines doit être privilégié dans un premier temps et l'escalade thérapeutique est plus fréquente avec un recours plus rapide à la chirurgie filtrante. La chirurgie de la cataracte doit être réalisée plus précocement pour limiter les complications per et postopératoires.

En peropératoire, la dilatation pupillaire peut être maintenue par des moyens pharmacologiques ou mécaniques. Il est également recommandé de limiter les mouvements à l'intérieur du sac capsulaire.



**C. SCHWEITZER**

Service d'Ophtalmologie,  
CHU Pellegrin, BORDEAUX.

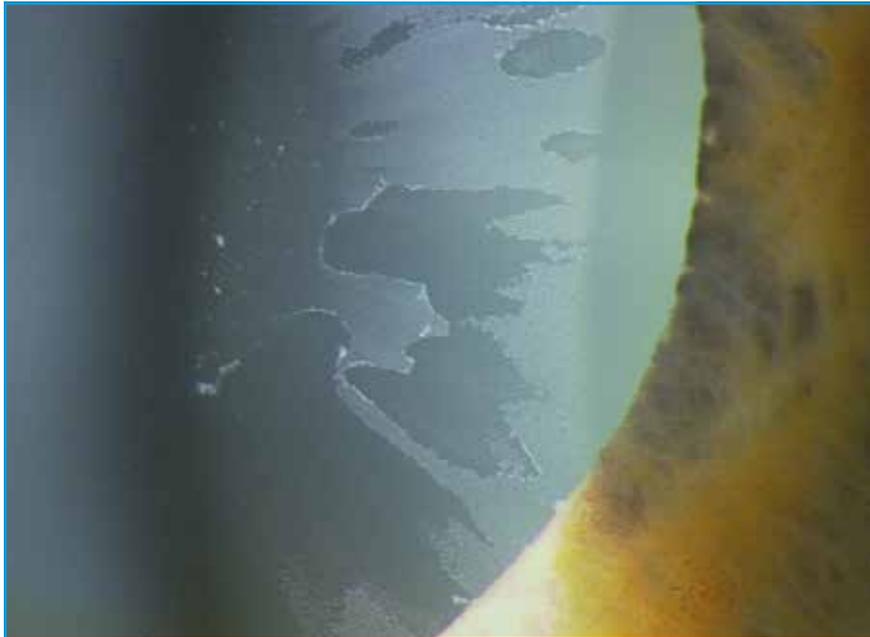
Le syndrome exfoliatif est une maladie de système liée à l'âge qui se traduit par une production et une accumulation extracellulaire progressive de matériel fibrillaire dans différents organes et en particulier au niveau des tissus oculaires [1]. Histologiquement, il s'agit de dépôts extracellulaires de microfibrilles élastiques anormales et *crosslinkées*. La physiopathologie exacte de la maladie reste à décrire, mais une modification nucléotidique du gène LOXL1, qui est impliqué dans le métabolisme de certains composants de la matrice extracellulaire, est un facteur de risque de développer ce syndrome [2].

L'accumulation intraoculaire de matériel exfoliatif se traduit par une atteinte ophtalmologique bilatérale et asymétrique (*fig. 1*). On observe une augmentation du risque de glaucome impliquant différents mécanismes notamment une montée de pression

intraoculaire (PIO) importante mais également une modification du flux sanguin au niveau du nerf optique ou encore une modification de la lame criblée potentiellement responsable d'une fragilité du support des fibres nerveuses ganglionnaires. De plus, le syndrome exfoliatif est associé à un risque accru de développer une cataracte précoce associée à une zonulopathie progressive par modification progressive des fibres élastiques, une incidence plus importante de l'occlusion de la veine centrale de la rétine par modification de la rhéologie sanguine ou encore une endothéliopathie cornéenne responsable d'un risque plus important d'œdème de la cornée [3].

Le glaucome exfoliatif a la particularité de présenter des niveaux de PIO plus élevés que le glaucome primitif à angle ouvert. De plus, le risque de cécité est plus important du fait d'une progression du champ visuel plus importante

## Revue générale



**Fig. 1 :** Matériel exfoliatif à la surface de la capsule antérieure du cristallin répartie en 3 zones circulaires.

que dans le glaucome primitif à angle ouvert. Par ailleurs, lorsqu'un patient opéré de chirurgie de la cataracte est atteint de syndrome exfoliatif, il existe un risque de complications per et post-opératoires multiplié par 5 à 10 par rapport à un patient opéré de la cataracte et non atteint de syndrome exfoliatif. En conséquence, le syndrome exfoliatif représente un enjeu de santé publique important tant par sa fréquence que par les complications qui y sont associées. Cet article a pour but de décrire les prises en charge spécifiques qui peuvent être proposées en cas de syndrome exfoliatif.

### Prise en charge du glaucome exfoliatif ?

#### 1. Particularités du glaucome exfoliatif

Le glaucome exfoliatif a la particularité d'avoir un pronostic visuel plus sévère que le glaucome primitif à angle ouvert. En effet, en l'absence de traitement hypotonisant, la vitesse de progression du champ visuel est trois fois plus élevée dans le glaucome exfoliatif que dans le glaucome primitif à angle

ouvert [4]. Ce phénomène est expliqué par une PIO sans traitement plus élevée chez ces patients, mais aussi par des fluctuations nyctémérales de PIO plus importantes qui peuvent atteindre 5 à 10 mmHg [5].

De plus, le syndrome exfoliatif est fréquemment associé à une zonulopathie et par conséquent à une subluxation relative du cristallin qui peut entraîner des fermetures intermittentes de l'angle irido-cornéen.

Enfin, le syndrome exfoliatif est également caractérisé par une modification de l'élastose de la lame criblée modifiant ainsi ses propriétés biomécaniques et accélérant probablement la perte en fibres nerveuses ganglionnaires sous l'effet d'une montée de PIO ; mais aussi caractérisé par des modifications rhéologiques probablement responsable d'une hypoperfusion chronique de la tête du nerf optique [6].

L'association de l'ensemble de ces mécanismes est donc responsable d'une perte accélérée en fibres nerveuses rétiniennes et d'une dégradation rapide du champ visuel.

#### 2. Approches thérapeutiques

Du fait de son caractère rapidement évolutif, la PIO cible du glaucome exfoliatif est souvent plus basse que dans le glaucome primitif à angle ouvert et le contrôle de la PIO sur le nyctémère est un élément important à considérer. En effet, plus la PIO est basse moins le patient aura de risque de progresser sur le champ visuel. Konstas *et al.* ont effectivement montré que 28 % des patients atteints d'une PIO moyenne inférieure ou égale à 17 mmHg présentait une progression du champ visuel sur 5 ans alors que cette proportion était de 43 % lorsque la PIO moyenne était de 18-19 mmHg et atteignait 70 % lorsque la PIO moyenne était supérieure ou égale à 20 mmHg sur la même période de suivi [7].

En ce qui concerne le traitement médical, les prostaglandines topiques doivent être privilégiées en première intention car elles permettent un abaissement de PIO supérieur aux autres collyres hypotonisants ainsi qu'un meilleur contrôle de la PIO sur le nyctémère par rapport aux bêta-bloquants notamment. De plus, les prostaglandines ont la particularité de moduler la production de certains facteurs inflammatoires présents dans l'humeur aqueuse et notamment du TGF- $\beta$ 1 qui est particulièrement impliqué dans la physiopathologie du syndrome exfoliatif [8].

La trabéculoplastie sélective au laser a montré son efficacité sur le contrôle de la PIO notamment parce que la PIO sans traitement est particulièrement élevée dans le glaucome exfoliatif mais aussi parce que le *trabéculum* est pigmenté. Le laser est particulièrement indiqué en complément du traitement médical et parfois en première intention en cas de mauvaise observance du traitement médical. Cependant, il existe un épuisement de l'efficacité plus important dans le temps et du fait de la rupture de la barrière hémato-aqueuse souvent associée au glaucome exfoliatif, les

effets secondaires sont également plus fréquents et marqués [9-10]. Les pics de PIO quelques heures après le laser sont notamment fréquents et nécessitent un traitement préventif et un contrôle adapté.

Comme pour le glaucome primitif à angle ouvert, la chirurgie filtrante du glaucome est indiquée lorsque le traitement médical ne permet pas un contrôle suffisant de la PIO et du glaucome. Cependant, le glaucome exfoliatif étant associé à un pronostic visuel plus sévère et à une vitesse d'évolution plus rapide, le recours à la chirurgie est plus fréquent et plus précoce. La baisse de PIO obtenue est supérieure à celle obtenue avec un traitement médical maximal et permet une meilleure stabilisation de la maladie.

Cependant, la chirurgie est également associée à un risque de complication plus élevé que celui observé dans le cas du glaucome primitif à angle ouvert notamment sur l'inflammation postopératoire ou encore le risque de fibrose de la bulle de filtration [11]. L'utilisation d'antimitotiques en peropératoire est donc préconisée avec un suivi postopératoire de l'inflammation.

Enfin, il existe des perspectives de thérapie ciblant la production ou l'accumulation de matériel exfoliatif. Il s'agit notamment de molécules contrôlant la production de TGF- $\beta$ 1 qui pourrait limiter les effets tissulaires du matériel exfoliatif [12].

### Hypertonie oculaire isolée et syndrome exfoliatif

L'hypertonie oculaire est 6 fois plus fréquente dans la population atteinte de syndrome exfoliatif que dans la population générale et le risque de conversion en glaucome exfoliatif est d'environ 50 % à 8 ans [13]. Ces observations justifient la mise en place d'un traitement médical hypotonisant à ce stade de l'évolution du syndrome exfoliatif.

## POINTS FORTS

- Le syndrome exfoliatif est une maladie de système fréquente, liée à l'âge qui se traduit par une production et une accumulation extracellulaire anormale de matériel fibrillaire.
- Le syndrome exfoliatif est une maladie qui menace la fonction visuelle par de nombreux mécanismes incluant notamment le glaucome, la cataracte et sa prise en charge chirurgicale ou encore l'endothéliopathie cornéenne et le risque accru d'occlusion de la veine centrale de la rétine.
- Le glaucome exfoliatif est caractérisé par une vitesse de progression plus rapide que le glaucome primitif à angle ouvert ce qui nécessite souvent une PIO cible plus basse et une escalade thérapeutique plus rapide.
- La chirurgie de la cataracte nécessite des précautions particulières pour limiter les effets de l'insuffisance de dilatation pupillaire et éviter d'accentuer les effets de la zonulopathie.

### Chirurgie de la cataracte et syndrome exfoliatif

#### 1. Particularités de la cataracte associée au syndrome exfoliatif

Le syndrome exfoliatif est classiquement associé à un développement plus précoce de la cataracte. En effet, il est fréquent d'observer une opacification asymétrique du cristallin avec une atteinte plus prononcée du côté où le syndrome exfoliatif est le plus marqué. Les patients atteints de syndrome exfoliatif ont un risque 5 à 10 fois plus important de développer une complication per ou postopératoire et l'incidence de ces complications diminue lorsque la chirurgie est réalisée plus précocement [14]. Ces complications sont tout d'abord en relation avec la modification de la composition en fibres élastiques de la zonule et qui se traduit cliniquement par une instabilité zonulaire progressive et potentiellement par une subluxation du cristallin. Lors de la chirurgie de la cataracte, il existe ainsi un risque plus important de désinsertion zonulaire, d'issue de vitré en chambre antérieure et même de luxation postérieure du cristallin. De plus,

le syndrome exfoliatif est également associé à une dilatation pupillaire insuffisante qui peut gêner la visibilité et les mouvements intracaméculaires pendant la chirurgie. Enfin, le suivi postopératoire peut être marqué par une inflammation plus importante et des pics de PIO.

#### 2. Précautions lors de la prise en charge chirurgicale de la cataracte

Tout d'abord, l'incidence des complications diminue avec l'expérience du chirurgien et lorsque la cataracte est opérée plus précocement. Afin de maintenir la dilatation pupillaire lors de la chirurgie, l'utilisation d'agents pharmacologiques tels que l'épinéphrine dans le liquide d'infusion peut être proposée. Si la dilatation pupillaire est insuffisante ou ne se maintient pas en peropératoire, le chirurgien peut avoir recours à des dilateurs iriens mécaniques tels que les crochets ou les anneaux de dilatation pupillaire moins traumatisant pour l'iris (**fig. 2**). Les produits visqueux dispersifs permettent aussi de mieux protéger l'endothélium cornéen. En ce qui concerne la zonulopathie, il est nécessaire de limi-

## Revue générale



**Fig. 2 :** Anneau de dilatation pupillaire utilisé lorsque la dilatation est insuffisante lors de la chirurgie de la cataracte.

ter les mouvements intracaméculaires afin d'éviter la désinsertion zonulaire et une issue de vitré. La technique de Phaco-Chop est utile chez ces patients car elle permet d'émulsifier le noyau en limitant les mouvements circulaires et à l'extérieur du sac capsulaire. S'il existe une désinsertion zonulaire, l'utilisation d'anneaux de sac capsulaire doit être proposée avec précaution et seulement lorsque la désinsertion est inférieure à 90° pour cette zonulopathie évolutive car il existe un risque de luxation postérieure de l'implant quelques mois ou années après la chirurgie (**fig. 3**). Enfin, s'il existe une désinsertion zonulaire importante et que le sac capsulaire doit être retiré, on pourra proposer un implant à fixation angulaire ou irienne.



**Fig. 3 :** Désinsertion zonulaire tardive d'un implant inséré dans le sac capsulaire et d'un anneau de sac. On observe du matériel exfoliatif sur les fibres zonulaires anormales.

En postopératoire, un suivi de l'inflammation et de la PIO en particulier la première semaine est nécessaire afin d'ajuster le traitement.

### Conclusion

Le syndrome exfoliatif est une pathologie fréquente de la personne âgée qui menace la vision par plusieurs mécanismes possibles notamment la neuropathie glaucomateuse, les complications liées à la chirurgie de la cataracte ou encore l'endothéliopathie cornéenne et le risque accru d'occlusion de la veine centrale de la rétine. En ce qui concerne le glaucome une attention particulière doit être portée sur le suivi de ces patients qui nécessitent souvent une escalade thérapeutique plus rapide pour stabiliser la maladie. Enfin, le syndrome exfoliatif est une maladie de système avec une morbidité cardiovasculaire accrue notamment ce qui nécessite d'en informer le patient et le médecin généraliste.

### BIBLIOGRAPHIE

1. RITCH R, SCHLOTZER-SCHREHARDT U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol*, 2001;45:265-315.
2. THORLEIFSSON G, MAGNUSON KP, SULEM P *et al*. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*, 2007;317:1397-1400.
3. RITCH R. Ocular and systemic manifestations of exfoliation syndrome. *J Glaucoma*, 2014;23:S1-8.
4. HEIJL A, BENGTSSON B, HYMAN L *et al*. Early Manifest Glaucoma Trial G. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 2009;116:2271-2276.
5. ALTINTAS O, YUKSEL N, KARABAS VL *et al*. Diurnal intraocular pressure variation in pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol*, 2004;14:495-500.
6. KIM S, SUNG KR, LEE JR *et al*. Evaluation of lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome using spectral-domain optical coherence tomography enhanced depth imaging. *Ophthalmology*, 2013;120:1798-1803.
7. KONSTAS AG, HOLLO G, ASTAKHOV YS *et al*. Factors associated with long-term progression or stability in exfoliation glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2004;122:29-33.
8. KONSTAS AG, KOLIAKOS GG, KARABATSAS CH *et al*. Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humour of patients with exfoliative glaucoma. *Exp Eye Res*, 2006;82:319-322.
9. GRACNER T. Intraocular pressure response of capsular glaucoma and primary open-angle glaucoma to selective Nd:YAG laser trabeculoplasty: a prospective, comparative clinical trial. *Eur J Ophthalmol*, 2002;12:287-292.
10. HARASYMOWYCZ PJ, PAPAMATHEAKIS DG, LATINA M *et al*. Selective laser trabeculoplasty (SLT) complicated by intraocular pressure elevation in eyes with heavily pigmented trabecular meshworks. *Am J Ophthalmol*, 2005;139:1110-1113.
11. DESAI MA, LEE RK. The medical and surgical management of pseudoexfoliation glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*, 2008;48:95-113.
12. OLEGGINI R, GASTALDO N, DI DONATO A. Regulation of elastin promoter by lysyl oxidase and growth factors: cross control of lysyl oxidase on TGF-beta1 effects. *Matrix Biol*, 2007;26:494-505.
13. GRODUM K, HEIJL A, BENGTSSON B. Risk of glaucoma in ocular hypertension with and without pseudoexfoliation. *Ophthalmology*, 2005;112:386-390.
14. HYAMS M, MATHALONE N, HERSKOVITZ M *et al*. Intraoperative complications of phacoemulsification in eyes with and without pseudoexfoliation. *J Cataract Refract Surg*, 2005;31:1002-1005.

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

## Revue générale

# Nouvelle imagerie des néovaisseaux choroidiens du myope fort

**RÉSUMÉ :** Les néovaisseaux choroidiens myopiques sont la cause la plus fréquente de baisse d'acuité visuelle (BAV) profonde chez les patients myopes forts. Leur traitement a été révolutionné par l'utilisation des anti-VEGF, mais leur diagnostic et la surveillance du traitement reste difficile.

Si l'angiographie à la fluorescéine demeure l'examen de référence pour le diagnostic avec l'hyperfluorescence progressive et la diffusion tardive du néovaisseau myopique, l'analyse en OCT de l'hyperréflexivité préépithéliale permet aujourd'hui de faire le diagnostic et le suivi.

L'OCT-angiographie est également sensible mais surtout très spécifique dans la détection des néovaisseaux myopiques, et promet une place importante dans la démarche diagnostique future.

La place de l'angiographie au vert d'indocyanine reste celle du diagnostic différentiel avec les ruptures de la membrane de Bruch.



**É. PHILIPPAKIS**

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

La myopie forte est définie par une longueur axiale de plus de 26 mm ou une erreur réfractive inférieure ou égale à  $-6$  dioptries (D). Elle touche environ 4 % des populations caucasiennes [1], et les néovaisseaux choroidiens sont la cause la plus fréquente de BAV brutale chez ces patients. Ils concernent 5 % des myopes forts chez les Caucasiens et jusqu'à 11 % dans les populations japonaises [2].

Les néovaisseaux choroidiens myopiques (NVCm) surviennent en moyenne vers 50 ans. Ils touchent les deux yeux dans environ un tiers des cas [3]. Ils résultent des anomalies morphologiques du pôle postérieur, notamment l'atrophie chorioretinienne qui est présente dans la myopie forte et qui augmente avec l'âge et la longueur axiale. Dans l'extrême majorité des cas, ces NVCm sont de type préépithéliaux.

### Diagnostic des néovaisseaux choroidiens myopiques

Le diagnostic des néovaisseaux du myope fort repose sur des éléments sémiologiques variés. Tout d'abord la plainte des patients est souvent très fiable, car ils sont particulièrement attentifs à leur niveau de vision, et ce d'autant plus lorsqu'ils sont monophthalmes. Le symptôme le plus fréquemment rapporté est l'apparition brutale de **métamorphopsies** associées à la baisse visuelle, mais les NVCm peuvent aussi se manifester par un scotome relatif.

Le diagnostic positif d'un premier épisode de NVCm est difficile avec le seul examen du fond d'œil (FO). En effet, la pâleur choroidienne, l'atrophie chorioretinienne, le staphylome myopique et les altérations pigmentaires gênent l'interprétation des

## I Revues générales

modifications du FO. **L'hémorragie maculaire** est le signe le plus fréquemment observé. Il n'est cependant pas synonyme de NVCm, car il est également retrouvé dans les ruptures de la membrane de Bruch (*fig. 1*). Cette hémorragie peut jouxter une lésion jaunâtre correspondant au néovaisseau préépithélial. Les phénomènes exsudatifs à type d'œdème rétinien et de décollement séreux rétiniens ne sont pas systématiques (50 % des cas). Le NVCm peut être isolé (1/3 des cas) ou associé à une plage d'atrophie à l'emporte-pièce (1/3 des cas), ou à une rup-

ture de la membrane de Bruch (1/3 des cas) [3-5].

### ■ Apport de l'imagerie

#### 1. L'angiographie à la fluorescéine

Le diagnostic des NVC a longtemps reposé sur l'analyse de l'angiographie à la fluorescéine. L'imprégnation progressive du NVCm le long de la séquence angiographique, suivie d'une diffusion tardive modeste, est toujours le *gold standard* pour le diagnostic de ces NV

de type 2 préépithéliaux (*fig. 2*). En effet, une diffusion en fin de séquence angiographique est présente dans plus de 80 % des cas [3].

#### 2. L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG)

Elle montre typiquement un lacis hyperfluorescent aux temps précoces et moyens. Elle apporte surtout au diagnostic différentiel avec la visibilité des ruptures de la membrane de Bruch qui sont hypofluorescentes (*fig. 3*).

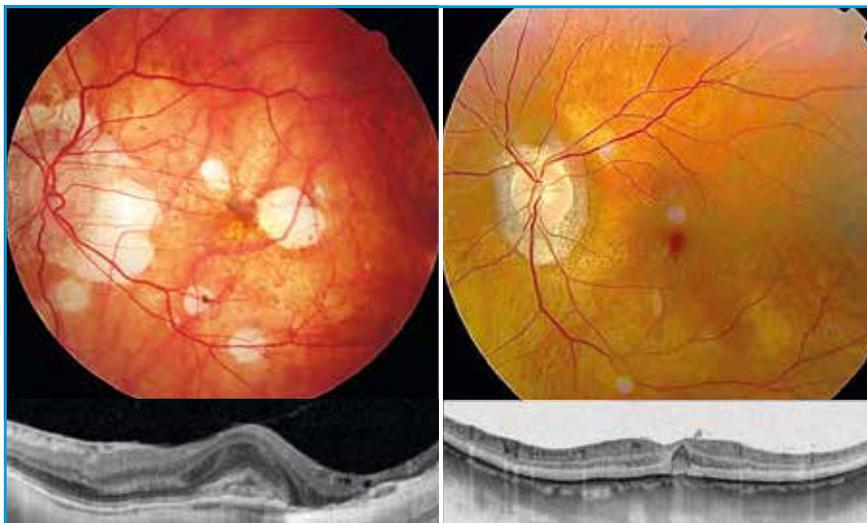
#### 3. L'OCT

Cet examen est devenu un outil indispensable au diagnostic de ces NVCm mais également à leur suivi. Si les signes exsudatifs à type de décollement séreux rétiniens et de logettes intrarétiniennes ne sont retrouvés que dans la moitié des NVCm, le NVCm apparaît toujours comme une **lésion hyperréflexive exsudative** en avant de l'épithélium pigmentaire et en arrière de l'ellipsoïde, dont les bords flous signent le caractère actif (*fig. 4*) [6].

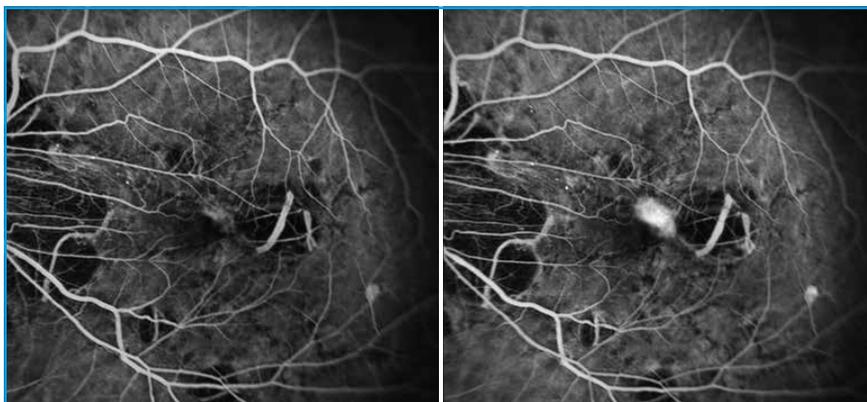
#### 4. L'OCT-angiographie (OCT-A)

C'est une technique émergente et non invasive qui permet une visualisation en trois dimensions de la vascularisation rétinienne et choroïdienne. Les vaisseaux sont mis en évidence par l'analyse du flux vasculaire. Une segmentation automatique est proposée, isolant le réseau capillaire superficiel, le réseau capillaire profond, la rétine externe et le plan choriocapillaire.

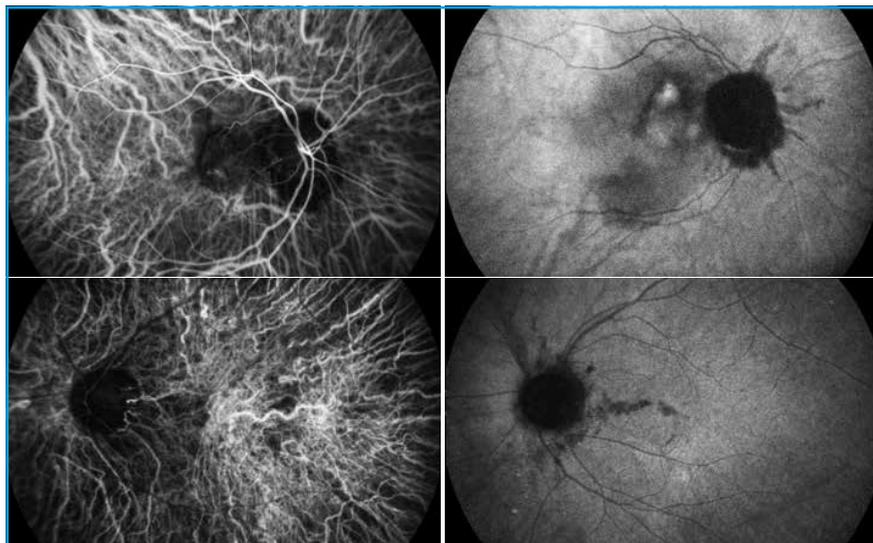
En ce qui concerne les NVCm, la sensibilité de l'OCT-A dans leur détection est de 94 %, principalement limitée par la mauvaise fixation des patients ayant une acuité visuelle (AV) faible (25 % des patients) dans les appareils ne possédant pas d'*eye tracking*. Les NVCm apparaissent comme des lésions à flux élevé, visible à la fois au niveau des segmentations automatiques en rétine externe et en choriocapillaire. Ils sont



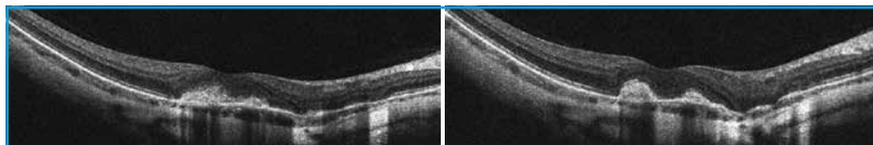
**Fig. 1 :** Photographie couleur du FO et OCT d'une hémorragie maculaire. **À gauche**, FO myopique avec des plages atrophiques et une hémorragie maculaire en bordure d'une plage d'atrophie, correspondant à une hyperréflexivité préépithéliale exsudative à bords flous évocatrice de NVCm. **À droite**, FO myopique retrouvant une hémorragie centrale, d'aspect spiculé et bien délimité en OCT, évocatrice de rupture de la membrane de Bruch.



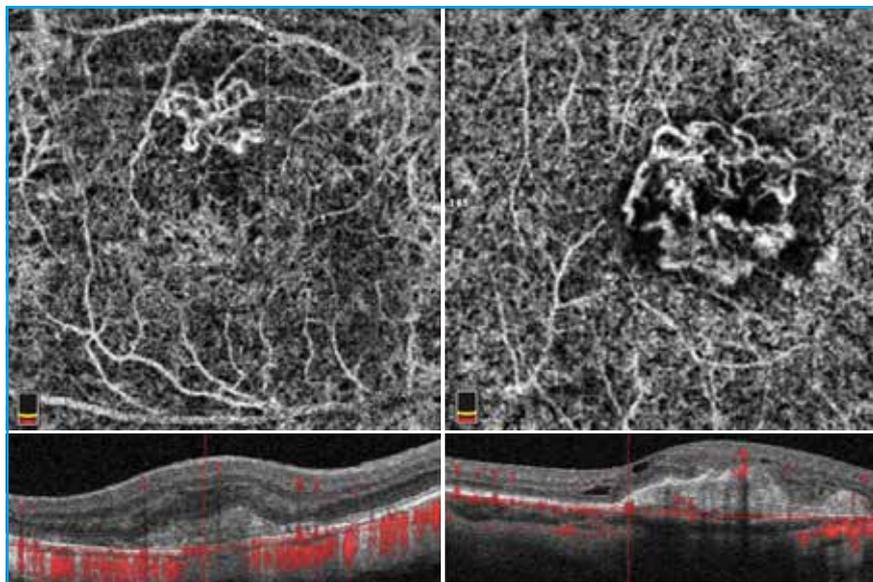
**Fig. 2 :** Angiographie à la fluorescéine typique d'un NVCm. Le temps précoce (**à gauche**) montre une lésion hyperfluorescente en bordure d'atrophie. Sur le temps tardif (**à droite**), la lésion diffuse intensément, signant le diagnostic de NVCm.



**Fig. 3 :** Angiographie au vert d'indocyanine et diagnostic différentiel entre NVCm et rupture de la membrane de Bruch. L'angiographie ICG montre un lacis hyperfluorescent en début de séquence angiographique (**en haut à gauche**), absent dans les ruptures de la membrane de Bruch (**en bas à gauche**). Sur le temps tardif, les lignes de ruptures de la membrane de Bruch apparaissent hypofluorescentes (**à droite**).



**Fig. 4 :** SD-OCT des NVCm. **À gauche**, le NVCm apparaît comme une hyperréflexivité épithéliale exsudative à bords flous. Les signes exsudatifs sont absents comme dans 50 % des cas. **À droite**, après une injection d'anti-VEGF, la lésion préépithéliale apparaît plus fortement hyperréflexive et mieux limitée.



**Fig. 5 :** OCT-angiographie des NVCm. La segmentation est celle de la choriocapillaire remontée au niveau de la membrane de Bruch. **À gauche**, l'image en OCT-A montre un NVCm de petite taille en supéro-maculaire. La coupe B-scan montre l'hyperréflexivité préépithéliale correspondante. **À droite**, l'image en OCT-A montre un NVCm de grande taille, organisé et ramifié, entouré d'un halo sombre, correspondant au B-scan à une hyperréflexivité préépithéliale hétérogène avec des logettes intrarétiniennes.

néanmoins mieux visibles par une segmentation manuelle au niveau de la membrane de Bruch (**fig. 5**).

À un stade précoce, les NVCm sont de petite taille en un réseau vasculaire peu organisé et peu ramifié. Le vaisseau nourricier n'est pas visible. À un stade plus évolué, ils prennent l'allure d'un réseau néovasculaire bien défini, organisé, anastomotique et entouré d'un halo sombre. Si la sensibilité est limitée par la qualité de l'examen, sa spécificité est en revanche de 100 %. Ainsi, elle peut être utilisée pour éliminer le diagnostic de NVCm, notamment en cas de doute diagnostique avec les ruptures de la membrane de Bruch, évitant une angiographie à la fluorescéine et à l'ICG.

Ainsi, l'OCT-A permet le diagnostic des NVCm avec l'avantage de la rapidité et de s'amender de l'injection de fluorescéine potentiellement dangereuse. Sa place dans la pratique courante reste à définir, car l'analyse morphologique apportée par l'OCT-A n'est pour le moment qu'un élément supplémentaire dans l'imagerie multimodale. En ce qui concerne le diagnostic des NVCm, l'OCT-A pourrait être réalisée préalablement à l'angiographie à la fluorescéine, qui pourrait être réservée aux cas douteux.

Par ailleurs, elle permet une excellente mesure de la taille des néovaisseaux, facteur pronostique de réponse thérapeutique et permettant le suivi [7]. Néanmoins, la bonne interprétation des images d'OCT-A à la recherche des NVCm nécessite une adaptation de la segmentation pour mieux les mettre en évidence, et l'observation d'un NVCm en OCT-A ne permet pas à ce jour d'en juger l'activité car la diffusion est absente en OCT-A.

### ■ Diagnostics différentiels

Le premier diagnostic différentiel des NVCm sont les **ruptures de la membrane de Bruch**. Elles se mani-

## Revue générale

### POINTS FORTS

- Les néovaisseaux choroïdiens myopiques apparaissent en OCT comme une hyperréflexivité préépithéliale exsudative à bords flous, devenant nette et bien délimitée après traitement.
- L'OCT-angiographie permet de détecter les néovaisseaux myopiques avec une bonne sensibilité quand la qualité des images, parfois limitée par les difficultés de fixation du patient, le permet. Néanmoins, l'OCT-angiographie possède une excellente spécificité, utile au diagnostic différentiel, avec les ruptures de la membrane de Bruch.
- Si l'angiographie à la fluorescéine est encore à ce jour le gold standard, elle pourrait être à l'avenir réservée aux diagnostics difficiles.

festent par une hémorragie maculaire, pouvant être contemporaines d'un effort ou d'un traumatisme oculaire. La membrane de Bruch, mise en tension par l'allongement progressif du globe oculaire, peut se rompre. La proximité avec la choriocapillaire explique l'apparition d'une hémorragie. Ces

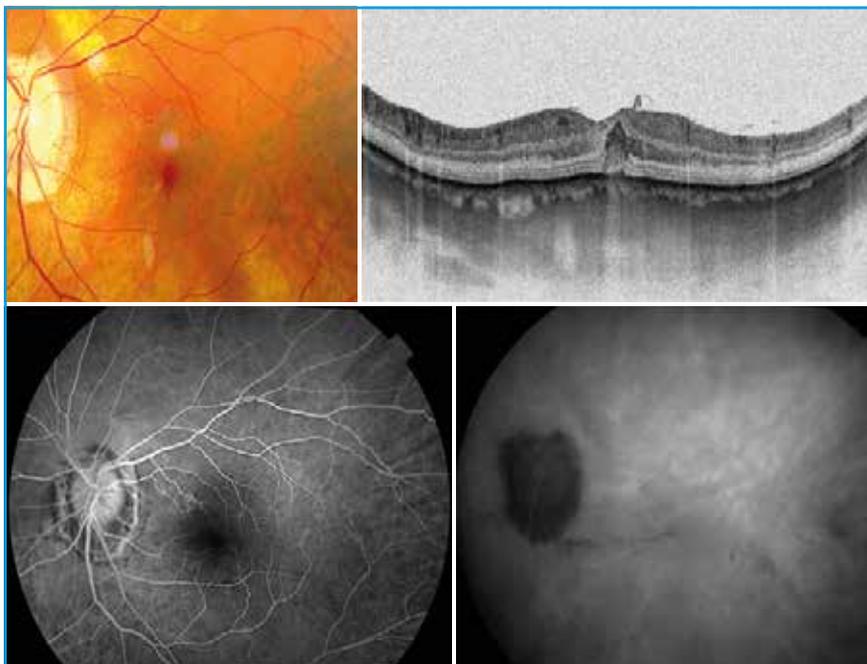
lignes sont fréquemment observées au pôle postérieur. L'hémorragie est fine et homogène, et les symptômes s'améliorent spontanément en quelques jours à quelques semaines.

Sur le plan clinique, elles apparaissent comme des fines lignes blanchâtres

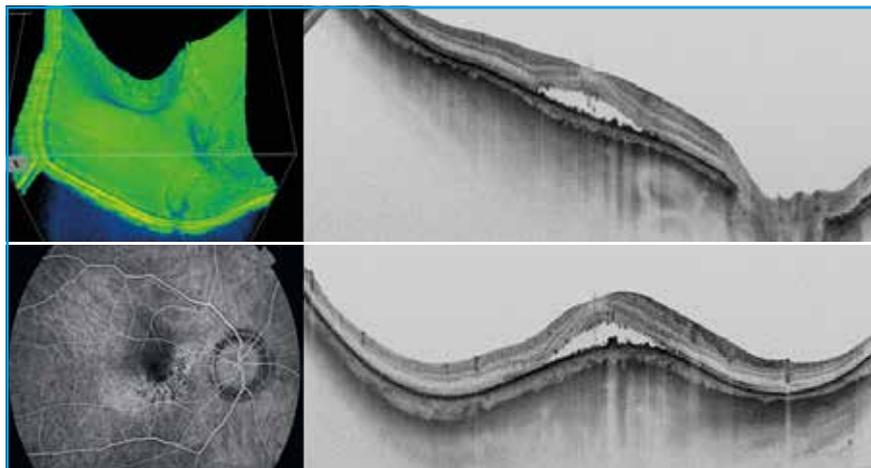
irrégulières horizontales radiaires autour du conus myopique, mais qu'il est parfois difficile de dater. Sur les clichés rouges, on peut voir la ligne de rupture réalisant un effet fenêtre. L'OCT montre un aspect rectiligne de l'épithélium pigmentaire (EP) derrière l'hémorragie, qui apparaît comme une hyperréflexivité en avant de l'EP et l'absence de signes exsudatifs (**fig. 6**). En angiographie à la fluorescéine, elles apparaissent comme hyperfluorescentes par effet fenêtre sans diffusion. C'est l'ICG qui permet de mieux les identifier par leur caractère hypofluorescent aux temps moyens et temps tardifs de la séquence [5]. Il est indispensable de réaliser le diagnostic différentiel afin d'éviter de réaliser des injections intravitréennes inutiles, dans ces cas où l'amélioration est spontanée.

Devant des signes exsudatifs à type de décollement séreux rétinien à l'OCT concomitant à une baisse visuelle, il faut savoir évoquer le diagnostic de **macula bombée**. Cette anomalie morphologique du pôle postérieur est la résultante d'une zone de moindre fragilité sclérale au sein du staphylome myopique. La choroïde est épaissie en regard, bien visible en OCT-EDI (*Enhanced depth imaging OCT*), et l'anomalie de courbure peut aboutir à un décollement séreux rétinien dans la moitié des cas, responsable de baisse visuelle [8]. Le diagnostic différentiel est facilement réalisable à l'OCT si des coupes perpendiculaires sont réalisées, mettant en évidence l'anomalie de courbure sclérale. L'angiographie montrera une hyperfluorescence hétérogène sans diffusion, reflet de la dysfonction épithéliale (**fig. 7**).

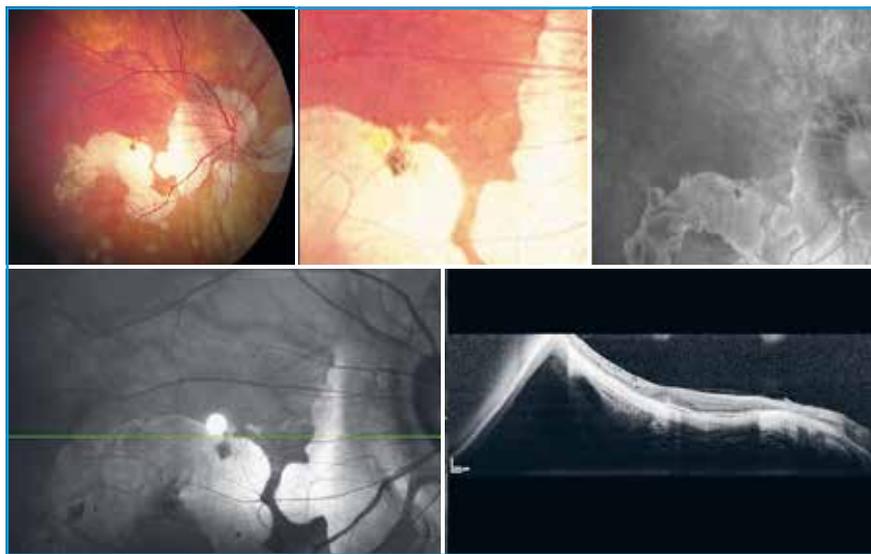
Enfin, il ne faut pas négliger l'évolution inéluctable de **l'atrophie**. En effet, les NVCm se forment souvent sur le bord d'une plage atrophique, et une récurrence du NVCm peut être suspectée devant une baisse visuelle ou l'apparition de métamorphopsies. Dans ces cas, l'analyse des clichés rouges, des



**Fig. 6 :** Rupture de la membrane de Bruch. La photographie couleur du FO montre l'hémorragie fovéolaire, d'aspect spiculé en OCT. Le temps tardif de l'angiographie à la fluorescéine ne retrouve aucune diffusion (en bas à gauche) et la rupture de la membrane de Bruch est retrouvée au temps tardif de l'angiographie ICG (en bas à droite).



**Fig. 7 :** Macula bombée. La déformation de la macula par le staphylome ainsi que l'axe de la déformation sont mieux visibles sur les reconstructions 3D (en haut à gauche). L'anomalie de courbure peut être absente si une seule coupe OCT est réalisée (en haut à droite). L'OCT montre un décollement séreux rétinien et des anomalies pigmentaires rétrofovéolaires. L'angiographie à la fluorescéine retrouve une hyperfluorescence hétérogène sans diffusion (en bas à gauche).



**Fig. 8 :** Atrophie choriorétinienne myopique. La progression des plages d'atrophie choriorétinienne doit être évoquée lors d'une baisse d'acuité visuelle chez le myope fort. L'angiographie à la fluorescéine ne retrouve pas de lésion hyperfluorescente avec diffusion (en haut à droite), et l'OCT montre l'atrophie empiétant la zone rétrofovéolaire (en bas).

clichés en autofluorescence, de l'OCT et l'absence de signes exsudatifs permettra de faire le diagnostic de l'extension de la plage atrophique rétrofovéolaire, responsable alors de la BAV (fig. 8).

## ■ Traitement

L'évolution spontanée du NVCm est la tache de Fuchs. Cette cicatrice apparaît

comme une lésion pigmentée et d'aspect rétractile, entourée d'un halo d'atrophie choroïdienne. Elle s'imprègne doucement en angiographie sans diffusion. Cette évolution spontanée est associée à un mauvais pronostic visuel avec une AV finale de moins de 1/10<sup>e</sup>.

Depuis les années 2000, les anti-VEGF ont révolutionné la prise en charge des NVCm, avec une amélioration visuelle

là où la photocoagulation directe ou la photothérapie dynamique n'avaient permis au mieux qu'une stabilisation. Les études pivotales REPAIR avec le ranibizumab (Lucentis®) et, plus récemment, l'étude MYRROR pour l'aflibercept (Eylea®) rapportent une amélioration de 14 lettres en moyenne avec un schéma *pro re nata* (PRN). La guérison est obtenue, la plupart du temps, avec une ou deux injections, et l'intervalle moyen de récurrence est de 6 mois [9, 10]. En effet, dans ce protocole de traitement, le challenge est l'évaluation de l'efficacité du traitement, de l'activité NVCm et du diagnostic de la récurrence.

## ■ Suivi de l'activité

L'activité des néovaisseaux représente aujourd'hui un challenge en termes d'imagerie. En effet, le schéma thérapeutique recommandé repose sur des injections à la demande (PRN) avec des visites mensuelles. Si la diffusion angiographique est le meilleur signe d'activité, l'examen est trop invasif pour être utilisé en pratique courante dans le cadre d'une surveillance mensuelle.

Le suivi des NVC repose aujourd'hui sur la symptomatologie et sur l'examen OCT. Sur le plan fonctionnel, l'amélioration des métamorphopsies reflète l'efficacité thérapeutique. En OCT, la disparition des signes exsudatifs, lorsque présents initialement, démontre aussi l'efficacité du traitement. Néanmoins, le signe le plus reproductible est l'analyse morphologique du dépôt hyperreflectif en avant de l'épithélium pigmentaire. Inactif, la lésion hyperreflective exsudative à bords flous disparaît dans la majorité des cas, ou se modifie pour apparaître comme une lésion fortement hyperreflective à bords bien limités, stable dans le temps (fig. 4). La récurrence se caractérise alors par la réapparition de bords flous ou par l'apparition de signes exsudatifs [6].

## Revue générale

De la même manière, en OCT-A, la disparition complète du lacis vasculaire avec réapparition d'une configuration vasculaire normale permet de conclure à la guérison (**fig. 9**). En revanche, il peut persister un arbre vasculaire, notamment dans les lésions de taille plus importante. Il est alors difficile de conclure à une récurrence, car ces néovaisseaux peuvent être simplement quiescents. À ce stade, la réalisation d'une nouvelle angiographie s'impose pour affirmer l'activité. En cas de doute, il est fréquent de réinjecter jusqu'à la stabilisation complète des métamorphoses.

### Conclusion

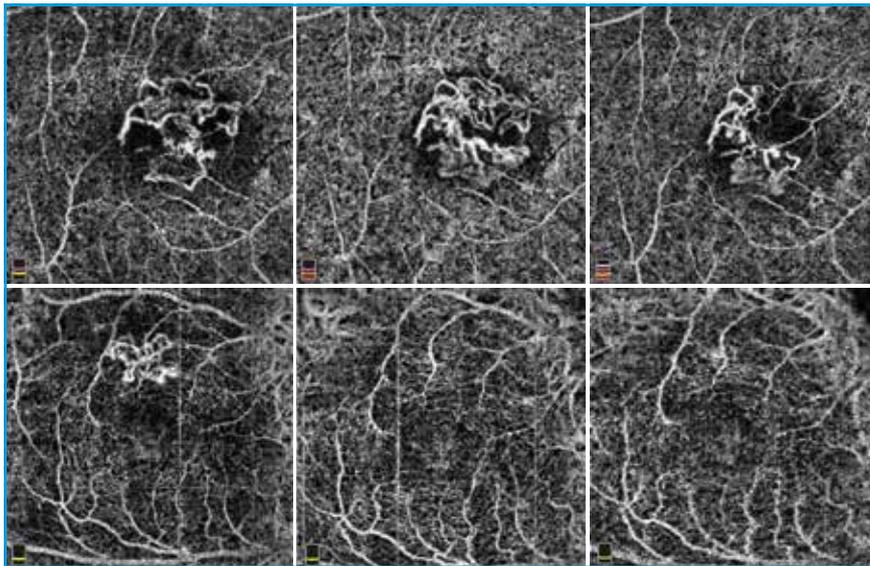
Le diagnostic des NVCm est facilité par l'imagerie multimodale. L'analyse

attentive de l'OCT et de la lésion hyper-réfléctive préépithéliale permet souvent de faire le diagnostic positif et d'évaluer la réponse thérapeutique. L'OCT-A occupe une place dans le diagnostic et le suivi des NVCm qui reste à définir, mais se montre très informative tant pour la visualisation de la lésion que pour le diagnostic différentiel, tout en étant non invasive. Si l'angiographie à la fluorescéine demeure encore à ce jour le *gold standard*, elle pourrait être réservée aux diagnostics difficiles.

### BIBLIOGRAPHIE

1. WILLIS JR, VITALE S, MORSE L *et al*. Prevalence of Myopic Choroidal Neovascularization in the United States. Analysis of the IRIS Data Registry and NHANES. *Ophthalmology*, 2016;123:1771-1782.

2. VONGPHANIT J, MITCHELL P, WANG JJ. Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. *Ophthalmology*, 2002;109:704-711.
3. LEVEZIEL N, CAILLAUX V, BASTUJI-GARIN S *et al*. Angiographic and optical coherence tomography characteristics of recent myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 2013; 155:913-919.
4. OHNO-MATSUI K, YOSHIDA T, FUTAGAMI S *et al*. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularization in pathological myopia. *Br J Ophthalmol*, 2003;87:570-573.
5. IKUNO Y, SAYANAGI K, SOGA K *et al*. Lacquer crack formation and choroidal neovascularization in pathological myopia. *Retina*, 2008;28:1124-1131.
6. 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;160:749-758.
7. YANG HS, KIM JG, KIM JT *et al*. Prognostic factors of eyes with naïve subfoveal myopic choroidal neovascularization after intravitreal bevacizumab. *Am J Ophthalmol*, 2013;156:1201-1210.
8. VIOLA F, DELL'ARTI L, BENATTI E *et al*. Choroidal findings in dome-shaped macula in highly myopic eyes: a longitudinal study. *Am J Ophthalmol*, 2015;159:44-52.
9. TUFAIL A, NARENDHAN N, PATEL PJ *et al*. Ranibizumab in myopic choroidal neovascularization: the 12-month results from the REPAIR study. *Ophthalmology*, 2013;120:1944-1945.
10. IKUNO Y, OHNO-MATSUI K, WONG TY *et al*. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology*, 2015;122:1220-1227.



**Fig. 9 :** Évolution des NVCm en OCT-A. **En haut**, cas d'un NVCm de grande taille : **à gauche**, l'OCT-A montre un NVC de grande taille, inactif ; **au centre**, la récurrence s'accompagne d'une augmentation de la taille de la lésion et l'apparition de nouvelles ramifications ; **à droite**, après une injection d'anti-VEGF, la lésion apparaît plus petite et moins ramifiée, sans pour autant juger de son activité. **En bas**, cas d'un petit NVCm : **à gauche**, apparition d'un NVCm de petite taille. Un mois après une injection intravitréenne d'anti-VEGF, le NVCm n'est plus visible sur l'OCT-A (**au centre**) ainsi que lors du contrôle le mois suivant (**à droite**).

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

## Revue générale

# Tomographie en cohérence optique (OCT) dans les tumeurs oculaires

**RÉSUMÉ :** La plupart des tumeurs oculaires sont localisées dans la choroïde. Le bilan ophtalmologique nécessite la réalisation d'une échographie en mode B, et éventuellement une angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine.

Grâce aux progrès techniques qui permettent de mieux visualiser la choroïde, l'OCT prend une place de plus en plus importante dans le diagnostic et surtout dans le suivi de ce type de lésions.



**L. LUMBROSO-LE ROUIC**  
Institut Curie, PARIS.

L' apparition et le développement des appareils OCT en pratique clinique ophtalmologique il y a maintenant plus de 20 ans a profondément modifié les explorations complémentaires oculaires et la prise en charge de nombreuses pathologies vitréorétiniennes. Les premiers modèles en "time-domain" avaient une résolution bien moins élevée que les modèles récents qui permettent une bien meilleure visualisation de la choroïde, siège de la plupart des lésions tumorales. Depuis, l'utilisation de l'OCT a progressivement pris une part de plus en plus importante dans la prise en charge et surtout dans le suivi des tumeurs intraoculaires [1]. Les constants progrès techniques vont certainement pouvoir permettre de mieux visualiser et iconographier ces pathologies.

### Lésions du segment postérieur

Le diagnostic des principales tumeurs du segment postérieur (bénignes ou malignes) repose sur un faisceau d'arguments essentiellement cliniques mais aussi paracliniques, en particulier l'échographie en mode B et dans certains cas les angiographies à la fluores-

céine ou au vert d'indocyanine. La place de l'OCT est parfois limitée par les capacités techniques des appareils actuels qui ne permettent pas d'obtenir des images en cas de troubles des milieux, lorsque la lésion est périphérique ou lorsque son volume est important. C'est par contre un outil précieux pour les petites lésions du pôle postérieur tout particulièrement pour mieux visualiser le retentissement de la tumeur choroïdienne sur la rétine sus-jacente, en particulier les phénomènes exsudatifs.

#### 1. Nævus de la choroïde

Les *nævus* choroïdiens sont de petites lésions pigmentées, fréquemment retrouvées à l'examen systématique du fond d'œil. La plupart du temps, ce sont des lésions stables dans le temps mais une surveillance régulière est néanmoins conseillée en raison de risques rares de transformation maligne. Les facteurs de risque de croissance d'une petite lésion choroïdienne pigmentée sont bien connus : il s'agit de la présence de signes fonctionnels, de la proximité de la lésion par rapport à la tête du nerf optique, de la présence de liquide sous rétinien, de la présence de pigment orange au sein de la lésion et

## Revue générale

d'une épaisseur échographique de plus de 2 mm [2].

Les caractéristiques OCT des lésions nœviques portent le plus souvent sur les anomalies qu'elles induisent au niveau de la rétine [3, 4]. L'OCT permet de bien mieux visualiser et différencier un œdème intrarétinien d'un décollement séreux rétinien (DSR) en regard de la lésion.

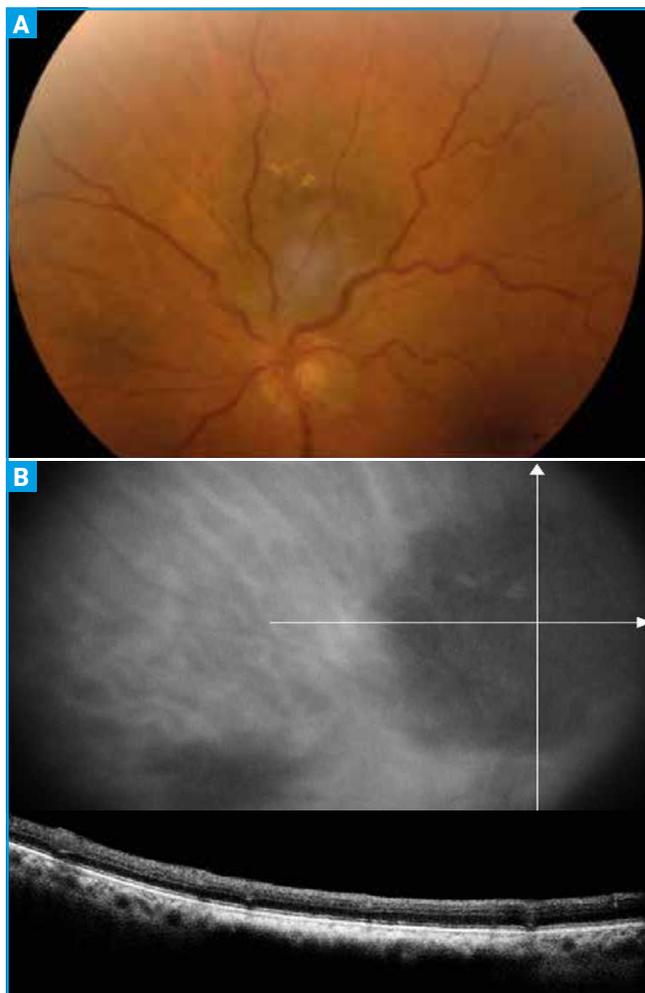
Les remaniements de l'EP et les drusen souvent présents sont très bien visualisés, ainsi que les possibles décollements de l'épithélium pigmentaire. La lésion elle-même est plus ou moins bien visualisée en fonction des caractéris-

tiques techniques de l'appareil utilisé. En effet, le faisceau étant atténué par la mélanine, ces lésions pigmentées sont souvent mal visualisées (**fig. 1A et B**). L'OCT "swept source" semble pour le moment le plus performant dans ce contexte clinique en permettant d'individualiser au mieux, au sein de la lésion ses vaisseaux, des cavités intralésionnelles et de mieux apprécier le retentissement sur les vaisseaux entourant la lésion, qui semblent déformés [5]. La meilleure visualisation en profondeur peut permettre une évaluation de l'épaisseur en OCT. Cependant ces mesures "OCT" ne sont pas comparables à celles obtenues en échographie standard avec des différences de près de

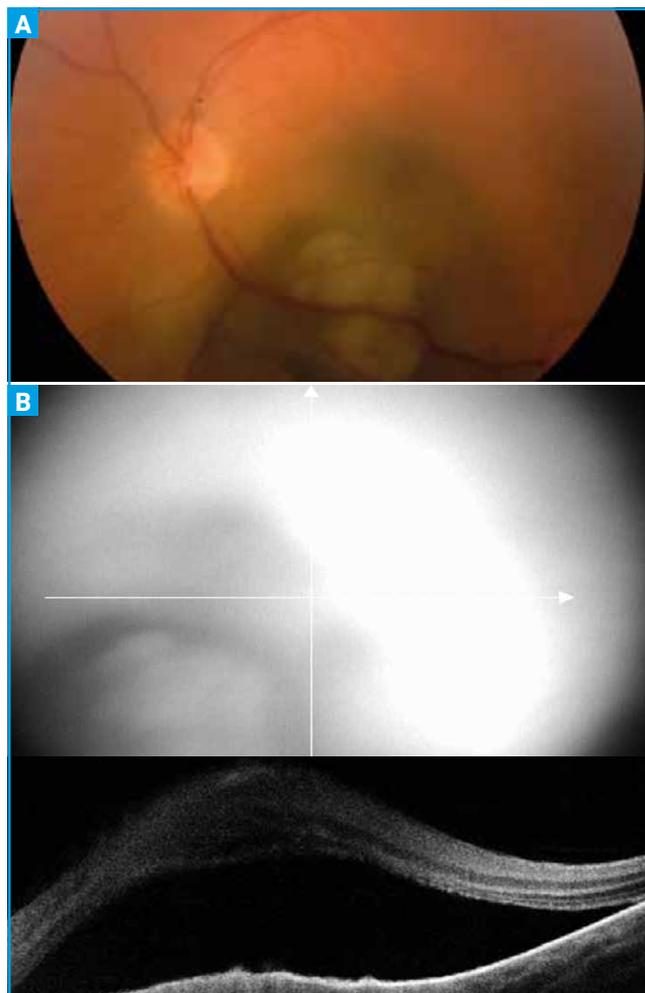
50 % avec les mesures échographiques [6]. L'évaluation de l'épaisseur en OCT n'est donc pas celle à prendre en compte dans l'évaluation d'une petite lésion choroïdienne pigmentée.

### 2. Mélanome de la choroïde

Les mélanomes de la choroïde sont la plupart du temps de volumineuses tumeurs pigmentées dont le volume est tel que le diagnostic ne pose souvent pas de problème particulier. Dans ces cas caractéristiques, l'OCT n'apporte pas d'arguments utiles au diagnostic par rapport à l'examen du fond d'œil et à l'échographie oculaire. Les images sont souvent de plus de qualité médiocre



**Fig. 1A et B :** Nævus choroïdien aspect en réтинographie couleur (A) et OCT (B), lésion plane, atténuante sans pigment orange sans DSR, ni œdème intrarétinien, quelques drusen.



**Fig. 2A et B :** Mélanome de la choroïde aspect en réтинographie couleur (A) et OCT (B), lésion pigmentée saillante avec aspect en champignon, important DSR et aussi œdème intrarétinien maculaire.

en raison du volume de la lésion et de l'exsudation. Lorsque cet examen est réalisé, l'exsudation est bien entendu confirmée (**fig. 2A et 2B**).

Il s'agit par contre d'un examen intéressant pour le bilan d'une petite lésion pigmentée dont la nature "bénigne" ne peut être affirmée et dont l'examen révèle l'existence d'un ou plusieurs facteurs de risque de croissance (**fig. 3A et 3B**). En effet, le DSR est très bien visualisé et différencié d'un œdème intrarétinien. Les mélanomes présentent plutôt un DSR en surface par rapport aux lésions non évolutives qui n'ont pas de retentissement rétinien ou lorsqu'ils en ont, il s'agit d'œdème intrarétinien signant la chronicité de la lésion [7].

Dans le cas particulier d'une lésion choroïdienne pigmentée "suspecte", c'est-à-dire présentant un ou plusieurs facteurs de risque de croissance, l'OCT est devenu un examen important au moment du diagnostic et lors du suivi. Néanmoins, le DSR infraclinique

détecté en OCT ne fait pas partie des facteurs de risque tels que décrits initialement. L'apport de cet examen et son utilisation dans l'évaluation du risque de croissance restent à évaluer de façon prospective.

Le mélanome est la plupart du temps traité par une modalité d'irradiation, essentiellement par faisceaux de protons, ou éventuellement par la pose d'un disque radioactif. L'OCT est donc un outil précieux pour l'évaluation du retentissement des traitements sur la macula chez ces patients à risque de maculopathie post radique avec apparition d'œdème maculaire [8].

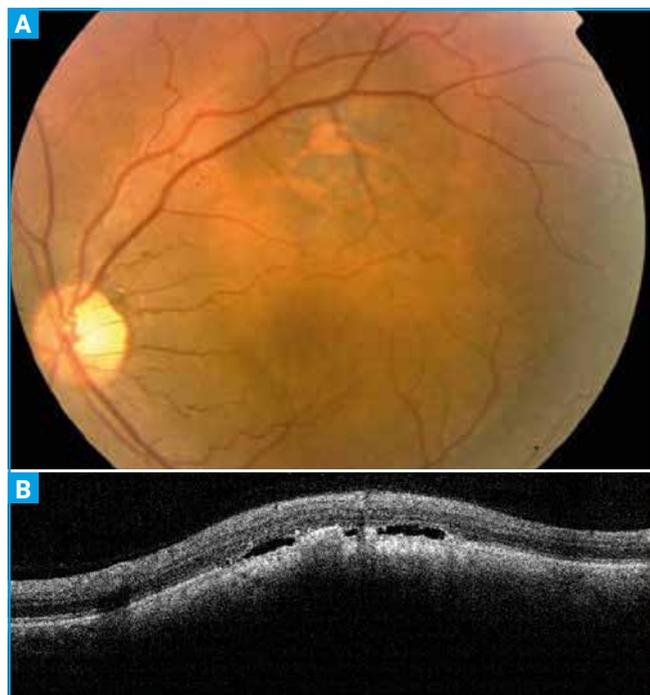
### 3. Métastases choroïdiennes

Les métastases oculaires sont le plus souvent choroïdiennes en raison de l'origine hématogène de la dissémination métastatique. Le diagnostic est le plus souvent clinique avec la présence de multiples formations tumorales achromes, exsudatives. L'interrogatoire

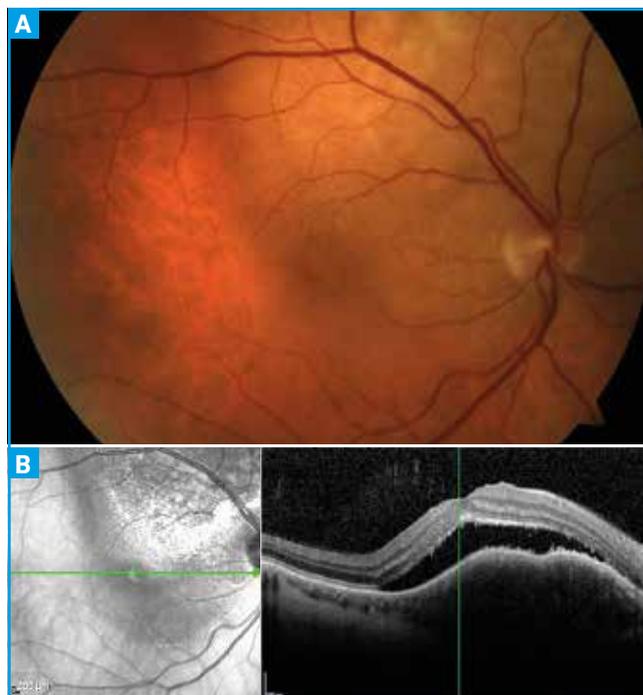
permet de retrouver un antécédent de cancer dans près de 75 % des cas. Comme pour toute pathologie tumorale, l'exploration de la choroïde n'a été satisfaisante en OCT que récemment grâce aux progrès techniques des appareils. Les phénomènes exsudatifs sont très fréquents (la plupart du temps, il s'agit de DSR mais un œdème intrarétinien peut être également visualisé), un amincissement de la choriocapillaire a été décrit. Pour les plus petites lésions, l'OCT paraît plus performant que l'échographie oculaire. La surface de la tumeur est irrégulière comparativement à une lésion mélanocytaire [9] (**fig. 4A et 4B**).

### 4. Hémangiome de la choroïde

Ces lésions vasculaires bénignes peuvent être diffuses, elles surviennent dans ce cas dans un contexte de maladie de Sturge-Weber et les patients ont un angiome facial associé. Ils peuvent être circonscrits, ils sont dans ces cas idiopathiques et isolés. Le diagnostic



**Fig. 3A et B :** Nævus choroïdien suspect aspect en rétinographie couleur (A) et OCT (B). Lésion pigmentée plane, symptomatique, avec pigment orange et compliquée d'un DSR mieux visualisé en OCT. Le pigment orange se traduit en OCT par une zone hyperréfléctive.



**Fig. 4A et B :** Métastase de la choroïde d'un carcinome pulmonaire, aspect en rétinographie couleur (A) et OCT (B). Lésion choroïdienne saillante, achrome, avec DSR très bien visible en OCT, la lésion choroïdienne est visualisée en OCT et a une surface irrégulière.

## Revue générale

### POINTS FORTS

- La plupart des tumeurs oculaires atteignent la choroïde.
- Les progrès techniques des OCT ont permis de mieux visualiser la choroïde.
- L'OCT permet de mieux visualiser les phénomènes exsudatifs en regard de la tumeur ainsi que les remaniements de l'EP (drusen, DEP...).
- Cet examen est particulièrement utile pour l'exploration des petites lésions du pôle postérieur et leur suivi.

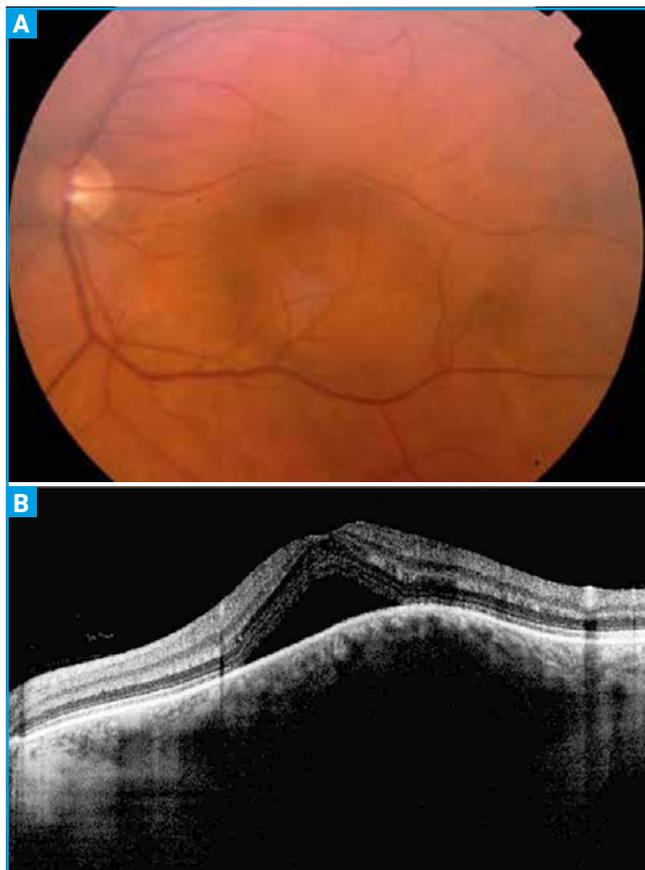
est fait devant la constatation au fond d'œil d'une tumeur choroïdienne orangée (parfois discrète). Son aspect est hyperéchogène en échographie et l'angiographie au vert d'indocyanine est caractéristique. Ces lésions bénignes

peuvent exsuder et entraîner une baisse visuelle. L'OCT permet de très bien visualiser ces phénomènes exsudatifs que ce soit un DSR ou un œdème intrarétinien, parfois une perte des photorécepteurs [1]. L'OCT est alors très utile

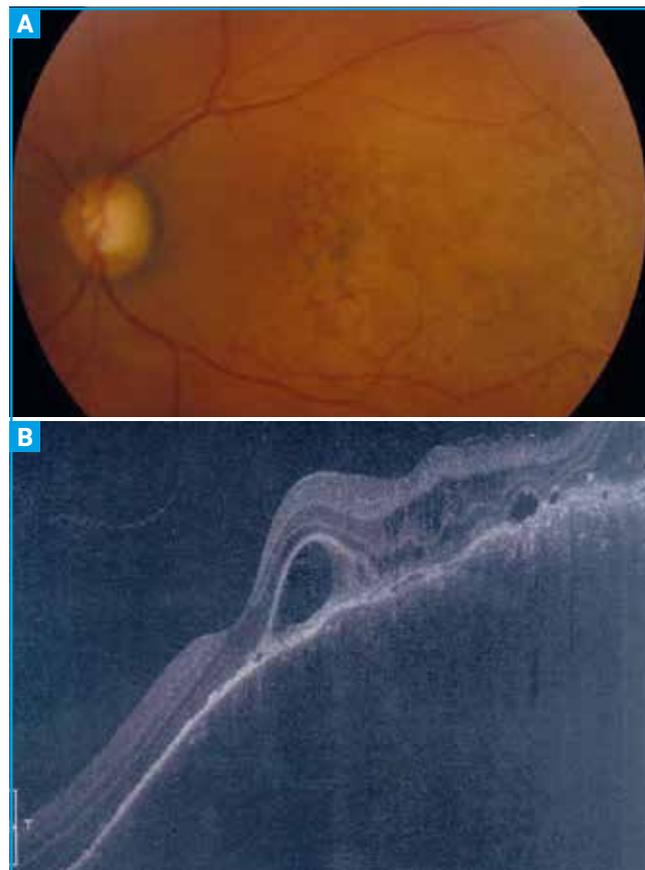
lors du suivi pour évaluer l'évolution des phénomènes exsudatifs afin de discuter la réalisation d'un traitement ou d'en suivre ses effets (*fig. 5A et 5B*).

### 5. Autres

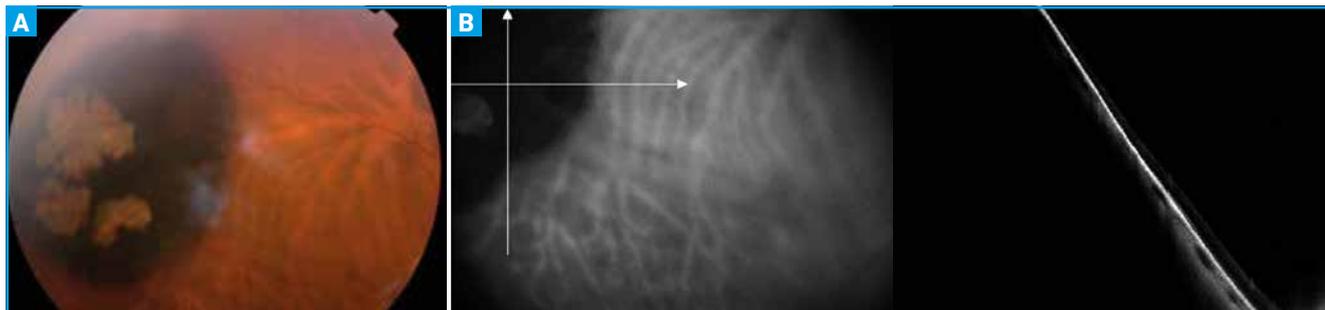
L'OCT est désormais utilisé en routine clinique pour l'exploration de la plupart des anomalies du fond d'œil, proliférations lymphoïdes choroïdiennes (rétine d'aspect normal sur une choroïde épaissie) (*fig. 6A et 6B*), l'hypertrophie congénitale bénigne de l'épithélium pigmentaire de la rétine (examen parfois techniquement difficile pour des lésions périphériques. Il peut également montrer un épaississement de l'EP et un amincissement de la rétine sus-jacente) (*fig. 7A et 7B*), le rétinoblastome (très utile pour évaluer le retentissement des lésions au niveau vitrorétinien, le



**Fig. 5A et B :** Hémangiome circonscrit de la choroïde aspect en rétinographie couleur (A) et OCT (B). Lésion choroïdienne orangée sous maculaire compliquée de DSR très bien visible en OCT.



**Fig. 6A et B :** Prolifération choroïdienne lymphomateuse, aspect en rétinographie couleur (A) et OCT (B). Lésion choroïdienne achrome infiltrante, rétine apparaissant épaissie en OCT, refoulée par la masse.



**Fig. 7A et B :** Hypertrophie congénitale bénigne de l'EP, aspect en rétinographie couleur (A) et OCT (B). Lésion pigmentée plane à bords festonnés et nets, rétine atrophique et épaississement de l'EP.

modèle pédiatrique, adapté à l'examen d'un petit enfant sous AG permet de visualiser de toutes petites lésions ou récides en bordure de cicatrice) [10].

### ■ Lésions du segment antérieur

L'exploration d'une lésion tumorale du segment antérieur fait appel dans la majorité des cas à l'échographie en haute fréquence. L'apparition d'OCT qui permettent de visualiser le segment antérieur a permis de compléter l'arsenal des techniques d'imagerie disponibles.

L'échographie haute fréquence reste néanmoins supérieure à l'OCT surtout dans l'évaluation des lésions pigmentées. En effet, si les deux techniques permettent d'évaluer la face antérieure et la partie centrale de la lésion, l'OCT ne permet pas toujours de voir la lésion dans son entier et surtout de la mesurer en épaisseur, tout particulièrement lorsque la lésion est pigmentée [11].

### ■ Conclusion

L'OCT fait désormais partie du bilan diagnostique et de suivi de la plupart des tumeurs oculaires. Il permet de détecter très aisément les phénomènes exsudatifs et d'optimiser la surveillance des lésions choroïdiennes pigmentées suspectes ou les mélanomes traités.

Les progrès techniques sont constants, la choroïde est de mieux en mieux visualisée, les tumeurs seront donc mieux explorées. De plus, l'avènement de l'angio-OCT apportera certainement de nouveaux éléments sémiologiques dans l'exploration des lésions tumorales choroïdiennes [12].

### BIBLIOGRAPHIE

1. SAY E.A. *et al.* Optical coherence tomography of retinal and choroidal tumors. *J Ophthalmol*, 2012;38:5058.
2. SHIELDS C.L. *et al.* Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol*, 2000;118:360-364.
3. SHIELDS C.L. *et al.* Enhanced depth imaging optical coherence tomography of intraocular tumors: from placid to sea-sick to rock and rolling topography. *Retina*, 2014;34:1495-1512.
4. SHIELDS C.L. *et al.* Optical coherence tomography of choroidal nevus in 120 patients. *Retina*, 2005;25:243-252.
5. FRANCIS J.H. *et al.* Swept-source optical coherence tomography features of choroidal nevi. *Am J Ophthalmol*, 2015;159:169-176.
6. SHIELDS C.L. *et al.* Enhanced depth imaging optical coherence tomography of small choroidal melanoma: comparison with choroidal nevus. *Arch Ophthalmol*, 2012;130: 850-856.
7. ESPINOZA G, ROSENBLATT B, AND HARBOUR J.W. Optical coherence tomography in the evaluation of retinal changes associated with suspicious choroidal melanocytic tumors. *Am J Ophthalmol*, 2004;137:90-95.
8. HORGAN N *et al.* Early macular morphological changes following plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Retina*, 2008; 28:263-273.
9. DEMIRCI H, CULLEN A, SUNDSTROM J.M. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis. *Retina*, 2014;34:1354-1359.
10. ROOTMAN D.B. *et al.* Hand-held high-resolution spectral domain optical coherence tomography in retinoblastoma: clinical and morphologic considerations. *Br J Ophthalmol*, 2013;97:59-65.
11. KREMA H. *et al.* Spectral-domain optical coherence tomography versus ultrasound biomicroscopy for imaging of nonpigmented iris tumors. *Am J Ophthalmol*, 2013; 156:806-812.
12. SAY EA, FERENCZY S, MAGRATH GN *et al.* Image quality and artifacts on optical coherence tomography angiography : comparison of pathologic and paired fellow eyes in 65 patients with unilateral choroidal melanoma treated with plaque radiotherapy. *Retina*, 2016 [epub ahead of print].

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

## I Revues générales

# Évaluation du risque de DMLA lors de la consultation

**RÉSUMÉ :** La dégénérescence maculaire liée à l'âge est multifactorielle. La présence d'une maculopathie liée à l'âge (drusen séreux, remaniements de l'épithélium pigmentaire) expose au risque de survenue d'une forme avancée de DMLA avec un risque à 5 ans qui peut être estimé par le score simplifié de sévérité de l'AREDS allant de 0,5 % à 5 ans en l'absence de drusen séreux (score 0) à 50 % en cas de présence de drusen séreux et remaniements de l'épithélium pigmentaire sur les deux yeux (score 4). Des facteurs génétiques et environnementaux influent sur le risque d'apparition de cette maladie. Certains ne sont pas modifiables (âge, antécédents familiaux multipliant le risque par 4). D'autres, pouvant être corrigés, sont à connaître avec en premier lieu, le tabagisme mais aussi la mauvaise alimentation (pauvre en vitamines, pigments maculaires, oméga 3), le surpoids, et possiblement l'exposition au soleil ou l'hypertension artérielle. L'estimation du risque au vu des données du FO et de l'interrogatoire permet de proposer des conseils et une surveillance adaptée.



S. ALLIEU, S. NAVARRE, C. ROHART  
Clinique Beau-Soleil, MONTPELLIER.

La DMLA est la première cause de déficience visuelle dans nos pays industrialisés après 50 ans. Elle est d'origine multifactorielle. Ces dernières années, la lutte contre ce problème de santé publique a porté ses fruits :

- l'effet bénéfique d'une supplémentation vitaminique et par pigments maculaires (lutéine et zéaxanthine) chez des sujets à risque a été démontré, avec une diminution de 25 % du risque d'évolution vers une forme avancée de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans ses deux formes, atrophique et exsudative [1, 2]. L'apport d'oméga 3 pourrait également être protecteur [3] ;
- la forme exsudative est contrôlable, au moins sur les cinq premières années, depuis l'utilisation des anti-VEGF [4,5] avec un pronostic fonctionnel meilleur si le traitement est débuté tôt [6].

L'autosurveillance notamment par l'utilisation de la grille d'Amsler est efficace pour le diagnostic précoce de la forme exsudative chez les sujets à risque [7].

Nous disposons donc de moyens reconnus de médecine préventive dans la DMLA, ce qui légitime de cibler une population à risque de développer la maladie, pour lui faire profiter de conseils personnalisés et d'une surveillance adaptée.

### Les facteurs de risque identifiés

#### 1. L'âge

C'est le facteur de risque principal avec une prévalence de 0,5 % avant 65 ans à près de 15 % après 80 ans [8].

#### 2. L'état maculaire

#### >>> La présence d'une néo vascularisation sur un œil

Les antécédents de néovascularisation choroïdienne sur un œil constituent un facteur de risque majeur et le risque de bilatéralisation peut être estimé à environ 10 % par an [9].

## POINTS FORTS

- La DMLA est d'origine multifactorielle.
- Le score simplifié de sévérité de l'AREDS est un outil précieux d'évaluation du risque de survenue de DMLA, sur les données du fond d'œil.
- L'âge et les antécédents familiaux ont un impact fort sur le risque de survenue de la maladie.
- Les tests génétiques ne sont actuellement pas recommandés en pratique clinique.
- Le tabac, une alimentation pauvre en vitamines, pigments maculaires et oméga 3, un surpoids, sont des facteurs de risque significatifs contre lesquels on peut lutter.

Ce risque peut être modulé par la forme clinique de la DMLA exsudative : en présence d'une anastomose chorioretinienne par exemple, le risque de bilatéralisation est particulièrement élevé [10].

### >>> La maculopathie liée à l'âge (MLA)

Elle se définit par la présence dans l'aire maculaire de plus de 5 drusen séreux et/ou des remaniements de l'épithélium pigmentaire et/ou des petites plaques d'atrophie.

Les drusen séreux sont de grande taille (> 125 microns) à bords flous et sont à différencier des drusen miliaires de petite taille qui, en petit nombre, sont un signe banal de vieillissement maculaire.

La MLA est associée à un risque si significativement élevé de développer une forme avancée de DMLA [11, 12] qu'elle est définie comme une forme précoce de la maladie.

Plus les drusen sont nombreux, plus le risque d'évolution vers une DMLA est important avec un risque à 5 ans multiplié par 5 par rapport aux yeux indemnes, par 10 en cas de drusen confluents et par 13 lorsque ces drusen occupent une surface supérieure à 1/2 DP [12].

### 3. Les antécédents familiaux et les facteurs génétiques

En cas d'antécédents familiaux, le risque de développer une DMLA est multiplié par quatre [13]. C'est en 2005, qu'a été confirmée l'influence de la génétique. Il a été démontré que certaines variations du gène codant pour le facteur H du complément (protéine impliquée dans l'inflammation) sont associées à une très importante augmentation du risque de présenter une DMLA [14].

Depuis, de nouveaux locis impliqués dans la DMLA et d'autres gènes de prédisposition ont été identifiés. Ils majorent le risque soit en agissant sur la voie du complément soit en ayant un impact sur la qualité du collagène ou du métabolisme des lipides. Certains d'entre eux (ARMS2/HTRA 1, CETP, MMP9, SYN3/TIMP 3) exposent plus particulièrement à la forme exsudative [15].

### 4. Le tabagisme (> 10 paquets/année)

C'est le facteur de risque le facteur de risque environnemental principal de la DMLA [16, 17].

Le risque d'être atteint de DMLA exsudative est multiplié par 6 chez le fumeur.

Chez un ancien fumeur, le risque est multiplié par trois et ne s'annule que 20 ans après l'arrêt du tabac.

### 5. La surcharge pondérale

Le surpoids augmente le risque de DMLA [17].

### 6. Les mauvaises habitudes alimentaires

Avec un déficit en pigments visuels, en vitamine et une carence en oméga 3, les mauvaises habitudes alimentaires favorisent l'apparition de la DMLA.

### 7. Autres

Le rôle de l'exposition à la lumière est fortement suspecté, aux vues de la pathogénie de la DMLA, mais n'a pu être démontré. Le rôle de certains facteurs de risque reste controversé soit parce qu'ils ont été relevés dans certaines études et non dans d'autres, soit parce qu'ils relèveraient plus d'un terrain partagé que d'une influence directe sur la maladie : sexe, iris clair, hypermétropie, maladies cardiovasculaires, chirurgie de cataracte ?

### ■ Outils d'évaluation

La quantification du risque de DMLA est rendue difficile par le caractère multifactoriel de la maladie. Certains tests sont proposés aux patients, ou aux médecins généralistes, gériatres ou enfin aux ophtalmologistes. Ils seront, en fonction de leur spécificité, destinés à un dépistage plus ou moins affiné.

Nous en évoquons quelques-uns.

#### 1. Le score simplifié de sévérité AREDS [18]

Le risque de développer une DMLA à 5 ans est évalué sur les données du FO par l'attribution de 0 à 4 points en fonction de la présence ou non de signes pré-curseurs :

## Revue générale

- drusen large (> 125 microns) : un point pour l'atteint d'un œil ;
- altérations de l'épithélium pigmentaire : un point pour l'atteinte d'un œil ;
- drusen intermédiaires (entre 63 et 125 microns) aux deux yeux sans drusen large : un point.

L'addition des précurseurs sur les deux yeux permet de définir un score prédictif du risque de DMLA. La valeur des points additionnés donne un pourcentage approximatif de risque de développer une forme avancée de DMLA (atrophique ou exsudative) [19].

	Risque à 5 ans	Risque à 10 ans
0 point	0,5 %	1 %
1 point	3 %	8 %
2 points	12 %	30 %
3 points	25 %	50 %
4 points	50 %	75 %

### 2. Le questionnaire STARS [20]

Ce test s'appuie sur des données d'interrogatoire seulement. Il ne tient pas en compte les données du FO. Il peut s'agir d'un autotest ou d'un test conduit par le médecin généraliste et il est plus volontiers destiné à un dépistage de masse.

Ce questionnaire, validé sur 19 000 patients, est composé de 13 questions simples basées sur les facteurs de risque de la DMLA comme les antécédents familiaux, le tabac, les maladies cardiovasculaires. Les réponses sont pondérées et le total des points obtenus permet d'identifier l'importance du risque (faible, moyen, fort).

### 3. Les tests de prédisposition génétique

Le caractère polygénique et multifactoriel de la DMLA rend complexe toute catégorisation. Si des tests génétiques sont réalisables et disponibles, ils ne modifient pas à l'heure actuelle la prise en charge préventive et curative de la

DMLA. À ce jour, ils ne sont pas recommandés en pratique clinique et sont à réserver à la recherche [21].

### 4. Outil en ligne

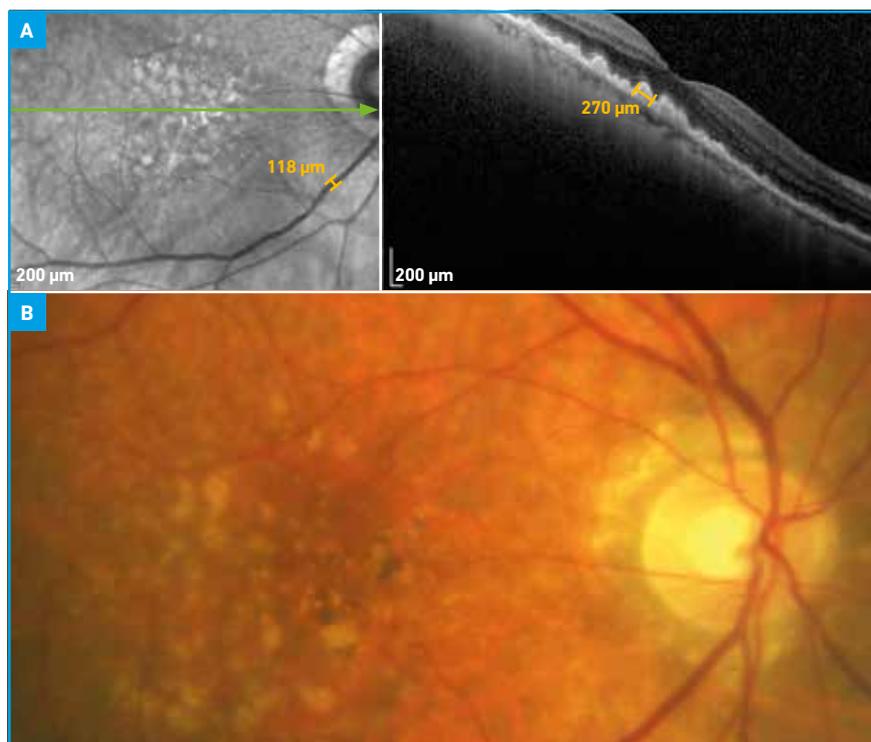
Un questionnaire qui tient compte des facteurs épidémiologiques et environnementaux (âge, antécédents familiaux, tabagisme), des facteurs génétiques (CFH, ARMS2) et des données du FO propose le calcul du risque de développer une forme atrophique ou exsudative de DMLA [22]. Le lien internet pour y avoir accès est le suivant : <http://caseyamdcalc.ohsu.edu>

Ainsi, les facteurs de risque de DMLA sont faciles à identifier en consultation ophtalmologique. Les données du FO avec l'analyse de la macula (éventuellement aidée par l'OCT) (*fig. 1*) ont l'impact le plus fort sur le risque de survenue de la maladie. Mais il faut savoir rechercher à l'interrogatoire des facteurs de risque modulant ce risque.

Certains ne sont pas modifiables (âge, antécédents familiaux). Il est par contre possible de lutter contre les facteurs de risque environnementaux en supprimant le tabac, en privilégiant une alimentation variée saine et équilibrée riche en fruit, légumes et poissons, voire en ayant recours à des compléments alimentaires. La pratique d'une activité physique, le contrôle du poids, de la TA, de la cholestérolémie, le port de verres filtres sont aussi à conseiller.

En cas de risque particulièrement élevé, comme lors d'une MLA, ou de l'atteinte d'un premier œil, des contrôles plus fréquents et une éducation à l'autosurveillance, en insistant sur la nécessité de consulter dans les 48 heures en cas de signes d'alerte sont impératifs.

Ainsi peut-on tendre vers une prévention de la DMLA et diminuer l'incidence de la malvoyance et de la cécité légale chez nos aînés.



**Fig. 1 :** Maculopathie liée à l'âge: FO et OCT. Les drusen séreux ont plus de 125 microns de diamètre et ont tendance à confluer. Ces drusen séreux de grande taille sont visibles à l'OCT (A). Les remaniements pigmentaires sont visibles au FO (B).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized placebo-controlled clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1417-1436.
2. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group, Chew EY *et al.* Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;309.
3. SOUIED EH, ASLAM T, GARCIA-LAYANA A *et al.* Omega-3 Fatty Acids and Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res*, 2015;55:62-69.
4. BOULANGER-SCEMAMA E, SAYAG D, HA CHAU TRAN T *et al.* Ranibizumab and exudative age-related macular degeneration: 5-year multicentric functional and anatomical results in real-life practice. *JFr Ophthalmol*, 2016;39:668-674.
5. GERDING H. Long-term Results of Intravitreal Anti VEGF injections in Wet AMD: A Meta- Analysis. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2016;233:471-474.
6. LIM JH, XIE J, CHAUHAN DS *et al.* Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:678-686.
7. FAES L, BODMER NS, BACHMANN LM *et al.* Diagnostic accuracy of the Amsler grid and the preferential hyperacuity perimetry in the screening of patients with age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *Eye*, 2014;28:788-796.
8. FRIEDMAN DS, O'COLMAIN BJ, MUÑOZ B *et al.* Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*, 2004;122:564-572.
9. Submacular Surgery Trials Research Group, SOLOMON SD. Incident choroidal neovascularization in fellow eyes of patients with unilateral subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: SST report No 20 from the Submacular Surgery Trials Research Group. *Arch Ophthalmol*, 2007;125:1323-1330.
10. GROSS NE, AIZMAN A, BRUCKER A *et al.* Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. *Retina*, 2005;25:713-718.
11. KLEIN R, KLEIN BE, TOMANY SC. Ten-years incidence and progression of age related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 2002;109:1767-1779.
12. MITCHELL P, WANG JJ, FORAN S *et al.* Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 2002;109:1092-1097.
13. SMITH W, MITCHELL P. Family history and age related maculopathy: the blue Mountains Eye Study. *Aust NZJ Ophthalmol*, 1998;26:203-206.
14. KLEIN RJ, ZEISS C, CHEW EY. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, 2005;308:385-389.
15. FRITSCH LG, IGL W, BAILEY JN *et al.* A large genome-wide association study of age related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet*, 2016;48:134-143.
16. DELCOURT C, DIAZ JL, PONTON-SANCHEZ A *et al.* Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Arch Ophthalmol*, 1998;116:1031-1035.
17. CLEMONS TE, MILTON RC, KLEIN R *et al.* Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report No 19. *Ophthalmology*, 2005;112:533-539.
18. FERRIS FL, DAVIS MD, CLEMONS TE *et al.* Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2005;123:1570-1574.
19. LIEW G, JOACHIM N, MITCHELL P *et al.* Validating the AREDS Simplified Severity Scale of Age-Related Macular Degeneration with 5- and 10-Year Incident Data in a Population-Based Sample. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:1041-1047.
20. DELCOURT C. Development and validation of a risk score for age-related macular degeneration: the STARS questionnaire ARVO 2016: abstr 6135.
21. STONE EM. Genetic testing for age-related macular degeneration: not indicated now *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:598-600.
22. MICHAEL L, KLEIN MD, PETER J *et al.* Risk Assessment Model for Development of Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2011;129:1543-1550.

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

## Congrès – SFO

# Nouveautés en management de l'astigmatisme en 2017

Compte rendu rédigé par  
le Dr Christophe PANTHIER,  
Service d'Ophtalmologie du Dr D. Gatinel,  
Fondation Rothschild, PARIS.

L'astigmatisme est une amétropie extrêmement commune puisqu'elle touche environ 50 % de la population entre 8 et 70 ans (> 0.75 D) et un tiers de la population au moment de la cataracte [1]. Nous disposons aujourd'hui d'outils fiables pour l'évaluer en préopératoire ainsi que pour la corriger avec les implants intraoculaires toriques. Dans une logique toujours plus réfractive de la cataracte, une bonne évaluation préopératoire de l'astigmatisme et une bonne correction lors de la chirurgie semblent aujourd'hui nécessaires. Ces différents thèmes ont fait l'objet d'un symposium organisé par HOYA Surgicals Optics.

### Comment mesurer l'astigmatisme pour une chirurgie à succès

(Pr B. Cochener-Brest)

L'astigmatisme présente deux composantes : cornéenne et lenticulaire. Seul l'astigmatisme cornéen est à prendre en compte pour la correction lors de la chirurgie de la cataracte, l'astigmatisme lenticulaire étant, de fait, supprimé par l'ablation du cristallin. Une bonne mesure de l'astigmatisme se fait sous cycloplégie avec confirmation par les

### Épidémiologie : amétropie commune

- Délicate estimation en raison de variations ethniques et selon l'âge [1]
- 47 % entre 8 à 70 ans  $\geq$  0.75 D (24 % bilatéral)
- 1/3 de la population globale présente un cylindre > à l'heure de la cataracte (48 % bilatéral) [2, 3]
- 2/3 des patients avec une forte amétropie sphérique
- Astigmatisme (> 1.5D) peut induire le "ballon de rugby au lieu de football"
  - Phénomènes photiques
  - Distorsions lettres, confusion
  - Perte d'AV à toutes les distances
  - Diplopie monoculaire
  - Céphalées



cylindres de Jackson pour s'affranchir de l'accommodation.

Il convient de définir la régularité de l'astigmatisme. Un astigmatisme régulier peut être corrigé par une implantation torique et sera une bonne indication. En revanche, les astigmatismes irréguliers sont généralement à proscrire. L'auto-refractomètre donne une valeur de l'astigmatisme total et cornéen et permet donc de savoir si une implantation torique peut être envisagée. En cas d'astigmatisme > 1 D, il convient de faire une topographie de la cornée (ou une aberrométrie) pour savoir si ce dernier est régulier ou non.

Malgré une bonne évaluation préopératoire, il existe des possibilités d'erreurs de calcul de l'astigmatisme de la face postérieure [4] et de l'astigmatisme induit chirurgicalement. On peut s'en affranchir en utilisant les nouveaux calculateurs qui les prennent en compte.

### Aide à la chirurgie d'implantation torique

(Dr C. Albou-Ganem- Paris)

Une fois l'astigmatisme correctement évalué en préopératoire et l'axe d'implantation déterminé par le calcul d'implant, il faut donc correctement placer l'implant torique lors de la chirurgie pour bénéficier de la correction. En effet, une erreur de 10° d'axe fait perdre 1/3 du pouvoir correctif. Deux principales plateformes d'assistance chirurgicale (le Verion® *image guided system*, Alcon et le Zeiss *cataract suite markerless*®, couplée au IOL Master, Carl Zeiss Meditec) ont été développées dans cette optique. Elles jouent un rôle dans l'identification de l'axe 0-180°, la réalisation du plan opératoire et la transmission de données au microscope. La première étape consiste à marquer l'axe 0-180°, soit manuellement (patient assis pour éviter la cyclotorsion), soit grâce aux repérages automatiques des vaisseaux par

les plateformes d'assistances. Ensuite, les deux plateformes vous proposent un plan opératoire comprenant calcul d'implant avec formules multiples et axe de pose. Enfin, le transfert des données se fait dans le microscope avec une image de réalité augmentée permettant d'avoir le repérage exact des incisions, la taille du rhexis et l'axe d'implantation. Dans un futur proche, un système d'aberrométrie intégré au microscope pourrait permettre de réaliser le calcul de l'implant en direct pendant la chirurgie.

### Stabilité rotationnelle des implants toriques et cas particulier du Vivinex® torique de HOYA Surgical Optics

(Pr R. Menapace- Autriche)

Après avoir tenu compte de tous les paramètres préopératoires, avoir utilisé un moyen précis (comme les plateformes d'assistance chirurgicale) pour la pose et avoir correctement mis en place l'implant dans le sac capsulaire dans le bon axe, on pourrait croire que la chirurgie de l'astigmatisme est gagnée. Il faut encore que l'implant soit stable et ne tourne pas d'axe en postopératoire. Il a été rapporté des rotations allant de 1° à presque 10° à 3 mois selon le type d'implant [5, 6].

Le Pr R. Menapace a évalué la stabilité de l'implant monobloc monofocal Vivinex™, asphérique, hydrophobe, préchargé et à filtre de lumière bleue. À la différence de précédentes études, la stabilité rotationnelle à 1 mois a été comparée à la position de l'implant en fin d'intervention immédiate sur table opératoire (et non en postopératoire lorsque le patient s'est déjà relevé) à l'aide d'un logiciel d'analyse de photographies prises en rétroillumination de marquages stables sur la sclère ou au limbe de 112 yeux. Une heure après la pose de l'implant, la rotation moyenne était de 1,45° (0-3,9°), à un mois 1,43° (0-4,4°) et de 4 à 6 mois 1,5° (0-5°). En termes de résultat réfractif, la cohorte présentait un écart à la cible de -0.11 D à 6 mois et une acuité visuelle de

-0,01 ± 0,10 LogMar ainsi qu'une bonne vision des contrastes. L'implant n'a pas présenté de tilt ou de décentrement particulier. Il s'agit donc d'un implant stable dans le temps garantissant un bon résultat réfractif avec un calcul et une pose corrects. Selon le Professeur Menapace, nous pouvons supposer que ces résultats sont extrapolables à l'implant Vivinex™ torique dans la mesure où le design de l'implant est identique à l'implant monofocal Vivinex™ évalué.

### Implantation torique dans la vraie vie en 2017

(Pr C. Dot- Lyon)

Comme dit précédemment, 1/3 des patients ayant une cataracte présente également un astigmatisme corrigé par une solution torique. Or, les implantations toriques restent aujourd'hui très en deçà, avec environ 7 % des chirurgies en France et 18 % des chirurgiens qui ne poseraient pas de torique. Le marché des implants toriques s'est agrandi et propose aujourd'hui des solutions pouvant corriger de 0.75 à 12 D d'astigmatisme cornéen.

Le succès de l'implantation torique réside donc en 3 maillons: préopératoire, peropératoire et postopératoire (stabilité de l'implant). En préopératoire, la caractérisation de l'astigmatisme et la prise en compte de l'astigmatisme de la face postérieure par les nouveaux calculateurs (Barrett) sont des éléments importants pour avoir un axe prévisionnel fiable. En peropératoire, le marquage de l'horizontal ainsi que le repérage de l'axe de pose ont été grandement améliorés par les plateformes d'assistance chirurgicale. La pose manuelle reste aujourd'hui tout à fait d'actualité si elle est faite dans de bonnes conditions (patient assis, niveau à bulle ou pendule, rapporteur). À noter qu'en cas de rupture capsulaire permettant même la pose de l'implant dans le sac, l'implantation torique est à éviter. Enfin en postopératoire, la stabilité rotationnelle des implants nous permet de conserver, dans la majeure partie des cas, un bon résultat réfractif.

### Conclusion

L'implantation torique est aujourd'hui devenue incontournable dans la conception toujours plus réfractive de la chirurgie de la cataracte. Elle permet, grâce aux outils performants développés pour le diagnostic de l'astigmatisme, grâce aux plateformes d'assistance chirurgicale, et aux implants toujours plus précis et stables, de s'affranchir de l'astigmatisme en postopératoire, d'améliorer la vision sans correction de nos patients, de diminuer la dépendance aux lunettes [7] et d'obtenir une grande satisfaction des patients.

### BIBLIOGRAPHIE

1. FERRER-BLASCO T, MONTÉS-MICÓ R, PEIXOTO-DE-MATOS SC *et al.* Prevalence of corneal astigmatism before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2009;35:70-75.
2. HAYASHI K, MANABE S, YOSHIDA M *et al.* Effect of astigmatism on visual acuity in eyes with a diffractive multifocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*, 2010;36:1323-1329.
3. WOLFFSOHN JS, BHOGAL G, SHAH S. Effect of uncorrected astigmatism on vision. *J Cataract Refract Surg*, 2011;37:454-460.
4. KOCH D. *et al.* Contribution of posterior corneal astigmatism to total corneal astigmatism. *J Cataract Refract Surg*, 2012;38:2080-2087.
5. SHAH GD *et al.* Rotational stability of a toric intraocular lens: influence of axial length and alignment in the capsular bag. *J Cataract Refract Surg*, 2012;38:54-59.
6. CHUA WH, YUEN LH, CHUA J *et al.* Matched comparison of rotational stability of 1-piece acrylic and plate-haptic silicone toric intraocular lenses in Asian eyes. *J Cataract Refract Surg*, 2012;38:620-624.
7. KESSEL L *et al.* Toric Intraocular Lenses in the Correction of Astigmatism During Cataract Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*, 2016;123:275-286.

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

## Congrès – Symposium satellite – 10<sup>es</sup> JIFRO

# Sécheresse oculaire

### Compte rendu rédigé par

le Dr ANTOINE ROUSSEAU,

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Bicêtre,  
LE KREMLIN-BICÊTRE.

C'est dans le cadre des 10<sup>es</sup> Journées de Formation Interactives de Réalités Ophtalmologiques (JIFRO) que les Laboratoires Théa ont organisé un symposium satellite sur le thème de la sécheresse oculaire. Ce symposium très suivi par les congressistes a réuni les Professeurs A. Labbé et M. Labetoulle et un représentant des Laboratoires Théa. Nous vous présentons dans les lignes qui suivent les points forts des communications présentées.

### Souffrance des patients : impact sur la qualité de vie

D'après la communication du Pr Antoine LABBÉ, Paris.

La sécheresse oculaire est une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire qui s'accompagne d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de la surface oculaire [1]. Il en résulte une instabilité lacrymale responsable d'une gêne visuelle, et d'un inconfort parfois très invalidant. La sécheresse oculaire est souvent mal considérée : l'évolution peut être frustrante pour les patients et la prise en charge peu gratifiante pour les ophtalmologistes. Pourtant, il s'agit d'une pathologie fréquente – elle concerne 5 à 35 % de la population après 50 ans et jusqu'à 10 % des sécheresses des jeunes

travailleurs de bureau [1, 2] – qui peut avoir un impact considérable sur la qualité de vie. En effet, **près de 60 % des patients sont gênés dans leurs activités quotidiennes, 50 % ont peur de perdre la vue et près de 90 % estiment que leur problème n'est pas pris en compte à juste titre par leur entourage [3]. Schiffman *et al.* ont même démontré que les conséquences sur la qualité de vie de la sécheresse oculaire peuvent atteindre des niveaux comparables à ceux des stades sévères de l'angine de poitrine [4].**

### Comment la sécheresse oculaire altère-t-elle la qualité de vie ?

La qualité de vie englobe plusieurs dimensions : l'état physique, les sensations somatiques, l'état psychologique et le statut social [4]. En ce qui concerne la sécheresse oculaire, on peut évaluer l'atteinte de la qualité de vie sur 3 domaines [5] :

- les symptômes douloureux chroniques ;
- l'atteinte de la fonction visuelle ;
- l'impact sur la santé mentale et la notion de "bien être".

**>>> Le retentissement des symptômes douloureux** de sécheresse oculaire (brûlures, picotements, irritation...) est souvent sous-estimé. Dans une étude prospective sur 489 patients, Pouyeh *et al.* montraient que l'intensité des symptômes de sécheresse oculaire est inversement corrélée à la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne, à la sensation de bien-être et à la capacité de travailler [6].

**>>> Les conséquences de la sécheresse oculaire sur la fonction visuelle** ont longtemps été négligées, car les patients ont le plus souvent une acuité préservée.

Toutefois, l'instabilité du film lacrymal et les irrégularités de la surface cornéenne qui peuvent accompagner l'œil sec entraînent d'authentiques altérations de la fonction visuelle. Ces anomalies ont d'abord été objectivées sur l'acuité visuelle et la sensibilité aux contrastes, qui sont d'ailleurs améliorées avec les substituts lacrymaux et/ou les bouchons méatiques [7]. Des examens plus sophistiqués ont ensuite permis d'affiner la compréhension de ces troubles visuels. Le système "double-pass" (OQAS), qui recueille des informations sur la qualité optique globale de l'œil, ou encore l'analyse dynamique des aberrations optiques après clignement ont permis de corrélérer les altérations de la qualité optique à la sévérité de la sécheresse oculaire [8,9]. Des études ont également permis de comprendre les conséquences de ces anomalies dans la vie quotidienne des patients aussi bien pour des activités de loisir (lecture et télévision) que pour les activités professionnelles (notamment l'utilisation d'ordinateurs) ou la conduite automobile [10]. Deschamps *et al.* ont montré, à l'aide d'un simulateur de conduite, que les performances de conduite, tels que le temps de réponse et la capacité à éviter des obstacles, étaient altérées chez les patients atteints de sécheresse oculaire, avec de surcroît une corrélation inverse entre les scores de symptômes et les performances de conduite [11].

**>>> Le retentissement de l'œil sec sur le bien-être et la santé mentale** est un autre élément essentiel. De nombreuses études ont en effet mis en évidence les conséquences de l'œil sec sur les processus cognitifs, l'humeur et la santé mentale. Dans le cadre du syndrome de Goujerot-Sjögren, le risque de dépression est multiplié par 2,5 [5].

Dans la *Beijing Eye Study*, qui étudiait l'association entre la dépression et les symptômes de sécheresse oculaire sur un échantillon de population urbaine et rurale de 4 000 patients, le diagnostic de dépression de même que les symptômes dépressifs étaient plus fréquents chez les patients atteints de sécheresse oculaire [12]. Toutefois, les intrications entre œil sec et dépression sont complexes et il reste difficile de déterminer si l'œil sec induit ou aggrave la dépression. En effet, les traitements psychotropes peuvent altérer la sécrétion lacrymale, l'humeur dépressive peut influencer la perception des symptômes et il n'est pas exclu que des éléments biologiques sous-tendent les liens entre ces deux pathologies.

## Stratégie thérapeutique en sécheresse oculaire

D'après la communication du Pr Marc LABETOUILLE, Le Kremlin-Bicêtre.

Schématiquement, les larmes sont constituées :

- d'une couche mucinique, synthétisée par les cellules caliciformes, dont les glycoprotéines permettent l'ancrage du film lacrymal sur la surface oculaire ;
- d'une couche aqueuse, sécrétée par les glandes lacrymales qui, en plus de l'eau, contient des électrolytes, des protéines anti-infectieuses et des facteurs de croissance ;
- d'une couche lipidique, sécrétée par les glandes meibomiennes, contribuant à la stabilité du film lacrymal et à en diminuer l'évaporation.

On distingue classiquement les sécheresses par hyposécrétion (secondaires à un syndrome de Sjögren ou à une autre cause), qui sont les moins fréquentes (environ 5 à 10 %), des sécheresses par hyperévaporation, nettement majoritaires (35 à 60 %), associées le plus souvent aux dysfonctions des glandes de Meibomius (DGM) mais aussi au port de lentilles de contact ou aux anomalies palpébrales. Mais en réalité, ces deux mécanismes sont associés chez près d'un tiers des malades [13,14].

La sécheresse oculaire peut également être considérée comme **une pathologie de l'unité fonctionnelle lacrymale**, qui comprend les différents constituants de la surface oculaire (conjonctive, cornée, glandes lacrymales et meibomiennes) ainsi que les nerfs sensitifs, moteurs et autonomes qui les relient entre eux [1]. Certains mécanismes déséquilibrent ce système. C'est le cas notamment de l'inflammation, qui va aussi bien diminuer la sécrétion des glandes qu'altérer les nerfs cornéens et donc l'arc réflexe de la sécrétion lacrymale. La diminution relative des androgènes, qui survient avec l'âge aussi bien chez l'homme que chez la femme, peut aussi avoir des conséquences multiples par ses effets pro-inflammatoires.

La sécheresse oculaire résulte le plus souvent d'une intrication de facteurs aboutissant à une instabilité et une hyperosmolarité lacrymale, des altérations des cellules épithéliales et une inflammation chronique de la surface oculaire [15, 16].

### 1. Les substituts lacrymaux et leurs mécanismes d'action

Ils constituent la base du traitement de toute sécheresse oculaire. Ils compensent l'hyposécrétion lacrymale, contribuent à réduire l'hyperosmolarité et permettent de diluer les facteurs inflammatoires. On distingue :

**>>> Les solutions fluides**, très confortables, mais dont le temps de rémanence sur la surface oculaire est court.

**>>> Les gels** qui promeuvent la cicatrisation épithéliale et offrent une meilleure rémanence. Les carbomères et les acides hyaluroniques forment un réseau capable de retenir les molécules d'eau et interagissent avec la couche muqueuse, améliorant ainsi la stabilité du film lacrymal. L'HP guar, associé au borate, a des capacités de réticulation lui permettant de bien couvrir la surface oculaire. Certains gels (carbomères, acide hyaluronique, HP guar) sont rhéo-fluidifiants, c'est-à-dire que leur

viscosité diminue avec les contraintes de cisaillement (peu de résistance à la fermeture des paupières) mais qu'ils redeviennent épais après le clignement, permettant ainsi une meilleure protection de la surface oculaire.

**>>> Les substituts lipidiques** peuvent être utiles en cas de dysfonction meibomienne. Il en existe plusieurs catégories :  
 – les lipides cationiques ont une affinité pour les membranes cellulaires chargées négativement, leurs propriétés sont utilisées pour pallier à une couche lipidique défaillante, mais également comme véhicule pour faciliter la pénétration de molécules dans l'épithélium cornéen ;  
 – les triglycérides à chaînes moyennes sont les lipides les plus souvent associés aux substituts lacrymaux ;  
 – les phospholipides anioniques comprennent les lipides apolaires, à la surface du film lacrymal, qui réduisent l'évaporation, et les lipides polaires qui permettent l'ancrage du film lipidique à la phase aqueuse du film lacrymal.

**>>> Les osmoprotecteurs** constituent un nouvel adjuvant des substituts lacrymaux. Ils protègent les cellules épithéliales des effets de l'hyperosmolarité et permettent de réduire le signal inflammatoire. Les principaux osmoprotecteurs utilisés pour le traitement de la sécheresse oculaire sont l'érythritol, la taurine, le glycérol, la L-carnitine et le tréhalose (**tableau I**).

### 2. Les autres outils thérapeutiques

**Dans le cas des dysfonctions meibomiennes** (dont la fréquence atteint 40 % de la population générale, et 80 à 90 % chez les patients atteints de sécheresse oculaire), d'autres traitements sont nécessaires pour restaurer la physiologie des glandes meibomiennes. Les soins de paupières sont les plus simples à réaliser. Dans les cas difficiles, d'autres dispositifs (marquages CE) plus sophistiqués sont maintenant disponibles, comme le Blephasteam® (lunettes chauffantes), le Lipiflow® (système qui chauffe et comprime les glandes de meibomius), le sondage avec les sondes

## Congrès – Symposium satellite – 10<sup>es</sup> JIFRO

Famille de substitut lacrymal	Classe thérapeutique	Substances actives
<b>Solutions fluides</b>	Dérivés du sérum physiologique	– Chlorure de sodium
	Polymères de vinyl	– Acide polyvinylique (PVA) – Polyvinylpyrrolidone (plus couramment dénommée povidone)
<b>Gels</b>	Dérivés celluloseux	– Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC ou hypromellose) – Carboxyméthylcellulose (CMC ou carmellose)
	Carbomères	– Carbomères
	Hyaluronates de sodium	– Hyaluronate de sodium
	HPguar	– Hydroxypropyl guar
<b>Substituts lipidiques</b>	Emulsions lipidiques	– Lipides cationiques – Phospholipides anioniques – Triglycérides à chaîne moyenne
<b>Osmoprotecteurs</b>	Osmorégulateurs	– L-carnitine, érythritol, taurine, glycérol, tréhalose

Tableau I : Les différents substituts lacrymaux.

de Maskin, le fraisage du bord libre et des orifices meibomiens ou encore la thérapie par lumière pulsée. Quand les soins de paupière ne suffisent plus, on peut recourir à l'utilisation de tétracycline semi-synthétique par voie générale (en respectant les contre-indications), qui a une action anti-inflammatoire et inhibe les métalloprotéinases [17]. Son efficacité sur les DGM est désormais établie [18].

Les anti-inflammatoires peuvent être utiles soit pour passer des caps difficiles (on favorisera alors les collyres corticoïdes en cure courte ou dexaméthasone ou fluorométholone à dose dégressive ou), soit pour les formes récalcitrantes et sévères (on utilisera alors les collyres à la ciclosporine qui permettent de diminuer les signes fonctionnels et l'utilisation de substituts lacrymaux [20]).

### Vers la fin de la souffrance cellulaire avec la bioprotection

D'après la communication des Laboratoires Théa.

#### 1. Le tréhalose : un bioprotecteur naturel des cellules

Le tréhalose est un disaccharide constitué de deux molécules de glucose. Il

s'agit d'une molécule très stable, de faible viscosité et de faible poids moléculaire. Présent dans tous les règnes à l'exception des mammifères, le tréhalose est considéré comme un bioprotecteur naturel [21, 22]. C'est notamment par cette propriété innovante, que la rose de Jéricho est capable de survivre pendant des années sans eau et de reverdir dès le retour de l'eau dans son milieu.

Au niveau cellulaire, le tréhalose joue le rôle d'osmorégulateur en équilibrant les pressions osmotiques de part et d'autre de la membrane cellulaire, empêchant ainsi la fuite d'eau du cytoplasme lors d'éventuels stress osmotiques [22]. Cependant, son mécanisme d'action ne s'arrête pas à l'osmorégulation puisqu'il va en plus avoir une action protectrice en stabilisant les lipides membranaires et la structure des protéines lors des stress osmotiques [23, 24]. Enfin, le tréhalose induit l'autophagie (un mécanisme naturel de recyclage des organites intracytoplasmiques) et concourt, par ces différents mécanismes, à diminuer l'apoptose induite par les conditions environnementales difficiles [25, 26].

Toutes ces propriétés sont à l'origine des différentes applications du tréhalose dans

le domaine de la santé. Il est utilisé notamment comme adjuvant dans les milieux de conservation des organes (poumons, pancréas, foie) avant transplantation (dont il améliore les capacités de régénération), mais également pour la cryoconservation des ovocytes.

#### 2. Le tréhalose dans la sécheresse oculaire : les études précliniques

Les propriétés du tréhalose ont incité les chercheurs à étudier son potentiel dans la sécheresse oculaire, d'abord dans des études expérimentales et notamment sur des modèles en 3 dimensions d'épithéliums cornéens soumis à une dessiccation. Dans l'étude de Hovakimyan *et al.*, le prétraitement par tréhalose permettait un maintien de l'épaisseur de l'épithélium cornéen et une amélioration significative de la viabilité cellulaire (par diminution de l'apoptose) [27]. Dans l'étude de Cejkova réalisée sur des modèles animaux de sécheresse oculaire, l'efficacité du tréhalose était comparée à celle du collyre au sérum autologue, le tréhalose permettait une diminution du nombre de cellules apoptotiques plus marquée et une meilleure efficacité quant à la restauration de l'intégrité cornéenne [28].

### 3. L'association tréhalose + acide hyaluronique (Théalose®) : les preuves cliniques

Dans ces études, l'association permet de combiner les propriétés de rémanence et de viscosité de l'acide hyaluronique avec la bioprotection du tréhalose.

L'efficacité clinique de Théalose® a été démontrée dans une étude prospective randomisée multicentrique évaluant son effet sur les signes et les symptômes de sécheresse oculaire [29]. 105 patients atteints de sécheresse oculaire modérée à sévère ont été inclus et traités par Théalose® (tréhalose 3 % + acide hyaluronique à 0,15 %) ou par collyre à l'acide hyaluronique à 0,18 % à raison de 3 à 6 gouttes par jour. Le critère de jugement principal était le score d'Oxford (quantifiant les lésions de kératoconjonctivité sèche) après 1 mois de traitement. Les critères secondaires étaient le score d'Oxford à 3 mois, l'évolution des symptômes, le retentissement sur la qualité de vie (évalué par le score OSDI : *Ocular Surface Disease Index*) et la satisfaction des patients. Dans le groupe Théalose®, le score d'Oxford diminuait de 44 % après 1 mois de traitement et de 70 % après 3 mois de traitement. De plus, à 3 mois, la proportion de patients avec un score OSDI inférieur au seuil pathologique était significativement plus importante dans le groupe Théalose® (78,8 % vs 58,5 %,  $p = 0,02$ ) et le taux de satisfaction des patients était significativement supérieur dans le groupe Théalose® (60 % de patients très satisfaits vs 40 %,  $p = 0,015$ ).

Dans une autre étude randomisée en double insu portant sur 60 patients souffrant d'œil sec modéré, Schmidl *et al.* comparaient l'épaisseur du film lacrymal après une instillation d'acide hyaluronique seul ou de Théalose®. Ce dernier permettait une augmentation significative de l'épaisseur du film lacrymal jusqu'à 4 heures après l'instillation contre seulement 40 minutes pour l'acide hyaluronique seul, démontrant

ainsi l'effet synergique de l'association sur l'hydratation et la lubrification de la surface oculaire [30].

La combinaison du tréhalose avec l'acide hyaluronique semble donc synergique. Théalose® permet une amélioration du score d'Oxford comparable à celle obtenue par le collyre à l'acide hyaluronique mais une épaisseur du film lacrymal plus augmentée. L'amélioration des scores de symptômes et de qualité de vie ainsi que la satisfaction procurée par le traitement est plus importante chez les patients traités par Théalose®.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf*, 2007;5:75-92.
2. UCHINO M, SCHAUMBERG DA, DOGRU M *et al.* Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. *Ophthalmology*, 2008;115:1982-1988.
3. BAUDOUIN C, CREUZOT-GARCHER C, HOANG-XUAN T *et al.* Severe impairment of health-related quality of life in patients suffering from ocular surface diseases. *Journal francais d'ophtalmologie*, 2008;31:369-378.
4. SCHIFFMAN RM, WALT JG, JACOBSEN G, DOYLE JJ *et al.* Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology*, 2003;110:1412-1419.
5. STEVENSON HA, JONES ME, ROSTRON JL *et al.* UK patients with primary Sjogren's syndrome are at increased risk from clinical depression. *Gerodontology*, 2004;21:141-145.
6. POUYEH B, VITERI E, FEUER W *et al.* Impact of ocular surface symptoms on quality of life in a United States veterans affairs population. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:1061-66.e3.
7. NILFOROUSHAN MR, LATKANY RA, SPEAKER MG. Effect of artificial tears on visual acuity. *Am J Ophthalmol*, 2005;140:830-835.
8. TAN CH, LABBE A, LIANG Q *et al.* Dynamic change of optical quality in patients with dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:2848-2854.
9. DENOYER A, RABUT G, BAUDOUIN C. Tear film aberration dynamics and vision-related quality of life in patients with dry eye disease. *Ophthalmology*, 2012;119:1811-1818.
10. MILJANOVIC B, DANA R, SULLIVAN DA *et al.* Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:409-415.
11. DESCHAMPS N, RICAUD X, RABUT G *et al.* The impact of dry eye disease on visual performance while driving. *Am J Ophthalmol*, 2013;156:184-189.e3.
12. LABBE A, WANG YX, JIE Y *et al.* Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study. *The British journal of ophthalmology*, 2013;97:1399-1403.
13. LEMP MA, CREWS LA, BRON AJ *et al.* Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea*, 2012;31:472-478.
14. TONG L, CHAURASIA SS, MEHTA JS *et al.* Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:3449-3454.
15. BAUDOUIN C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *Journal francais d'ophtalmologie*, 2007;30:239-246.
16. BAUDOUIN C, ARAGONA P, MESSMER EM *et al.* Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf*, 2013;11:246-258.
17. DURSUN D, KIM MC, SOLOMON A *et al.* Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase-9, doxycycline and corticosteroids. *Am J Ophthalmol*, 2001;132:8-13.
18. VAN ZUUREN EJ, FEDOROWICZ Z, CARTER B *et al.* Interventions for rosacea. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;Cd003262.
19. MANTELLI F, DI ZAZZO A, SACCHETTI M *et al.* Topical azithromycin as a novel treatment for ocular rosacea. *Ocular immunology and inflammation*, 2013;21:371-377.
20. STEVENSON D, TAUBER J, REIS BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of



## Une complémentarité indispensable à la Revue

- Inscription des médecins aux flux correspondant à leurs thèmes d'intérêt.
- Système de *push* permettant à l'internaute d'être averti dès la publication d'un article correspondant à un de ses thèmes d'intérêt.
- Mais le site de *Réalités Ophtalmologiques*, c'est aussi :
  - des suppléments vidéos ;
  - des flashcodes : une simple photographie du flashcode en utilisant un logiciel dédié conduit directement à la vidéo publiée ;
  - des passerelles : une sélection d'articles publiés dans les autres revues de notre groupe et qui peuvent intéresser les ophtalmologistes.



# Lucentis<sup>®</sup>, un traitement efficace sur tous les néovaisseaux choroïdiens quelle que soit leur étiologie

**LUCENTIS<sup>®</sup>**  
RANIBIZUMAB  
10 mg/ml solution injectable

**PUISSANT.  
PRÉCIS.  
PROUVÉ.**



## Lucentis<sup>®</sup> est indiqué chez les adultes :

NVC

- Dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC)<sup>1#</sup>  
*Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de janvier 2017 (demande d'admission à l'étude).*

Exemples d'étiologies de NVC : Stries angioïdes, choriorétinopathie séreuse centrale, choriorétinopathie idiopathique, choriorétinopathie post-inflammatoire, étiologies diverses<sup>1</sup>

Myopie forte

- En 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF)<sup>1,2</sup>

DMLA

- En 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)<sup>1,3</sup>

OMD

- En 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la baisse visuelle inférieure ou égale à 5/10 due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), réservé aux formes diffuses et aux formes impliquant le centre de la macula après une prise en charge optimale du diabète et des facteurs de risque associés à l'OMD<sup>1,4</sup>

OVR

- En 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)<sup>1,2</sup>

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

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

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

# Autre que la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte et à une DMLA.

\* Photo non représentative de la taille réelle.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Lucentis<sup>®</sup>. 2. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Lucentis<sup>®</sup>. 20/05/2015. 3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Lucentis<sup>®</sup>. 17/06/2015. 4. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Lucentis<sup>®</sup>. 02/12/2015.