

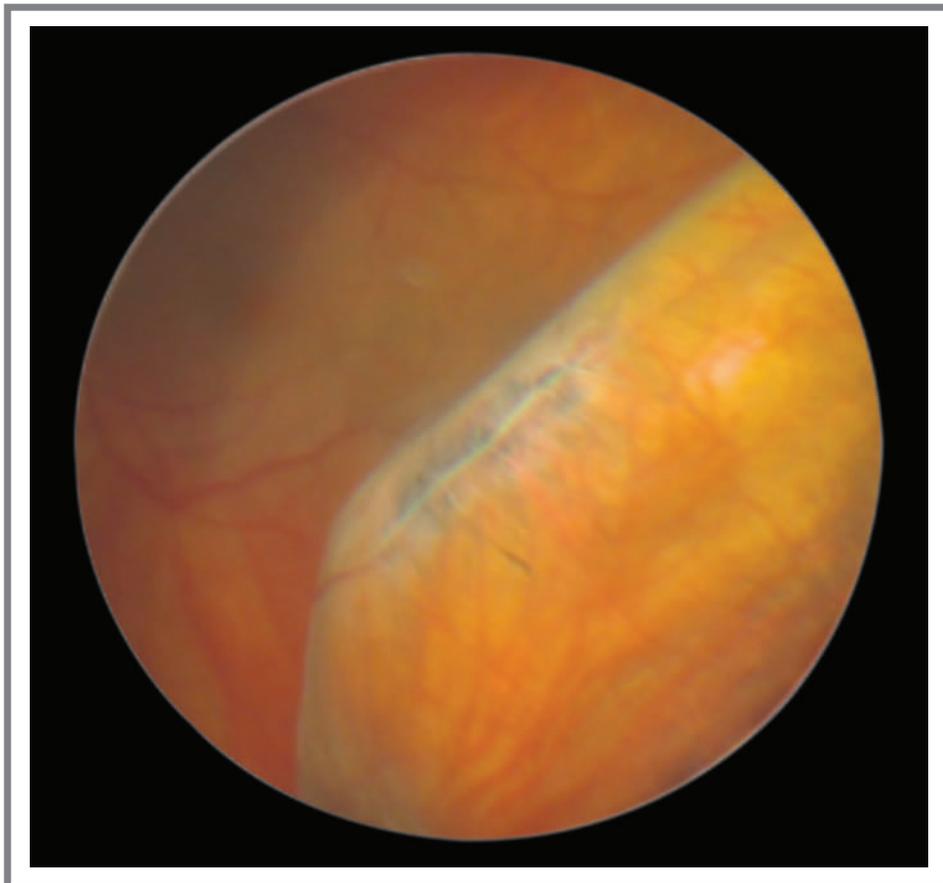
réalités

■ Mensuel
Octobre 2017
Cahier 2

n° 245

OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone n° 20
des Spécialistes de la Rétine



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

Avec le soutien de

BAUSCH+LOMB
Chirurgie

 **NOVARTIS**



Science For A Better Life



BAUSCH+LOMB RETINA

www.bausch.fr/chirurgie/

© Bausch & Lomb Incorporated

Éditorial



Pr R. TADAYONI

Hôpitaux Lariboisière et
Cochin – OphtalmoPôle, PARIS
Université Paris 7- Sorbonne
Paris Cité,
Rédacteur en chef.

Ce numéro d'octobre la Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine (RFSR) reprend traditionnellement une sélection des présentations de la journée du Club Francophone des Spécialistes de la Rétine (CFSR) durant la SFO pour permettre un exposé plus détaillé de sujets importants ou sensibles.

De nos jours, un des premiers sujets de discussion parmi ceux qui traitent les maladies de la rétine est l'OCT-angiographie (OCTA). Les deux premiers articles de ce numéro portent donc précisément sur l'OCTA pour les néovaisseaux choroïdiens et la rétine. **Salomon-Yves Cohen** et **Sylvia Nghiem-Bufferet**, avec leur avant-gardisme mais aussi leur franc-parler habituel, bousculent les recommandations, à juste titre, pour nous exposer clairement et sans détour le diagnostic des néovaisseaux choroïdiens à l'air de l'OCTA. Tout un chacun doit lire cet article qui expose un quasi-consensus parmi les experts. Ensuite, **Sophie Roux-Bonnin** nous fait rentrer dans le mode fascinant de la circulation rétinienne devenue explorable grâce à l'OCTA. Avant de rechercher les anomalies, il est important de bien comprendre et connaître la normalité. L'angiographie à la fluorescéine ne pouvant montrer que la couche la plus superficielle des capillaires rétinien, les couches plus profondes, devenues que récemment visibles avec l'OCTA, sont moins bien connues des ophtalmologistes. Après la lecture de cet article et de ses schémas clairs, elles n'auront plus aucun secret pour vous.

Les injections intravitréennes ont bouleversé la vie de nombreux de nos patients et notre pratique. Il est donc aujourd'hui possible de proposer quelques mises au point sur des questions importantes. La première question qui se pose fréquemment et qui est importante pour nos patients diabétiques est celle de prédire la réponse au traitement par anti-VEGF dans l'œdème maculaire. **Pierre-Henry Gabrielle** et **Catherine Creuzot-Garcher**, qui ont mené une étude sur la question et en connaissent donc toutes les subtilités, nous offrent un article combinant à merveille exhaustivité et clarté. Ils nous montrent à quel point nos connaissances ont augmenté mais que finalement cette prédiction est assez simple... Article à lire pour pouvoir mieux répondre aux questions légitimes de patients parfois inquiets.

L'efficacité des injections intravitréennes pour le traitement de l'œdème maculaire ne doit pour autant pas faire oublier la périphérie rétinienne qui, dans les occlusions veineuses, peut aussi entraîner des problèmes menant à la cécité. Nous connaissons mieux les interactions entre les médicaments injectés et l'évaluation de l'état de la périphérie mais aussi leur prise en charge. Il était temps de faire une mise au point sur ce thème. Qui mieux qu'**Agnès Glacet-Bernard** pouvait nous exposer l'état du savoir et la bonne pratique sur ce sujet. Elle y aborde, une par une, toutes les questions que l'on peut se poser et y répond : à lire sans attendre.

Il y a pratiquement 2 ans, le bevacizumab recevait une autorisation temporaire d'utilisation pour le traitement de la DMLA. Beaucoup de bruits, de discussions, de craintes et d'espoirs au début ; qu'en est-il 2 ans après ? Il nous fallait un expert particulièrement impliqué dans le sujet et informé sur le fond. **Jean-François Korobelnik** dresse ce bilan à distance avec une grande objectivité et une analyse très pertinente. On touche là à la jonction entre les mondes de subtilités technocratiques et médicales : intéressant à plusieurs titres, à ne pas rater donc.

Enfin, un dernier article qui n'en est pas moins important, voire crucial à lire. **Raphaëlle Ores** et ses prestigieux co-auteurs nous exposent les maculopathies iatrogènes, certes les classiques mais surtout aussi les nouvelles. En effet, les progrès médicamenteux n'ont pas lieu qu'en ophtalmologie. De nombreux nouveaux médicaments ont été mis sur le marché et certains peuvent avoir des effets secondaires oculaires. Sous la plume de Raphaëlle, ce qui pourrait être un catalogue, devient un voyage d'exploration mais aussi d'apprentissage. En effet, nul ne peut se permettre d'ignorer ces effets secondaires : mise à jour obligatoire...

En parcourant les anciens numéros de la RFSR, il est fascinant de voir à quel point, année après année, le savoir dans notre domaine progresse tout en soulevant de nouvelles questions qui, à leur tour, feront avancer nos connaissances. Il est aussi intéressant de voir comment, à un moment donné, les consensus se forment pour rester stables jusqu'au prochain bouleversement. La RFSR essaie de vous apporter ces deux aspects : exposer les fronts de progrès mais aussi les consensus établis. Nous espérons ainsi que la lecture de ce numéro en cette période où les nuits s'allongent vous sera aussi agréable qu'utile : bonne lecture.



réalités

OPHTALMOLOGIQUES

oui, je m'abonne à *Réalités Ophtalmologiques*

Médecin : 1 an : 60 € 2 ans : 95 €

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

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

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

Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

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

Date d'expiration : _____ Cryptogramme : _____

Signature : _____



COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ ÉDITORIAL

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

RÉDACTEUR EN CHEF

R. Tadayoni

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

T. Desmettre

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

J. Laurain, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

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

IMPRIMERIE

Impression : bialec
23, allée des Grands-Pâquis
54180 Heillecourt
Commission paritaire : 0121 T 81115
ISSN : 1242-0018
Dépôt légal : 4^e trimestre 2017



Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 20

Éditorial R. Tadayoni	3
■ Diagnostiquer et traiter les néovaisseaux choroïdiens sans angio fluo, enfin possible ? S.-Y. Cohen, S. Nghiem-Bufferet	7
■ Exploration des capillaires maculaires en 2017 S. Roux-Bonnin	11
■ Peut-on prédire la réponse au traitement par anti-VEGF dans l'œdème maculaire diabétique ? P.-H. Gabrielle, C. Creuzot-Garcher	15
■ Évaluation du risque néovasculaire dans les occlusions veineuses rétinienne à l'ère des injections A. Glacet-Bernard	21
■ Injections intravitréennes d'Avastin en France : bilan J.-F. Korobelnik	26
■ Maculopathies iatrogènes : celles qu'on connaît et les nouvelles R. Ores, C. Faure, M. Paques, J.-A. Sahel, I. Audo	28
■ Le point sur la prise en charge de l'OMD en 2017 : recommandations en Europe et dernière méta-analyse A. Couturier	34

Photo de couverture : Palissade périphérique en vue peropératoire.
Image du Dr Vincent Gualino, clinique Honoré Cave, Montauban.

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

■ Article pour tous **■** Article plus orienté rétinologues

Diagnostiquer et traiter les néovaisseaux choroïdiens sans angio fluo, enfin possible ?

RÉSUMÉ : Le diagnostic de la DMLA exsudative repose sur un faisceau d'arguments et sur une imagerie en constante évolution. Ainsi, l'angiographie à la fluorescéine réalisée isolément a laissé place à l'association angiographie à la fluorescéine et tomographie optique. Cependant, le développement rapide de l'OCT-angiographie (OCT-A) vient à nouveau bouleverser le paradigme diagnostique. En effet, dans de nombreux cas, l'OCT structurel, coupé à l'OCT-angiographie permet de visualiser à la fois le flux vasculaire correspondant au néovaisseau et l'activité néovasculaire, sur l'importance de l'exsudation.

Dès lors, l'angiographie à la fluorescéine devient un examen de seconde intention, réservé aux cas difficiles ou douteux. Le présent article décrit et illustre cette évolution, tout en rappelant les difficultés techniques et les limites de l'OCT-A.

→ **S.-Y. COHEN, S. NGHIEM-BUFFET**
Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser,
PARIS.

La néovascularisation choroïdienne est un phénomène non spécifique, rencontré dans de nombreuses maladies chorioretiniennes. Cependant, sa cause la plus fréquente est la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Le diagnostic précoce de la néovascularisation choroïdienne est capital, dans le but de maintenir une vision centrale de bonne qualité. Ce diagnostic précoce a reposé pendant des années et, jusqu'aux études randomisées et contrôlées récentes, sur l'angiographie à la fluorescéine. Cet examen était considéré comme le "gold standard" pour le diagnostic des néovaisseaux à la fois dans ces études randomisées et dans la pratique courante [1,2]. L'angiographie au vert d'indocyanine a été considérée par certains comme un apport important permettant de visualiser en particulier

les limites des néovascularisations choroïdiennes dites occultes mais également de mieux diagnostiquer les anastomoses rétinochoroïdiennes ou les vasculopathies choroïdiennes polypoïdales [3,4]. Cependant, l'angiographie au vert d'indocyanine n'a jamais été considérée comme un examen capital pouvant s'associer à l'angiographie à la fluorescéine ou la remplacer. Ces deux examens ont des effets secondaires potentiels et en particulier des réactions d'intolérance de nature allergique, potentiellement grave, voire mortelle.

La tomographie à cohérence optique, a révolutionné l'imagerie du pôle postérieur, en tant qu'examen non invasif, indolore et rapide permettant d'analyser les différentes couches de la chorio-rétine [5]. Le développement de l'OCT a été parallèle à l'introduction en pratique courante des thérapeutiques anti-VEGF qui sont devenues les traitements de premières lignes de la DMLA exsudative [6,7]. L'association de l'angiogra-

phie à la fluorescéine et de l'OCT est rapidement devenue le nouveau "gold standard" pour le diagnostic de la DMLA exsudative. En particulier, les recommandations de la HAS, écrites en 2012, considèrent ces deux examens, comme indispensables avant la mise sous traitement anti-VEGF.

Cependant, des développements plus récents de l'OCT ont changé progressivement ce paradigme diagnostique. L'OCT-A est une nouvelle technique non invasive qui combine les images en face et différents algorithmes et permet alors une visualisation rapide, non invasive, et reproductible, de la morphologie des capillaires rétinien à la fois du plexus superficiel et profond mais également une imagerie satisfaisante de la rétine externe, de la choriocapillaire et de la choroïde [8]. De nombreuses publications ont démontré la grande sensibilité de cette méthode pour mettre en évidence les néovaisseaux choroïdiens, en particulier dans la dégénérescence

POINTS FORTS

- La DMLA exsudative nécessite une certitude diagnostique.
- Le diagnostic peut être obtenu dans de nombreux cas par des techniques non invasives, en particulier l'OCT structurel couplé à l'OCT-angiographie.
- L'OCT-A nécessite un apprentissage et une bonne connaissance de ses pièges.
- Les recommandations de la HAS de 2012 ne semblent plus appropriées, en raison des progrès techniques de l'imagerie de la chorio-rétine.

rapport à l'angiographie associée à l'OCT structurel [11]. Cette étude a montré que le diagnostic des néovaisseaux de type 1 pouvait être assuré dans plus de 85 % des cas, par l'OCT seul (à la fois structurel et OCT-angiographie). La sensibilité n'étant pas de 100 %, il est probable que les études randomisées et contrôlées continueront à inclure l'angiographie à la fluorescéine. Cependant, notre pratique ne peut pas faire l'impasse sur le fait qu'il est possible d'obtenir de façon non invasive un diagnostic certain dans un grand nombre de cas.

Nous avons en effet besoin d'une technique permettant de visualiser directement le

maculaire liée à l'âge [9-12]. Ainsi, un simple examen OCT à la fois structurel et OCT-angiographie, va permettre de visualiser la membrane néovasculaire et d'apprécier son évolutivité, sur la base de l'importance de l'exsudation (*fig. 1*).

Cependant, il faut garder à l'esprit le fait que l'acquisition des images d'OCT-angiographie dépend considérablement de la compétence de l'opérateur et qu'il existe un lent apprentissage de cette technique pour obtenir des images fiables. De plus, de nombreux artefacts ont été décrits, ce qui peut aboutir à de faux positifs (*fig. 2*) ou à des faux négatifs [13].

L'amélioration constante des algorithmes pourrait permettre de supprimer la plupart de ces artefacts. Ils restent, cependant, une préoccupation actuelle. L'analyse des images requiert également une expertise. Par exemple, la chorioretinopathie séreuse centrale où les dépôts de matériels sous-rétiniens peuvent donner des images très proches de ce que l'on observe dans la néovascularisation choroïdienne, mais la néovascularisation choroïdienne peut également compliquer ces lésions. L'analyse attentive des images, obtenue couche par couche est donc capitale pour éviter les erreurs diagnostiques. Une étude récente a comparé la sensibilité de l'OCT-A et de l'OCT structurel par

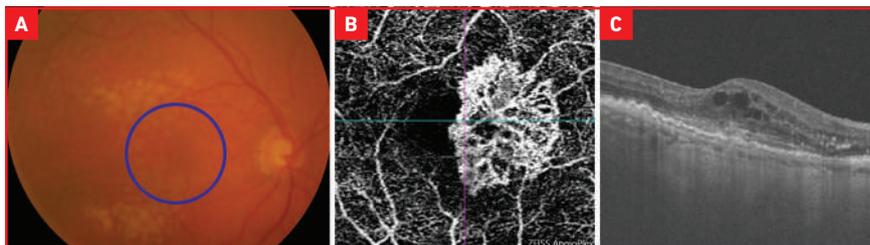


Fig. 1 : Diagnostic de néovaisseaux choroïdiens type 2 en OCT-angiographie et OCT structurel. **A :** cliché couleur montrant une lésion grisâtre maculaire associée à de nombreux drusen séreux. **B :** OCT-angiographie mettant en évidence le lacis néovasculaire préépithélial. **C :** OCT structurel montrant l'hyperréflexivité préépithéliale du néovaisseau choroïdien de type 2 associée aux signes exsudatifs intrarétiniens témoignant de son activité.

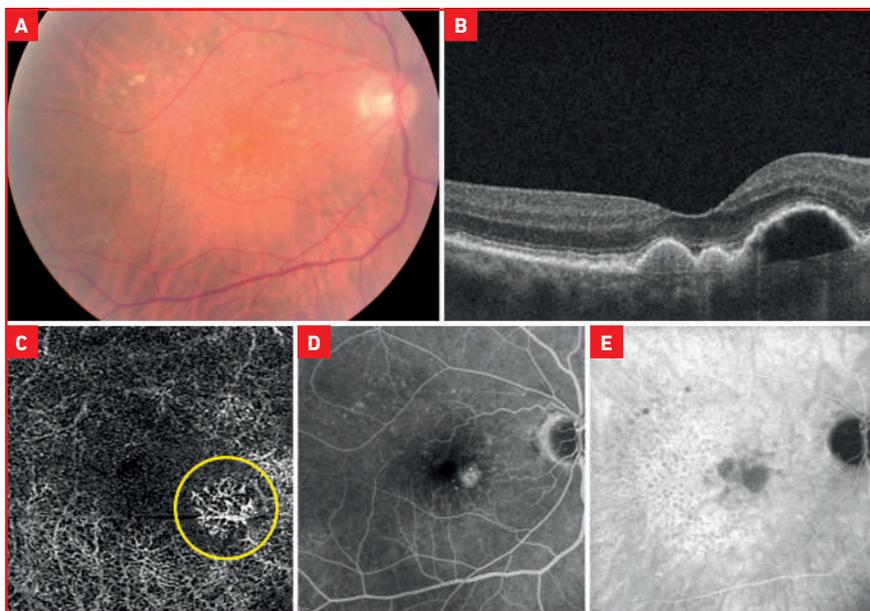


Fig. 2 : Exemple de faux positif: DEP non vascularisé. **A :** cliché couleur montrant de nombreux drusen. **B :** OCT structurel montrant des drusen et un DEP maculaires. **C :** OCT-angiographie montrant une fausse image de flux par artefact de projection. **D :** angiographie à la fluorescéine montrant une coloration du DEP. **E :** angiographie ICG montrant une hypofluorescence tardive du DEP et confirmant son caractère non vascularisé.

néovaisseau et d'apprécier son activité sur la base de l'exsudation. Nous avons proposé récemment un algorithme de diagnostic (fig. 3) [14]. Cet algorithme stipule que lors de la suspicion diagnostique de néovaisseaux choroïdiens compliquant la DMLA, il soit réalisé une mesure de l'acuité visuelle, un OCT *spectral domain* à la fois structurel et OCT-angiographie et un examen du fond d'œil ou des photographies couleurs du fond d'œil.

Si, sur la base de l'ensemble, le diagnostic de DMLA exsudative est certain, nous pouvons prendre une décision thérapeutique sans avoir recours à des examens invasifs. Cependant, dans le cas contraire, si les images sont discutables ou douteuses, il nous semble indispensable de réaliser une angiographie à la fluorescéine, voire une angiographie au vert d'indocyanine, pour essayer d'améliorer la certitude du diagnostic avant de débiter un traitement anti-VEGF. Cette stratégie diagnostique va donc du plus simple au plus compliqué, ou du non invasif à l'invasif, pour aboutir au traitement.

De nombreuses études essayent à présent d'utiliser l'OCT-angiographie pour les décisions de retraitement par anti-VEGF chez des patients traités dans des stratégies "réactives" c'est-à-dire à la demande [15,16]. Les publications ne sont pas toutes concordantes actuellement, sur les signes d'activité des néovaisseaux. Il nous semble donc important de rester prudent sur la place exacte de l'OCT-angiographie dans les décisions de retraitements.

En conclusion, l'OCT-angiographie fait partie intégrante de la stratégie diagnostique en rétine médicale, permettant dans la majorité des yeux suspects de néovascularisation choroïdienne compliquant la DMLA, d'en affirmer le diagnostic. Il s'agit plutôt de l'association de l'OCT-angiographie et de l'OCT structurel (B-scan). Cependant, les cas douteux ou discutables doivent toujours faire l'objet d'une confirmation par examen plus invasifs : angiographie à la fluorescéine et/ou angiographie au vert d'indocyanine.

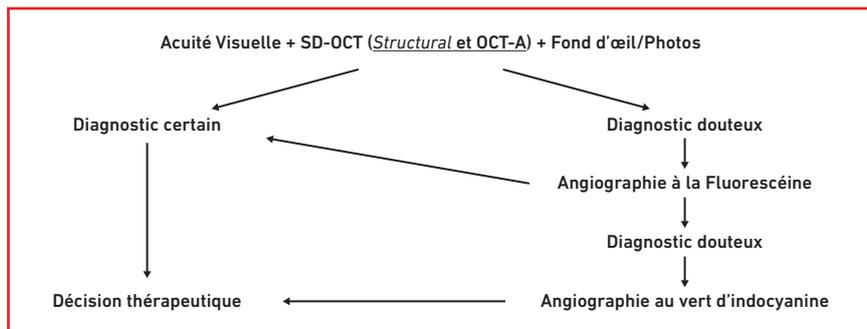


Fig. 3 : Algorithme de traitement, allant du plus simple au plus compliqué, ou du moins au plus invasif.

BIBLIOGRAPHIE

- ROSENFELD PJ, BROWN DM, HEIER JS *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355:1419-1431.
- BRESSLER NM, BRESSLER SB, FINE SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 1988;32:375-413.
- KUHN D, MEUNIER I, SOUBRANE G *et al.* Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments. *Arch Ophthalmol*, 1995;113:1392-1398.
- SPAIDE RF, YANNUZZI LA, SLAKTER JS *et al.* Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 1995;15:100-110.
- COHEN SY, WEBER M, OUBRAHAM H *et al.* Imaging in retina units: changes observed during the last 12 years. *Eur J Ophthalmol*, 2014;24:216-220.
- ROSENFELD PJ. Optical coherence tomography and the development of antiangiogenic therapies in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:14-26.
- FREUND KB, ZWEIFEL SA, ENGELBERT M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina*, 2010;30:1333-1349.
- JIA Y, BAILEY ST, WILSON DJ *et al.* Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2014;121:1435-1444.
- DE CARLO TE, BONINI FILHO MA, CHIN AT *et al.* Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, 2015;122:1228-1238.
- EL AMEEN A, COHEN SY, SEMOUN O *et al.* Type 2 neovascularization secondary to age-related macular degeneration imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2212-2218.
- LAPE NA, PHASUKKIJWTANA N, SARRAF D. Optical coherence tomography angiography of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration. *Dev Ophthalmol*, 2016;56:45-51.
- MIERE A, QUERQUES G, SEMOUN O *et al.* Optical coherence tomography angiography in early type 3 neovascularization. *Retina*, 2015;35:2236-2241.
- SPAIDE RF, FUJIMOTO JG, WAHEED NK. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. *Retina*, 2015;35:2163-2180.
- COHEN SY, MREJEN S. Imaging of Exudative Age-Related Macular Degeneration: Toward a Shift in the Diagnostic Paradigm? *Retina*, 2017;37:1625-1629.
- COSCAS G, LUPIDI M, COSCAS F *et al.* Optical coherence tomography angiography during follow-up: qualitative and quantitative analysis of mixed type I and II choroidal neovascularization after vascular endothelial growth factor trap therapy. *Ophthalmic Res*, 2015;54:57-63.
- KUEHLEWEIN L, SADDI SR, SARRAF D. OCT angiography and sequential quantitative analysis of type 2 neovascularization after ranibizumab therapy. *Eye*, 2015;29:932-935.



**S.-Y. COHEN,
 S. NGHIEM-BUFFET**
 Centre Ophtalmologique
 d'Imagerie et de Laser, PARIS.

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

Exploration des capillaires maculaires en 2017

RÉSUMÉ: L'anatomie microcirculatoire maculaire comporte trois réseaux superposés et interconnectés, qui ont été initialement étudiés en histologie. L'angio-OCT permet d'explorer *in vivo*, et de manière non invasive les capillaires maculaires, mais la mise en évidence des réseaux intermédiaire et profond est parfois altérée par les artéfacts de projection du réseau capillaire superficiel. Ces artéfacts peuvent être résolus par des améliorations techniques. L'association de l'angio-OCT à l'optique adaptative pourrait affiner encore l'exploration de ces capillaires maculaires.

→ **S. ROUX-BONNIN**
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

La rétine est un des tissus les plus actifs métaboliquement dans le corps humain [1], nécessitant un réseau vasculaire complexe, adapté à une importante demande énergétique [2,3]. Cependant, la rétine est particulièrement vulnérable aux modifications vasculaires. Les altérations de la structure capillaire et de sa perfusion ont longtemps été étudiées dans des cas de pathologies rétinienne comme la rétinopathie diabétique et sont essentielles au diagnostic et au suivi de la maladie. Par conséquent, il est nécessaire d'avoir une visualisation *in vivo* fiable et cliniquement accessible de la microvascularisation rétinienne.

L'angiographie à la fluorescéine reste l'examen de référence pour la détection des pathologies vasculaires mais il s'agit d'une technique invasive nécessi-

tant l'injection de produit de contraste, avec de potentiels effets indésirables. De plus, la résolution de l'angiographie à la fluorescéine conventionnelle ne permet qu'une visualisation limitée des capillaires, surtout dans les régions où il existe une superposition des lits capillaires. Plusieurs techniques permettent d'optimiser la visualisation de ces lits capillaires. L'angio-OCT, facilement accessible et maintenant largement répandu, est l'outil indispensable à l'exploration des capillaires maculaires. Cette technique récente s'améliore régulièrement permettant d'optimiser nos connaissances et nos examens.

Que savons-nous au sujet de l'anatomie des capillaires rétinien ?

Les capillaires rétinien maculaires ont été étudiés initialement grâce à l'analyse de coupes histologiques de cadavres humains ou animaux. Les capillaires réti-

niens, contrairement à ceux de la chorio-capillaire, sont continus et non fenestrés.

Deux à quatre couches capillaires maculaires ont été décrites selon les publications. Toussaint [4], dès 1961, décrivait un réseau capillaire suspendu "comme un hamac" entre artères et veines. Puis, Snodderly [2], en 1992, montrait par l'étude de rétines à plat de macaques, quatre couches capillaires qu'il divisait en deux groupes : un réseau profond qui encadre la couche nucléaire interne et un réseau capillaire superficiel qui encadre la couche des cellules ganglionnaires. L'organisation entre ces différentes couches capillaires est particulièrement intéressante et a fait l'objet de multiples publications [5-7] : l'équipe du Professeur Paques [8] a ainsi écrit dès 2003 un modèle tridimensionnel de la microcirculation rétinienne chez les souris, montrant des veinules transverses drainant le réseau capillaire profond vers des veinules superficielles, mais cela n'avait pas été confirmé sur des modèles humains.

Visualisation *in vivo* des plexus capillaires rétiniens

L'angio-OCT est un moyen non invasif et prometteur permettant de visualiser la microvascularisation rétinienne. Au lieu d'une injection exogène nécessitant une excitation par la lumière bleue, l'angio-OCT utilise le mouvement des globules rouges illuminés par la lumière infrarouge pour créer des cartes de perfusion. La segmentation automatique propose classiquement des images du plexus capillaire superficiel et du plexus capillaire profond. Dès l'arrivée de cet appareil, plusieurs équipes ont donc tenté de décrire la microvascularisation maculaire à l'aide de cette nouvelle technique.

Si l'architecture du réseau capillaire superficiel est peu discutée, la description et les relations du réseau capillaire profond ont fait l'objet de multiples publications, dont un éditorial paru très récemment dans *Retina* [9], et signé par les Professeurs Paques, Gaudric, Freund et Sarraf.

Le plexus capillaire superficiel est probablement le plexus le plus facile à décrire, et il est bien visualisé en angiographie à la fluorescéine conventionnelle. Il se situe *au niveau de la couche des cellules ganglionnaires* et est composé d'artérioles et de veinules, longues horizontales, et venant des arcades vasculaires supérieure et inférieure, autour de la zone avasculaire centrale (**fig. 1 A, C**). Les artérioles se différencient des veinules car elles sont entourées d'un espace avasculaire plus grand. Lors de notre étude de ce réseau capillaire chez des sujets sains [10], nous avons compté en moyenne 7 artérioles et 7 veinules d'ordre 1 autour de la zone avasculaire centrale. Dans ce plexus superficiel, *les artérioles et les veinules sont interconnectées par des capillaires transverses*, "en hamac", comme les avait décrits Toussaint [4] (**fig. 1C**).

Le plexus capillaire profond est plus difficile à individualiser : il est en effet mas-

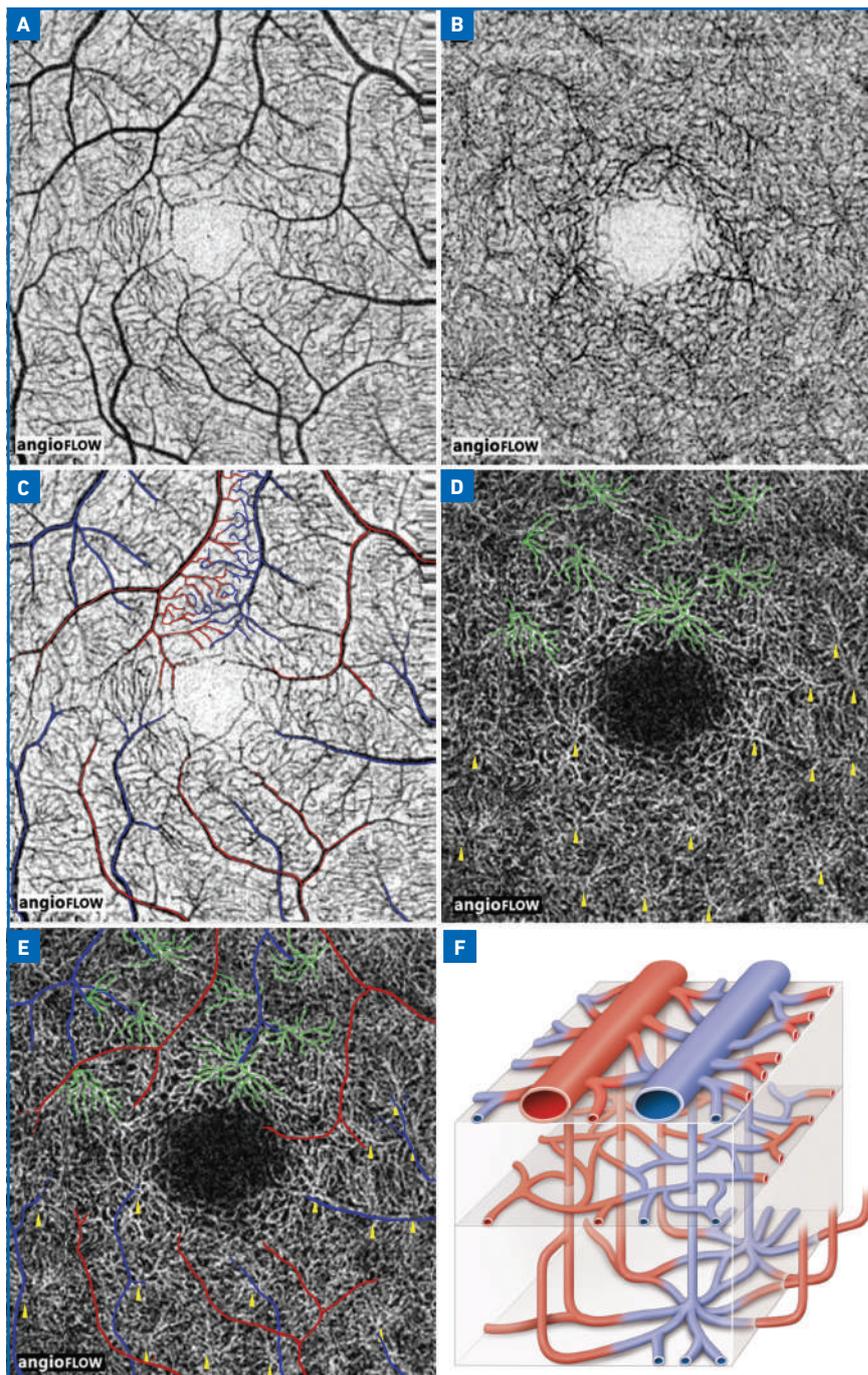


Fig. 1A : Microvascularisation maculaire en OCT-angio 3x3 mm (RTVue XR Avanti device (Optovue, Inc, Fremont, CA). Réseau capillaire superficiel (segmentation automatique). **B :** réseau capillaire profond (segmentation ajustée entre 70 et 50 μm sous la couche plexiforme interne). **C :** dessin des artérioles (**en rouge**) et des veinules (**en bleu**) : le plexus capillaire superficiel est composé d'artérioles et de veinules reliées entre elle par des capillaires transverses. **D :** dessin des vortex (**en vert**) dans la partie supérieure de l'angiogramme, les autres vortex sont désignés par des flèches jaunes. **E :** superposition du dessin des artérioles et des veinules de la figure C sur la figure D. **F :** modèle simplifié d'organisation du réseau capillaire maculaire basé sur la figure E, avec ajout du réseau capillaire intermédiaire : de haut en bas, le réseau capillaire profond est organisé en vortex, unités polygonales qui convergent vers un centre, et se drainent dans les veinules superficielles (S Bonnin, Hôpital Lariboisière).

POINTS FORTS

- Le plexus capillaire superficiel est localisé dans la couche des cellules ganglionnaires, il est composé d'artérioles et de veinules reliées par des capillaires transverses.
- Le plexus capillaire intermédiaire se situe entre les plexus capillaires superficiel et profond, sur le versant interne de la couche nucléaire interne.
- Le plexus capillaire profond est composé d'unités polygonales appelées vortex, qui se drainent dans les veinules superficielles.

L'angio-OCT couplé à l'optique adaptative : l'avenir ?

Les moyens de visualiser *in vivo* les capillaires rétiens ne cessent de s'améliorer. Ainsi, l'angiographie à la fluorescéine couplée à l'optique adaptative permet une meilleure résolution de la microvascularisation capillaire que l'angiographie à la fluorescéine seule [12]. Et cette méthode a été comparée à l'angio-OCT. De façon intéressante, Mo *et al.* [12] ne retrouvaient pas de différence significative concernant la densité capillaire maculaire, ou la mesure de la zone avasculaire centrale, quantifiées à l'aide de l'angio-OCT ou de l'angiographie à la fluorescéine couplée à l'optique adaptative. Les différences entre les deux techniques concernaient essentiellement la visualisation des microanévrismes, des diffusions capillaires, et de quelques segments vasculaires, non visibles en angio-OCT. L'angio-OCT offre en effet une image de flux, et non des capillaires proprement dits ; les angiogrammes doivent être interprétés avec prudence : en pathologie notamment, des flux très lents peuvent ne pas être visibles.

De plus, si l'angio-OCT permet l'obtention d'images fiables des capillaires maculaires, avec une meilleure résolution et un meilleur contraste que l'angiogra-

qué par le plexus capillaire superficiel en angiographie à la fluorescéine conventionnelle. Il a une organisation bien différente du réseau capillaire superficiel, il est composé d'un arrangement radiaire de capillaires qui convergent vers un épiceutre, et forment des unités capillaires appelées vortex (*fig. 1D*). Par opposition au réseau superficiel, le réseau profond se présente donc comme un lacs de vaisseaux interconnectés qui ont tous à peu près le même diamètre.

Lors d'un premier travail, nous avons dessiné ces vortex, et nous avons superposé le dessin du plexus capillaire superficiel sur le plexus capillaire profond [10] (*fig. 1E*). De façon très intéressante, nous avons remarqué que les centres des vortex étaient disposés sous les veinules superficielles. Cette organisation suggère un drainage veineux du plexus capillaire profond dans le réseau capillaire superficiel (*fig. 1E, F*).

Peu à peu, les avancées techniques ont amélioré la visualisation du réseau capillaire profond. Parmi ces progrès, la suppression des artefacts de projection qui gênaient la visualisation du réseau capillaire profond, a permis de préciser la description initiale (*fig. 2*). Outre la visualisation améliorée du réseau capillaire profond, cette technique nous permet de visualiser un réseau capillaire intermédiaire entre les réseaux capillaires profond et superficiel (*fig. 1F*). L'intérêt de ce logiciel de suppression des artefacts a

été montré par Campbell [11], mais l'anatomie proposée des réseaux capillaires dans cet article reste discutable. En effet, les auteurs proposaient un modèle de trois couches toutes organisées dans une configuration "en hamac", et communiquant par des artères et veines principales orientées verticalement. D'une part, il est maintenant bien montré que l'organisation du plexus capillaire profond n'est pas, comme celle du réseau capillaire superficiel, un réseau en hamac mais un arrangement d'unités polygonales. Et plusieurs arguments étayaient l'hypothèse que le drainage veineux du réseau capillaire maculaire prend place au niveau du plexus capillaire profond, comme le montre l'éditorial publié récemment [9].

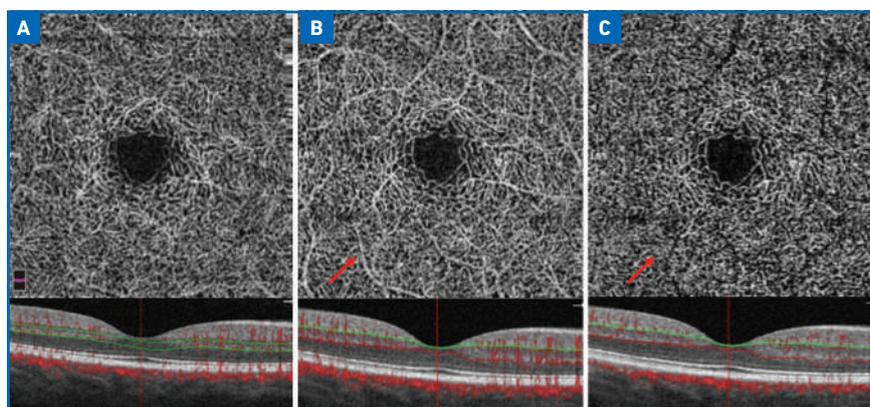


Fig. 2 : Intérêt du logiciel de suppression des artefacts (RTVue XR Avanti device (Optovue, Inc, Fremont, CA). Réseau capillaire profond, 3x3 mm, logiciel initial (A). Réseau capillaire profond, 3x3 mm, logiciel AngioAnalytics Research sans la fonction de suppression des artefacts. La flèche désigne une artériole du réseau capillaire superficiel qui est visible dans le réseau capillaire profond (B). Réseau capillaire profond, 3x3 mm, logiciel AngioAnalytics Research, avec la fonction de suppression des artefacts. L'empreinte de l'artériole (flèche rouge) n'est plus visible (C).

phie à la fluorescéine (pas de diffusion), deux limites ont été rapidement mises en évidence : d'une part, le procédé même de la technique est dépendant des artefacts de mouvements, qui sont un inconvénient en cas de mauvaise fixation ; et d'autre part, la résolution latérale surestime la taille des capillaires. En effet, la taille minimum détectée d'un capillaire en angio-OCT correspond à la résolution transverse du système, soit environ 20 µm, ce qui est bien plus grand que la largeur réelle d'un petit capillaire qui est de l'ordre de 3 à 6 µm. Les petits capillaires sont donc détectés mais surestimés sur l'angiogramme.

Récemment, l'angio-OCT a été couplée à l'optique adaptative [13], permettant d'une part l'amélioration de cette résolution latérale mais aussi la suppression des artefacts de projection. Cette technique offre ainsi une visualisation *in vivo* précise de la taille des capillaires maculaires qui sont surestimés en angio-OCT. Cette méthode est cependant limitée par le petit champ exploratoire de l'appareil : il est nécessaire de répéter les acquisitions et de les "combiner" pour obtenir une image égale à la taille d'un angiogramme 3x3 mm.

S'il est évident que l'imagerie de la microcirculation rétinienne devrait encore s'améliorer, permettant, outre l'obtention de belles images, la compréhension et le suivi des pathologies rétinienne de façon non invasive, l'angio-OCT garde une place essentielle dans l'étude des capillaires maculaires.

L'amélioration constante de cet outil est nécessaire afin de permettre l'obtention d'images analysables dans la majorité des cas, et une augmentation de la précision des paramètres quantitatifs à visée diagnostique, et pronostique.

BIBLIOGRAPHIE

- ADLER FH. Further Notes on the Metabolism of the Retina. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1931;29:233-241.
- SNODDERLY DM, WEINHAUS RS & CHOI JC. Neural-vascular relationships in central retina of macaque monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Neurosci*, 1992;12,1169-1193.
- YU PK *et al.* Microstructure and network organization of the microvasculature in the human macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:6735-6743.
- TOUSSAINT D, KUWABARA T & COGAN DG. Retinal vascular patterns. II. Human retinal vessels studied in three dimensions. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960, 1961;65:575-581.
- CUTHBERTSON RA & MANDEL TE. Anatomy of the mouse retina. Endothelial cell-pericyte ratio and capillary distribution. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1986;27:1659-1664.
- PANNARALE L, ONORI P, RIPANI M *et al.* Retinal microcirculation as revealed by SEM corrosion casts in the rat. *Eur J Ophthalmol*, 1991;1:96-102.
- SIMOENS P, DE SCHAEPRDIJVER L & LAUWERS H. Morphologic and clinical study of the retinal circulation in the miniature pig. A: Morphology of the retinal microvasculature. *Exp Eye Res*, 1992;54:965-973.
- PAQUES M *et al.* Structural and hemodynamic analysis of the mouse retinal microcirculation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44,4960-4967.
- GARRITY ST, PAQUES M, GAUDRIC A *et al.* Considerations in the Understanding of Venous Outflow in the Retinal Capillary Plexus. *Retina*, 2017.
- BONNIN S *et al.* New insight into the macular deep vascular plexus imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina*, 2015;35:2347-2352.
- CAMPBELL JP *et al.* Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*, 2017;7:42201.
- MO S *et al.* Imaging Foveal Microvasculature: Optical Coherence Tomography Angiography Versus Adaptive Optics Scanning Light Ophthalmoscope Fluorescein Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:130-140.
- SALAS M *et al.* Visualization of micro-capillaries using optical coherence tomography angiography with and without adaptive optics. *Biomed Opt Express*, 2017;8:207-222.



S. ROUX-BONNIN
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

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

Peut-on prédire la réponse au traitement par anti-VEGF dans l'œdème maculaire diabétique ?

RÉSUMÉ : L'œdème maculaire diabétique (OMD) est une complication fréquente et handicapante chez les patients diabétiques. L'un des traitements de première intention est le traitement par injection intravitréenne d'anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), qui a prouvé son efficacité dans l'OMD au niveau anatomique et fonctionnel dans de nombreux essais cliniques randomisés. La majorité des patients répond bien aux agents anti-VEGF, mais certains patients restent plus ou moins résistants au traitement. Il n'y a actuellement aucun outil clinique permettant d'identifier, lors de la première visite, les bons ou mauvais répondeurs. Cependant, l'identification de ces patients mauvais répondeurs permettrait d'effectuer un meilleur suivi personnalisé avec une surveillance accrue ou de proposer des traitements combinés ou éventuellement des *switches* de traitement plus précoces. La plupart des essais cliniques randomisés comme par exemple RESTORE ou le protocole I ont bénéficié d'analyses *post hoc* afin de rechercher des caractéristiques démographiques, cliniques ou d'imagerie qui pourraient influencer la réponse du patient dans l'OMD. Même si des facteurs prédictifs ont été identifiés dans ces différentes analyses, ces résultats manquent d'uniformité et il n'existe pour le moment aucun consensus. Le but de cet article est donc de résumer les résultats des grands essais cliniques sur les facteurs prédictifs de bonne réponse aux anti-VEGF dans l'OMD, tout particulièrement les principaux paramètres OCT.

→ P.-H. GABRIELLE,
C. CREUZOT-GARCHER
Service d'Ophtalmologie, CHU, DIJON.

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est une cause fréquente de baisse de vision chez les patients diabétiques. On estime que près de 29 % des patients diabétiques de type 1 et 25 % des patients diabétiques de type 2 insulino-réquérant présenteront un OMD après 25 années de diabète [1,2].

Les grandes études pivotales ont montré que le traitement de première intention de l'OMD est le traitement par injection intravitréenne d'anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), qui a prouvé son efficacité dans l'OMD au niveau anatomique et fonctionnel dans de nombreux essais cliniques randomi-

sés. Si la majorité des patients répond bien aux agents anti-VEGF, certains patients vont voir leur vision stagner ou se détériorer sous traitement. Les raisons sont multifactorielles, tant liées aux traitements employés, qu'à la présentation initiale de l'OMD qu'aux conditions systémiques présentées par le patient.

La réponse peut être classée de manière anatomique ou visuelle et, bien qu'il semble logique que les deux aillent de pair, des études récentes en particulier celle du DRCR. net (*the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*) [3] ont montré que ce n'est pas toujours le cas. En effet, l'épaisseur maculaire (EM) n'est que modérément corrélée à l'acuité visuelle (AV). En effet, chaque degré d'EM peut être associé à une large gamme d'AV. Si la réduction de l'épaississement rétinien est un pré-

requis, ce n'est pas le seul déterminant de l'AV finale.

Le but de cet article est donc de faire le point des connaissances actuelles sur les différents facteurs prédictifs de bonne/mauvaise réponse aux anti-VEGF dans l'OMD.

Que nous disent les grands essais cliniques ?

Plusieurs grands essais cliniques ont prouvé l'efficacité des anti-VEGF dans l'OMD [4 – 6] mais aucune étude prospective n'a été conçue spécifiquement pour étudier les facteurs prédictifs d'une bonne réponse aux anti-VEGF. En fait, la plupart des données sur le sujet proviennent d'analyse rétrospective *post-hoc* des essais cliniques majeurs

comme le DRCR Protocole I [7] et T [8], RESTORE [9], RIDE/RISE [10], BOLT [11] et READ-2 [12] qui ont recherché des caractéristiques initiales associées à une bonne réponse.

1. “L’acuité visuelle initiale conditionne le niveau d’acuité visuelle finale”

Les principales études soulignent qu’il y a une différence entre le gain d’acuité visuelle et l’acuité visuelle finale obtenue. [7,8,10-12] En effet, le gain d’acuité visuelle est faible en cas d’acuité visuelle initiale élevée, alors qu’il est plus élevé en cas d’acuité visuelle initiale basse. Toutefois, la fonction visuelle finalement obtenue après traitement sera toujours meilleure si l’acuité visuelle initiale n’était pas trop altérée. Cette constatation s’explique probablement par un effet plateau pour les patients présentant de bonne AV initiale. Ces patients récupèrent en effet une acuité visuelle finale de bonne qualité mais le gain pour l’obtenir est moindre qu’avec des patients avec AV basse. L’acuité visuelle initiale est le principal témoin de la viabilité cellulaire rétinienne et un traitement précoce semble permettre à long terme de préserver une meilleure fonction visuelle. Des études du DRCR net sont d’ailleurs en cours afin d’évaluer les effets d’un traitement précoce par anti-VEGF chez des patients présentant une AV $\leq 8/10$.

2. Les facteurs généraux influencent-ils la réponse ?

L’âge jeune semble être un facteur favorisant la bonne récupération visuelle, suggérant une meilleure tolérance de l’œdème dans cette population. En effet, RISE/RIDE et le protocole I [7,10] ont montré que cette population avait de meilleurs gains visuels sous traitement anti-VEGF. De même, le sexe du patient pourrait également influencer la réponse dans l’OMD. En effet, l’analyse *post-hoc* de READ-2 [12] et RISE/RIDE [7] ont retrouvé que le sexe masculin est associé à une meilleure récupération visuelle. Cette information est probablement sujette à caution, les auteurs n’ayant

pas vraiment d’explication à ce résultat et une analyse récente du protocole I a montré des résultats contradictoires.

La durée d’évolution de l’OMD est également un facteur prédictif de bonne récupération visuelle. D’après RISE/RIDE, les patients avec une durée d’évolution plus courte de leur OMD présentent une meilleure récupération visuelle. De même, les patients des groupes témoins traités à retardement dans les grands essais cliniques présentent des acuités visuelles finales beaucoup plus faibles que celles des yeux traités d’emblée, confirmant cette tendance [13].

Enfin, d’après des analyses *post hoc* des grandes études cliniques, l’équilibre glycémique ne semble pas influencer la réponse anatomique ou fonctionnelle dans l’OMD [14]. Ses résultats sont en contradiction avec les résultats de plusieurs études de “vraie vie” [15]. Cette différence s’explique vraisemblablement par la sélection des patients inclus dans les essais cliniques qui présentent un meilleur équilibre glycémique.

Ainsi, un OMD survenant chez un jeune homme diabétique de type 1 avec rétinopathie décompensée par un déséquilibre glycémique récent répondra beaucoup mieux qu’un patient plus âgé diabétique de type 2 en déséquilibre chronique avec de nombreuses comorbidités associées.

3. La réponse est-elle corrélée à la sévérité de la rétinopathie diabétique initiale ?

Plus la rétinopathie est sévère, moins bons sont les résultats visuels après les injections de ranibizumab (RBZ) [7]. En effet, la sévérité de la rétinopathie diabétique est un facteur péjoratif de récupération visuelle puisque les patients atteints de rétinopathie diabétique (RD) proliférante ou ayant des antécédents de pho-coagulation panrétinienne présentent des gains visuels inférieurs aux patients ne présentant pas de RD proliférante. Cette observation pourrait s’expliquer

par une ischémie maculaire associée ou un niveau plus élevé de VEGF lié à une ischémie rétinienne plus étendue.

■ Peut-on prédire la réponse aux anti-VEGF à l’aide de l’OCT ?

Le développement d’une imagerie de très haute résolution par *Spectral Domain-Optical Coherence Tomography* (SD-OCT) a permis d’identifier des caractéristiques morphologiques corrélées au degré de réponse anatomique/fonctionnelle aux anti-VEGF.

1. Les atteintes de la rétine externe

L’une des principales caractéristiques morphologiques maculaires qui a montré une influence sur l’acuité visuelle est l’intégrité de la couche des segments interne, externe (ligne ellipsoïde) et de la couche de la membrane limitante externe (MLE) [16–20]. Ces études sur l’OMD ont montré que les patients présentant une interruption de ces couches, avaient une diminution de la sensibilité rétinienne en micropérimétrie et de leur acuité visuelle, l’influence de ce paramètre étant plus important que l’épaisseur maculaire. Toutefois, ces résultats sont souvent issus d’études transversales ou rétrospectives sans étude d’une éventuelle corrélation à la réponse au traitement ou d’une restitution de ces couches sous anti-VEGF. Une étude menée par Shin *et al.* [21] conforte cette observation puisque des patients suivis et injectés avec de la triamcinolone présentaient une meilleure acuité visuelle finale en présence d’une intégrité de ces couches à la visite finale. Ils ont également montré que la préservation de ces couches à la visite initiale était corrélée à l’intégrité de ces couches après résorption de l’œdème maculaire. Une étude récente de Reznicek *et al.* a constaté que les altérations de la ligne ellipsoïde pouvaient s’améliorer sous traitement par anti-VEGF. Ces lésions en OCT ne semblent donc pas définitives et pourraient régénérer ou se remodeler sous traitement [22].

Enfin, la présence d'exsudats retrofovéolaires est de mauvais pronostic visuel [23], alors que la présence d'un décollement séreux rétinien pur semble être un facteur prédictif de bonne récupération visuelle sous anti-VEGF [9,10].

2. Les atteintes de la rétine interne

La quantité de tissu rétinien interne est un facteur conditionnant le pronostic visuel.

Une étude par Pelosini *et al.* [24] sur des patients atteints d'OMD a montré à partir de C-scan SD-OCT (ou OCT "en face") qu'on pouvait calculer la quantité de tissu rétinien au sein des piliers entre les logettes d'œdème intrarétinien. L'idée était basée sur des observations au microscope électronique qui ont montré que les piliers entre les kystes intrarétiniens présentaient des structures qui s'étendaient entre la rétine interne et externe et que ces structures étaient constituées de fibres de

Muller et d'axones de cellules bipolaires. Les cellules bipolaires sont une voie de communication vitale entre les photorécepteurs et les cellules ganglionnaires. La surface transversale de tissu rétinien entre les logettes d'œdème maculaire cystoïde semble avoir une plus grande valeur prédictive de l'acuité visuelle comparée à l'épaisseur rétinienne. Une étude de Al Faran *et al.* [25], évaluant le pouvoir prédictif fonctionnel de plusieurs paramètres OCT initiaux sous traitement anti-VEGF, confirme cette observation. En effet, la présence de processus tissulaires en pont centraux au sein de l'OM était associée en analyse multivariée à une meilleure récupération visuelle sous traitement ($p = 0,004$).

Le degré de désorganisation architecturale de la rétine interne ou "DRIL" (*disorganization of retinal inner layer*) serait également un facteur prédictif de récupération visuelle. Plusieurs études rétros-

pectives ont constaté une corrélation avec la fonction visuelle dans l'OMD. Ces études retrouvaient qu'une augmentation du degré de DRIL ou une extension de la DRIL sur plus de 50 % de la zone maculaire centrale de 1 mm était associée à une détérioration du résultat visuel [26-28].

Enfin, une autre étude de Bonnin *et al.* [29] conforte l'importance de l'intégrité de la rétine interne comme facteur prédictif de bonne récupération visuelle. Cette étude a montré que, malgré une réponse anatomique favorable de l'OMD sous traitement anti-VEGF, la présence d'une atrophie de la couche ganglionnaire et plexiforme interne était associée à une mauvaise récupération visuelle (*fig. 1*).

3. Degré d'épaississement rétinien et la présence de fluide intrarétinien

D'après les résultats du protocole I du DRCRnet [7], plus l'épaisseur réti-

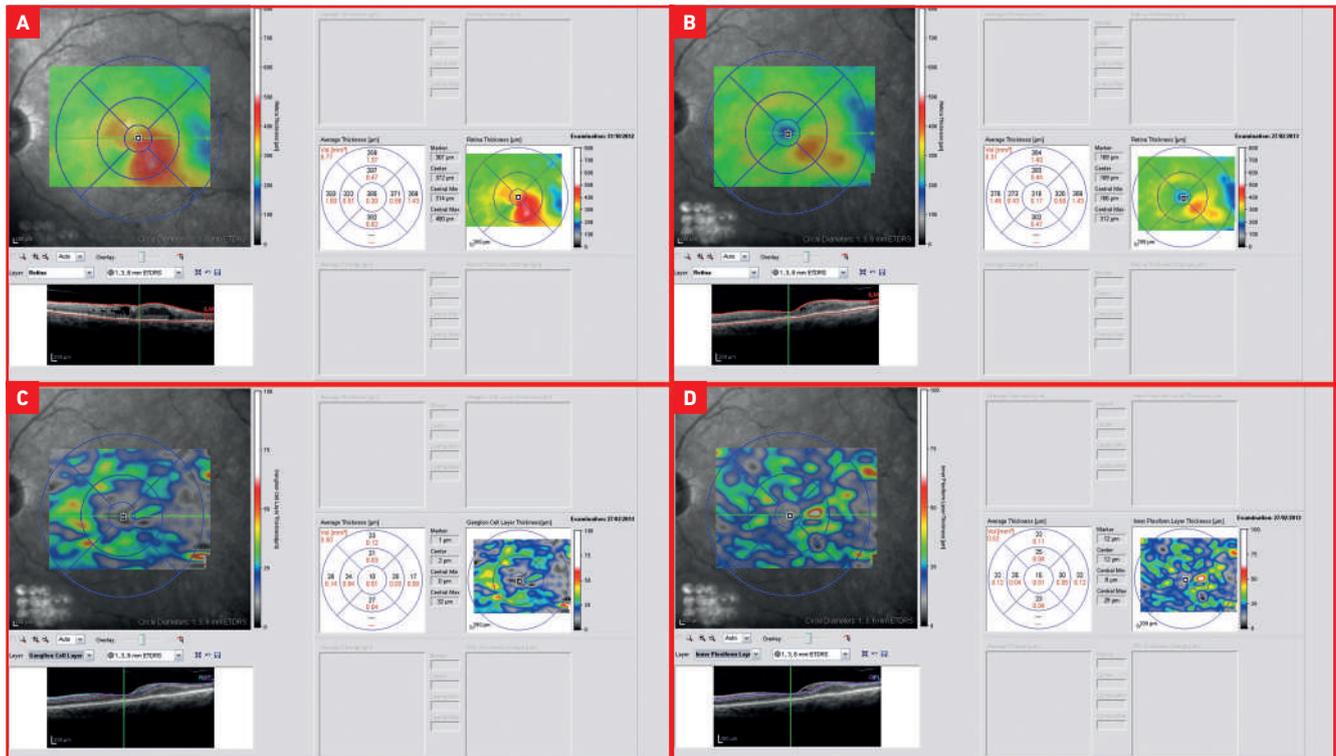


Fig. 1A : OMD en OCT B-scan avant traitement anti-VEGF avec acuité visuelle chiffrée à 3/10. **B :** résolution de l'OMD après traitement anti-VEGF sans récupération visuelle avec acuité visuelle chiffrée à 3/10. **C :** cartographie OCT de la segmentation de la couche des cellules ganglionnaires rétinienne (CGR). **D :** cartographie OCT de la segmentation de la couche plexiforme interne (CPI). **C et D :** la cartographie des couches CGR et CPI montre une importante atrophie tissulaire dans la plupart des secteurs rétinien maculaires expliquant la mauvaise réponse fonctionnelle après traitement.

POINTS FORTS

- L'acuité visuelle initiale est le principal témoin de la viabilité cellulaire rétinienne et un traitement précoce semble permettre à long terme de préserver une meilleure fonction visuelle.
- Les facteurs prédictifs d'une bonne réponse aux anti-VEGF dans l'OMD :
 - les facteurs cliniques :
 - âge jeune
 - OM d'apparition récente
 - épaisseur maculaire initiale moindre
 - l'absence de RD proliférante ou d'antécédent de PPR
 - une AV initiale conservée
 - les biomarqueurs OCT à l'examen initial :
 - l'absence d'anomalie de l'interface vitréorétinienne ou de MER
 - l'intégrité des rétines interne et externe
 - une petite taille des logettes d'œdème intrarétinien
 - la présence d'un décollement séreux rétinien
 - l'absence de foyer hyperréfectif intrarétinien
- Il est souhaitable de concevoir une vaste étude prospective interventionnelle afin de déterminer quel est le rôle respectif de ces différents facteur(s) dans les réponses fonctionnelle et anatomique sous anti-VEGF.

nienne initiale est importante, plus la réduction de l'épaisseur maculaire sera importante, mais moins grande sera la probabilité d'obtenir une épaisseur maculaire centrale normale (<250 µm). En revanche, l'importance de l'épaississement rétinien initial n'était pas associé à un meilleur gain d'AV final dans le groupe RBZ indiquant qu'il n'était pas un facteur prédictif de réponse aux anti-VEGF, confirmant ainsi les résultats de RESTORE [9]. La présence de logettes d'œdème intrarétinien ou le type d'OM en angiographie (focal, diffus ou mixte) initial n'avait aucune corrélation avec les résultats fonctionnels et anatomiques [7]. Enfin, une analyse *post hoc* récente de RESTORE par l'équipe de Gerendas *et al.* [30] sur les facteurs prédictifs de bonne réponse fonctionnelle/anatomique par OCT a permis de mettre en évidence que la dimension initiale des logettes d'œdème intrarétinien était un meilleur facteur prédictif que

l'épaississement maculaire initial. Les OMD présentant des logettes intrarétiniennes de < 380 µm montraient les meilleurs résultats visuels à 1 an sous anti-VEGF indépendamment de l'EM.

4. Les foyers hyperréfectifs intrarétiniens

L'origine exacte des foyers hyperréfectifs intrarétiniens ou "HRF" (*hyperreflective foci*) n'a pas encore été clairement définie. Certaines études suggèrent qu'ils seraient des lipoprotéines [31], tandis que d'autres des photorécepteurs dégénérés [32] ou des cellules microgliales activées [33].

L'équipe de Vujosevic *et al.* [34] ont examiné l'impact de ces HRF sur la réponse fonctionnelle au traitement anti-VEGF. Ils ont montré que le nombre HRF diminuait sous thérapie anti-VEGF et que cette diminution était inversement corrélée à la sensibilité rétinienne. Une

autre étude rétrospective de Kang *et al.* [35] renforce cette observation, en montrant que le nombre de HRF au niveau de la rétine externe était fortement prédictif du résultat visuel final. De plus, ils ont constaté que la présence HRF au niveau de la rétine externe était corrélée à l'importance de la rupture de la ligne ellipsoïde et de la MLE, indiquant qu'elle pourrait être prédictive des résultats visuels finaux.

5. Les anomalies de l'interface vitréorétinienne

La présence d'une composante tractionnelle de la hyaloïde postérieure ou d'une membrane est un facteur prédictif de mauvaise récupération visuelle sous traitement anti-VEGF [7] avec un gain visuel supplémentaire de 4 lettres pour les patients sans membrane épitréinienne. Il est toutefois difficile d'évaluer le rôle de la composante tractionnelle dans l'OMD lors de l'examen initial. La réalisation d'injections anti-VEGF "test" permet d'évaluer le rôle de la traction dans l'entretien de l'OMD, et ainsi discuter d'un traitement chirurgical par la suite si la réponse est partielle sous anti-VEGF.

6. L'épaisseur choroïdienne

Un article récent de Rayess *et al.* [36] a étudié l'influence de l'épaisseur choroïdienne rétrofovolaire initiale sur la réponse de l'OMD aux anti-VEGF. L'étude a révélé qu'une épaisseur choroïdienne plus élevée était associée à une meilleure réponse fonctionnelle (OR = 8,45 pour EC > 200 mm vs < 200 mm, p = 0,008) et anatomique (OR = 1,12 pour chaque 10 mm d'augmentation, p = 0,03). De plus, l'épaisseur choroïdienne rétrofovolaire diminuait de manière statistiquement significative après 3 injections mensuelles d'anti-VEGF (p < 0,0001). D'autres études sur ce paramètre morphologique sont nécessaires afin de confirmer son intérêt prédictif sur la réponse aux anti-VEGF dans l'OMD.

■ Conclusion

De manière générale, les hommes jeunes avec une durée d'évolution de leur diabète et de leur OM moindre, une épaisseur maculaire initiale modérée, une rétinopathie diabétique non-proliférante et une acuité visuelle initiale conservée, sont des patients avec un meilleur potentiel de récupération anatomique et fonctionnelle sous traitement par anti-VEGF. L'enjeu actuel réside donc dans le dépistage rigoureux de la maculopathie diabétique pour introduire un traitement le plus précocement possible.

Les biomarqueurs OCT que sont les anomalies de l'interface vitréorétinienne, les altérations de la rétine interne et externe, une taille importante des logettes intrarétiniennes, l'absence de décollement rétinien séreux et la présence de foyers hyperreflectifs intrarétiniens à l'examen initial OCT sont des facteurs morphologiques de mauvaise récupération visuelle sous anti-VEGF. D'autres facteurs, comme l'épaisseur choroïdienne par exemple, nécessitent d'être mieux caractérisés.

Pour confirmer les résultats de ces différentes études, il est souhaitable de concevoir une vaste étude prospective interventionnelle afin de déterminer quel(s) facteur(s) prédictif(s) est/sont le(s) plus important(s) dans la réponse fonctionnelle et anatomique sous anti-VEGF. Les patients avec des facteurs prédictifs de mauvaise récupération pourront ainsi bénéficier d'une stratégie thérapeutique personnalisée.

BIBLIOGRAPHIE

1. KLEIN R, KLEIN BE, MOSS SE *et al.* The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*, 1995;102:7-16.
2. Effect of Intensive Diabetes Therapy on the Progression of Diabetic Retinopathy in Patients With Type 1 Diabetes: 18 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*, 2015;64:631-642. doi:10.2337/db14-0930
3. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Browning DJ, Glassman AR, *et al.* Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2007;114:525-536. doi:10.1016/j.ophtha.2006.06.052
4. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, ELMAN MJ, AIELLO LP, *et al.* Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2010;117:1064-1077. e35. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.031
5. KOROBELENIK J-F, DO DV, SCHMIDT-ERFURTH U, *et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:2247-2254. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.006
6. NGUYEN QD, BROWN DM, MARCUS DM, *et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 2012;119:789-801. doi:10.1016/j.ophtha.2011.12.039
7. BRESSLER SB, QIN H, BECK RW, *et al.* Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol Chic Ill*, 1960 2012;130:1153-1161. doi:10.1001/archophthalmol.2012.1107
8. WELLS JA, GLASSMAN AR, JAMPOL LM, *et al.* Association of Baseline Visual Acuity and Retinal Thickness With 1-Year Efficacy of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:127-34. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.4599
9. MITCHELL P, CHONG V. Baseline predictors of 3-year responses to ranibizumab and laser photocoagulation therapy in patients with visual impairment due to diabetic macular edema (DME): the RESTORE study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:2373-2373.
10. SOPHIE R, LU N, CAMPOCHIARO PA. Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab. *Ophthalmology*, 2015;122:1395-1401. doi:10.1016/j.ophtha.2015.02.036
11. Injection frequency and response to bevacizumab monotherapy for diabetic macular oedema (BOLT Report 5) (PDF Download Available). ResearchGate. doi:http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303168
12. CHANNA R, SOPHIE R, KHWAJA AA *et al.* Factors affecting visual outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Eye*, 2014;28:269-278. doi:10.1038/eye.2013.245
13. ELMAN MJ, AYALA A, BRESSLER NM *et al.* Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*, 2015;122:375-381. doi:10.1016/j.ophtha.2014.08.047
14. BANSAL AS, KHURANA RN, WIELAND MR *et al.* Influence of Glycosylated Hemoglobin on the Efficacy of Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: A Post Hoc Analysis of the RIDE/RISE Trials. *Ophthalmology*, 2015;122:1573-1579. doi:10.1016/j.ophtha.2015.04.029
15. MATSUDA S, TAM T, SINGH RP *et al.* The impact of metabolic parameters on clinical response to VEGF inhibitors for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications*, 2014;28:166-170. doi:10.1016/j.jdiacomp.2013.11.009
16. MURAKAMI T, NISHIJIMA K, AKAGI T *et al.* Optical Coherence Tomographic Reflectivity of Photoreceptors beneath Cystoid Spaces in Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:1506-1511. doi:10.1167/iovs.11-9231
17. MURAKAMI T, NISHIJIMA K, SAKAMOTO A *et al.* Association of Pathomorphology, Photoreceptor Status, and Retinal Thickness With Visual Acuity in Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2011;151:310-317. doi:10.1016/j.ajo.2010.08.022
18. OTANI T, YAMAGUCHI Y, KISHI S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina Phila Pa*, 2010;30:774-780. doi:10.1097/IAE.0b013e3181c2e0d6
19. MAHESHWARY AS, OSTER SF, YUSON RMS *et al.* The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2010;150:63-67.e1. doi:10.1016/j.ajo.2010.01.039
20. YOHANNAN J, BITTENCOURT M, SEPAH YJ *et al.* Association of retinal sensitivity to integrity of photoreceptor inner/outer segment junction in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*,

- 2013;120:1254-1261. doi:10.1016/j.ophtha.2012.12.003
21. SHIN HJ, LEE SH, CHUNG H *et al.* Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 2012;250:61-70. doi:10.1007/s00417-011-1774-x
22. REZNICEK L, CSERHATI S, SEIDENSTICKER F *et al.* Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 2013;91:e529-536. doi:10.1111/aos.12153
23. VUJOSEVIC S, PILOTTO E, BOTTEGA E *et al.* Retinal fixation impairment in diabetic macular edema. *Retina Phila Pa*, 2008;28:1443-1450. doi:10.1097/IAE.0b013e318183571e
24. PELOSINI L, HULL CC, BOYCE JF *et al.* Optical Coherence Tomography May Be Used to Predict Visual Acuity in Patients with Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:2741-2748. doi:10.1167/iovs.09-4493
25. AL FARAN A, MOUSA A, AL SHAMSI H *et al.* Spectral domain optical coherence tomography predictors of visual outcome in diabetic cystoid macular edema after bevacizumab injection. *Retina Phila Pa*, 2014;34:1208-1215. doi:10.1097/IAE.0000000000000059
26. SUN JK, LIN MM, LAMMER J *et al.* Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:1309-1316. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.2350
27. SUN JK, RADWAN SH, SOLIMAN AZ *et al.* Neural Retinal Disorganization as a Robust Marker of Visual Acuity in Current and Resolved Diabetic Macular Edema. *Diabetes*, 2015;64:2560-2570. doi:10.2337/db14-0782
28. RADWAN SH, SOLIMAN AZ, TOKAREV J, *et al.* Association of Disorganization of Retinal Inner Layers With Vision After Resolution of Center-Involved Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:820-825. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.0972
29. BONNIN S, TADAYONI R, ERGINAY A *et al.* Correlation between ganglion cell layer thinning and poor visual function after resolution of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:978-982. doi:10.1167/iovs.14-15503
30. GERENDAS BS, PRAGER S, DEAK G *et al.* Predictive imaging biomarkers relevant for functional and anatomical outcomes during ranibizumab therapy of diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, Published Online First: 19 July 2017. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-310483
31. BOLZ M, SCHMIDT-ERFURTH U, DEAK G *et al.* Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2009;116:914-920. doi:10.1016/j.ophtha.2008.12.039
32. UJI A, MURAKAMI T, NISHIJIMA K *et al.* Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:710-717, 717.e1. doi:10.1016/j.ajo.2011.08.041
33. VUJOSEVIC S, BINI S, MIDENA G *et al.* Hyperreflective Intraretinal Spots in Diabetics without and with Nonproliferative Diabetic Retinopathy: An In Vivo Study Using Spectral Domain OCT. *J. Diabetes Res*, 2013. doi:10.1155/2013/491835
34. VUJOSEVIC S, BERTON M, BINI S *et al.* hyperreflective retinal spots and visual function after anti-vascular endothelial growth factor treatment in center-involving diabetic macular edema. *Retina Phila Pa*, 2016;36:1298-1308. doi:10.1097/IAE.0000000000000912
35. KANG J-W, CHUNG H, CHAN KIM H. correlation of optical coherence tomographic hyperreflective foci with visual outcomes in different patterns of diabetic macular edema. *Retina Phila Pa*, 2016;36:1630-1639. doi:10.1097/IAE.0000000000000995
36. RAYESS N, RAHIMY E, YING G-S *et al.* Baseline choroidal thickness as a predictor for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2015;159:85-93. doi:10.1016/j.ajo.2014.09.033



**P.-H. GABRIELLE
C. CREUZOT-GARCHER**
Service d'Ophtalmologie,
CHU, DIJON.

Évaluation du risque néovasculaire dans les occlusions veineuses rétinienne à l'ère des injections

RÉSUMÉ: Malgré l'apparente sécurité qu'apportent les injections intravitréennes dans le traitement des occlusions veineuses rétinienne, le risque néovasculaire n'a pas disparu, au contraire. Si globalement, un traitement mensuel intensif d'anti-VEGF permet en moyenne de diminuer légèrement la progression de la composante ischémique, le taux de complications néovasculaires reste inchangé si l'on compare avec les données de l'évolution spontanée que nous connaissions avant l'apparition de ces nouveaux traitements. Leur délai de survenue est plus long car elles surviennent généralement à l'arrêt des injections, et leur sévérité est souvent aggravée car avec le temps, l'ischémie est étendue et souvent intense.

Le suivi angiographique et le traitement par photocoagulation au laser restent donc d'actualité dans le suivi des occlusions veineuses rétinienne, aussi bien celui des branches que celui de la veine centrale de la rétine.

→ A. GLACET-BERNARD

Service ophtalmologique universitaire de Créteil, CHI, CRÉTEIL.

Depuis plus de 7 ans, les injections intravitréennes se sont imposées comme traitement de première intention des occlusions veineuses rétinienne (OVR) et ont révolutionné à la fois les modalités de prise en charge de cette affection, et le pronostic visuel des patients qui s'est trouvé grandement amélioré [1-5].

Les médicaments injectés par voie intravitréenne ont une action à la fois anti-œdémateuse, qui explique le gain visuel parfois spectaculaire, et aussi une action efficace contre la néovascularisation. Il semble donc légitime de se demander si ces traitements pourraient suffire pour la prévention de la néovascularisation prérétinienne, prépapillaire et irienne, et "remplacer" la photocoagulation panrétinienne (PPR) comme cela a été proposé récemment pour la rétinopathie diabétique dans le protocole S du DRCR.net [6].

Effet protecteur ou aggravant de la perfusion rétinienne ?

Les premières études princeps avaient écarté les OVR ischémiques en sélectionnant les patients ayant une vision de plus de 20/200 [1] ou 20/320 [2,3] ou ceux n'ayant pas de déficit pupillaire afférent [2,3]. Le traitement des formes ischémiques n'était pas documenté et peu d'information était donnée sur l'évolution de la perfusion rétinienne sous traitement et sur les complications néovasculaires. Au début de l'utilisation de ces médicaments, quelques communications ont alerté sur le risque que l'effet vasoconstricteur de ces médicaments altère la perfusion rétinienne et provoque une extension des territoires de non-perfusion. Au contraire, les publications suivantes ont démontré que l'administration d'anti-VEGF pouvait limiter l'extension des territoires de non-perfusion.

Campocchiaro a montré en 2013 que le VEGF provoque progressivement l'extension de la non-perfusion probablement par leucostase et prolifération des cellules endothéliales dans

la lumière vasculaire. Par conséquent, un blocage "intense" du VEGF par des injections mensuelles semblait diminuer la progression de la non-perfusion (fig. 1) [7]. Un traitement moins inten-

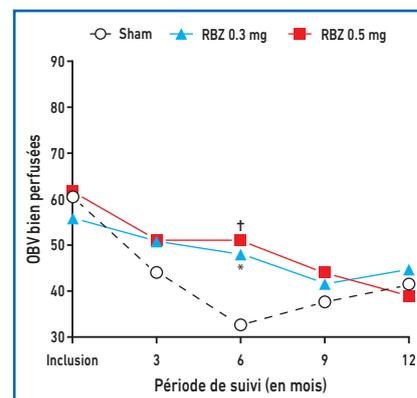


Fig. 1 : Évolution du pourcentage de patients ayant une OBV bien perfusée dans les sous-groupes de patients traités par injections mensuelles de ranibizumab pendant 6 mois puis en PRN entre 6 et 12 mois, et le groupe témoins non traité de 0 à 6 mois puis traité en PRN entre 6 et 12 mois (patients de l'étude BRAVO [3], extrait de la publication de Campocchiaro [7]). On observe une diminution sur un an du nombre de formes bien perfusées dans tous les groupes, mais la diminution est plus modérée chez les patients traités que chez les témoins non traités. RNP : retinal non-perfusion RNZ : ranibizumab.

sif avec suivi mensuel et injections à la demande (PRN) n'apportait pas le même résultat sur la protection de la perfusion rétinienne. Il faut néanmoins garder à l'esprit que les mesures étaient faites sur la perfusion rétinienne au pôle postérieur, et que malgré un traitement intensif, les territoires de non-perfusion progressaient en moyenne chez les patients traités par ranibizumab, mais moins vite que chez les patients non traités (de nouveaux territoires de non-perfusion au pôle postérieur apparaissaient chez 20 % des occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR) du groupe témoins vs 9,3 % des OVCR du groupe traité de manière intensive pendant 6 mois).

Les études princeps sur l'aflibercept dans les OVR avaient comme paramètre supplémentaire (en comparaison aux études princeps sur le ranibizumab) la perfusion de la rétine périphérique. Leurs résultats semblent confirmer l'effet favorable des injections d'anti-VEGF sur la perfusion rétinienne, que ce soit dans le traitement des OVCR ou celui des occlusions de branche (OBV). En effet, dans le groupe traité, après 6 mois de traitement mensuel intensif, le taux de patients ayant une bonne perfusion de la périphérie rétinienne augmentait de 17 %, alors qu'il diminuait de 32 % dans le groupe non traité [4]. Il faut cependant apporter des réserves sur le fait que l'interprétation difficile des territoires de non-perfusion dans les OVCR, en particulier à la phase aiguë, lorsque les hémorragies masquent le lit capillaire et que les diffusions autour des vaisseaux augmentent le contraste des images, poussent à une surévaluation de la non-perfusion au stade initial.

Une étude récente portant sur l'implant de dexaméthasone dans la rétinopathie diabétique semble également aller dans le sens d'une protection de la perfusion vasculaire sous traitement [8].

Le suivi par OCT-angiographie des patients ayant une OVR et traités par anti-VEGF ou

dexaméthasone, confirme que, malgré la disparition de l'œdème, la densité vasculaire a tendance à diminuer progressivement pendant le suivi (fig. 2) [9,10].

Pas d'efficacité durable dans la prévention du glaucome néovasculaire dans les OVCR ischémiques

Si les injections intravitréennes semblent avoir parfois un effet protecteur sur la perfusion rétinienne, il a été démontré en revanche qu'elles ne permettent pas de prévenir de la survenue du glaucome néovasculaire (GNV) dans les OVCR ischémiques.

Les auteurs de l'étude RAVE avaient émis l'hypothèse qu'un traitement

intensif des OVCR ischémiques pourrait peut-être permettre de dépasser le stade aigu avec la protection des anti-VEGF, et d'éviter à long terme cette complication redoutable [11]. Les auteurs ont sélectionné des patients ayant une OVCR ischémique selon la définition de Hayreh (avec scotome central absolu, hémorragies rétinienne profondes, déficit du réflexe pupillaire afférent, territoires de non-perfusion en angiographie à la fluorescéine, etc., par opposition aux formes ischémiques de la CVOS qui n'avaient que 10 surfaces papillaires de non-perfusion et souvent une acuité visuelle relativement conservée). Ces patients avec OVCR "préproliférantes" ont été traités de manière intensive par 9 IVT mensuelles de ranibizumab, suivi par un régime PRN (suivi mensuel et IVT si nécessaire) pendant 3 ans. Ce régime

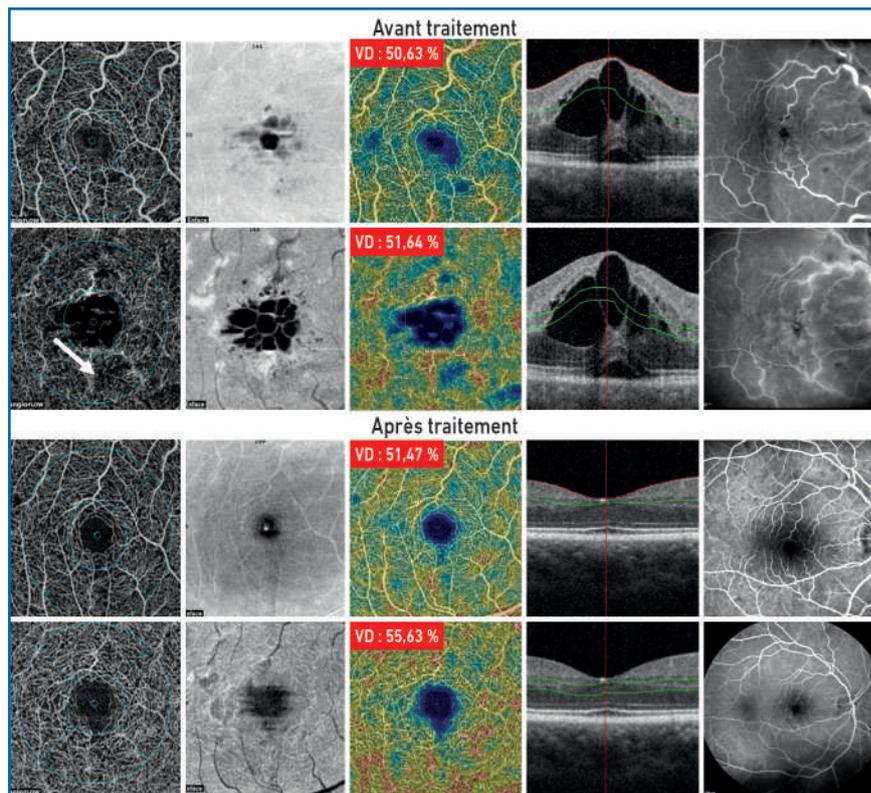


Fig. 2 : Évolution de la densité vasculaire mesurée par OCT-angiographie chez un homme de 45 ans ayant une OVCR non-ischémique, avant et après le traitement d'induction de l'œdème maculaire par 3 IVT mensuelles d'anti-VEGF. Extrait de la publication de Sellam *et al.* [9]. Dans ce cas, la densité vasculaire s'améliore après les 3 IVTs d'induction ; cependant, dans l'étude citée, la densité vasculaire diminuait en moyenne progressivement pendant la période de traitement de 3 mois.

SCP : lit capillaire superficiel — DCP : lit capillaire profond

intensif n'a malheureusement pas permis de réduire la prévalence du GNV qui s'élevait autour de 50 %, tout comme dans l'étude prospective d'Hayreh en 1983, avant l'arrivée des traitements par injection intravitréenne (**fig. 3**). Cependant, le délai d'apparition de la néovascularisation du segment antérieur était retardé avec les anti-VEGF : il était de 3 mois dans l'étude de 1983, et en moyenne de 24 mois dans l'étude RAVE (extrêmes allant de 3 à 44 mois), généralement après l'interruption des IVT.

Il ressort de cette étude prospective que les IVT d'anti-VEGF ne ralentissent que transitoirement la progression de la néovascularisation, et que seul le traitement classique par PPR peut prévenir sur le long terme le GNV dans les OVCR.

Est-ce que tous les médicaments injectés ont une action comparable contre la néovascularisation ?

Les corticoïdes comme les anti-VEGF ont une action anti-angiogénique. Avant l'arrivée de ces derniers, l'injection intravitréenne de triamcinolone était un moyen efficace de lutter contre la rubéose irienne débutante. Cependant, la durée de la protection anti-angiogénique avec l'implant de dexaméthasone est d'environ 2 mois, ce qui explique que quelques cas (n = 4) de glaucome néovasculaire ont été observés dans l'étude GENEVA [1]. Dans les formes ischémiques à risque de néovascularisation, il est donc recommandé d'utiliser un anti-VEGF plutôt que l'implant de dexaméthasone tant qu'une PPR efficace n'est pas réalisée.

Quid des occlusions de branches veineuses rétinienne ?

Les OBV fort heureusement ne présentent pas le risque de néovascularisation du segment antérieur. Cependant, le risque de néovascularisation prérétinienne reste

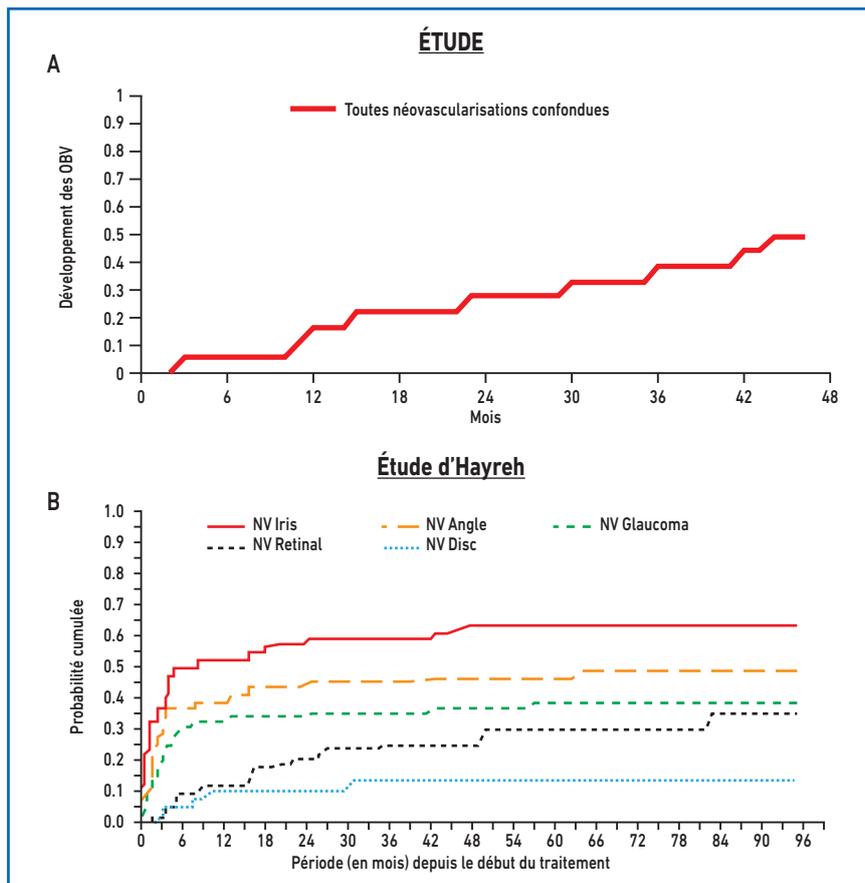


Fig. 3 : Incidence de la néovascularisation du segment antérieur dans les OVCR ischémiques. Comparaison du groupe de patients traités de manière intensive par injection intravitréenne de ranibizumab mensuelles pendant 9 mois puis suivies en PRN pendant 3 ans (patients de l'étude RAVE), et du groupe de patients avec évolution spontanée suivi en 1983 par Hayreh. L'incidence est comparable, mais le délai d'apparition est retardé sous anti-VEGF. Extrait de l'étude RAVE [10].

présent si les territoires de non-perfusion périphériques ne sont pas traités par photocoagulation au laser, principalement après l'arrêt des injections intravitréennes. Il faut noter toutefois que le risque de néovascularisation prépapillaire ou irienne existe dans les occlusions veineuses hémicentrales (**fig. 4**), qui sont souvent diagnostiquées par erreur comme des OBV.

Globalement, sans en avoir la preuve par des études épidémiologiques récentes, il semble que l'incidence de la néovascularisation augmente depuis quelques années, peut-être par la fausse sécurité que les injections procurent, et peut-être aussi par le caractère insuffisant de la photocoagulation panrétinienne obtenue parfois rapidement avec les lasers *multispots*.

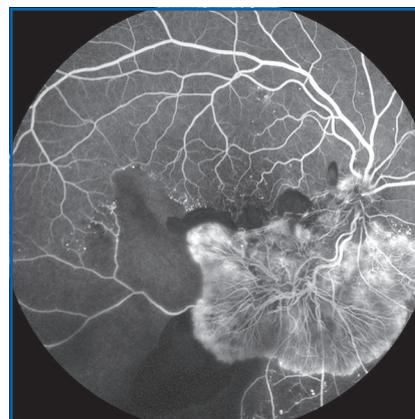


Fig. 4 : Néovascularisation prépapillaire florissante compliquant une OVR hémicentrale apparue quelques mois après l'arrêt des injections ; à noter une ischémie rétinienne dense avec disparition totale des vaisseaux, nécessitant une photocoagulation dense avec des impacts contigus voire confluent.

POINTS FORTS

- À l'ère des anti-VEGF, les complications néovasculaires n'ont pas régressé mais semblent au contraire en augmentation. Elles peuvent apparaître rapidement à l'arrêt des injections (fausse sécurité induite par les injections intravitréennes, insuffisance de certains traitements au laser multi-points ?).
- Les occlusions veineuses de forme ischémique répondent bien au traitement par IVT. Dans ces formes sévères avec baisse brutale de la vision, les injections intravitréennes doivent être démarrées rapidement.
- Malgré un traitement intensif par anti-VEGF dans les OVCR ischémiques, l'incidence de la néovascularisation n'est pas diminuée mais son apparition est seulement retardée.
- La PPR reste indispensable pour prévenir sur le long terme le risque de glaucome néovasculaire dans les OVCR ischémiques.
- Le suivi angiographique reste indispensable pour déceler l'apparition de territoires de non-perfusion avant l'arrêt des injections. En pratique, une angiographie 2 mois après le début et à l'arrêt des injections est très utile.
- En angiographie à la fluorescéine, une surface de non-perfusion de 30 surfaces papillaires, ou un index ischémique de plus de 45 %, semblent définir aujourd'hui les patients à risque de complication néovasculaire.

Les angiographies "ultra-grand champ" apportent-elles plus de précision sur le risque néovasculaire ?

L'angiographie en ultra-grand champ (200° pour l'Optos, 102° pour l'objectif grand champ du Spectralis – Heidelberg, Allemagne) permet aujourd'hui, à l'aide d'un seul cliché, d'analyser l'ensemble de la périphérie rétinienne, avec une exploration d'une surface 3 fois plus étendue qu'avec l'angiographie conventionnelle (**fig. 5**). Elle a permis de découvrir un territoire avasculaire en extrême périphérie dans la majorité des OVCR [12]. L'apport de cette nouvelle technique est surtout dans la facilité d'appréciation de la progression de la non-perfusion périphérique sur les clichés standardisés parfaitement comparables (**fig. 5**). À partir de cette exploration systématisée de l'extrême périphérie, des études sur la photocoagulation ciblée des territoires non-perfusés de la périphérie rétinienne ont pu être entreprises.

Le calcul de l'index ischémique évolue donc avec l'angiographie ultra-grand champ puisque l'exploration de la périphérie est plus large. Le classique index ischémique de 50 % de Magargal (1981), qui identifiait les formes à risque de néovascularisation du segment antérieur, doit donc être adapté aux nouvelles techniques d'imagerie, et on s'attendrait à ce qu'il soit augmenté vu que l'exploration est plus large. Mais ce problème n'est pas résolu en réalité, car il n'existe pas actuellement de logiciel d'analyse d'image sur les angiographes qui permettent de calculer la surface ischémique en pratique courante; le calcul de la projection azimutale adapté à la longueur axiale est en particulier une des difficultés. Les index ischémiques publiés à ce jour montrent des résultats assez divers. Pour Tsui, le risque de néovascularisation existe si l'index ischémique est de plus de 45 %. Spaide a observé un cas de néovascularisation irienne à 37,5 %. Parmi les patients de



Fig. 5 : Angiographie ultra-grand-champ avec l'Optos d'une occlusion veineuse hémicentrale inférieure évoluant de puis 3 mois. Les 5 champs standards classiquement utilisés dans la CVOS sont superposés sur l'image de 200° obtenue par l'Optos. On distingue en extrême périphérie nasale et temporale de petits territoires de non-perfusion à surveiller.

la RAVE Study citée plus haut qui ont fait un GNV, l'index était en moyenne de $74 \pm 6,8 \%$.

Nicholson a publié plus récemment le risque de néovascularisation selon la surface de non-perfusion observée en angiographie ultra-grand champ [13]. La valeur seuil semble être de 30 surfaces papillaires (ce qui représente beaucoup moins d'un quadrant) : en dessous de ce seuil, le risque de néovascularisation est de 5,3 % alors qu'il est de 52,2 % au dessus de ce seuil. La présence de non-perfusion étendue au pôle postérieur était également associée au risque de néovascularisation : si elle était d'au moins 10 surfaces papillaires, le risque de néovascularisation était de 85 %.

L'OCT-angiographie peut-il apporter des informations utiles sur le risque néovasculaire ?

Cette nouvelle modalité d'examen permet, de façon non invasive, d'étudier avec une grande précision des différents réseaux capillaires de la rétine, sur une surface actuellement limitée à un carré de 3 ou 6 mm de côté. En matière d'OVR, le lit capillaire profond, situé dans la couche nucléaire interne, présente une atteinte plus marquée que le réseau capillaire superficiel, situé dans la couche des cellules ganglionnaires, avec rupture de la maille, raréfaction, dilatation des segments capillaires.

Le logiciel AngioAnalytics permet le calcul de la densité vasculaire dans les différents plexus, et une étude récente a montré une corrélation entre la densité vasculaire au pôle postérieur et la surface de non-perfusion périphérique observée en angiographie [14]. Lorsque la densité vasculaire du lit capillaire profond est inférieure à 46 %, il existe une surface de non-perfusion périphérique de plus d'un

quadrant dans 66,6 % des cas, alors que si la densité est supérieure à 46 %, cette non-perfusion n'est observée que chez 7,7 % des patients. L'OCT-angiographie peut donc identifier des patients à risque d'avoir des territoires de non-perfusion périphériques donnant un risque significatif de néovascularisation, ce qui devrait faire poser l'indication d'une angiographie à la fluorescéine pour diagnostique de manière plus formelle la non-perfusion.

BIBLIOGRAPHIE :

- HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT R JR *et al.* Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*, 2011;118:2453-2460.
- CAMPOCHIARO PA, BROWN DM, AWH CC *et al.* Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*, 2011;118:2041-2049.
- BROWN DM, CAMPOCHIARO PA, BHISITKUL RB *et al.* Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*, 2011;118:1594-1602.
- HEIER JS, CLARK WL, BOYER DS *et al.* Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology*, 2014;121:1414-1420.
- CLARK W, BOYER D, HEIER J *et al.* Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*, 2016;123:330-336.
- BEAULIEU WT, BRESSLER NM, MELIA M *et al.* Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Panretinal Photocoagulation Versus Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: Patient-Centered Outcomes From a Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*, 2016;170:206-213.
- CAMPOCHIARO PA, BHISITKUL RB, SHAPIRO H *et al.* Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2013;120:795-802.
- QUERQUES G *et al.*, abstr. 923, ARVO 2017
- SELLAM A, GLACET-BERNARD A, COSCAS F *et al.* Qualitative And Quantitative Follow-Up Using Optical Coherence Tomography Angiography Of Retinal Vein Occlusion Treated With Anti-Vegf: Optical Coherence Tomography Angiography Follow-up of Retinal Vein Occlusion. *Retina*, 2017;37:1176-1184.
- GLACET-BERNARD A, SELLAM A, COSCAS F *et al.* Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion treated with dexamethasone implant: a new test for follow-up evaluation. *Eur J Ophthalmol*, 2016;26:460-468.
- BROWN DM, WYKOFF CC, WONG TP *et al.* Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion: the rubeosis anti-VEGF (RAVE) trial. *Retina*, 2014;34:1728-1735.
- SPAIDE RF. Peripheral Areas of Nonperfusion in Treated Central Retinal Vein Occlusion as Imaged by Wide-Field Fluorescein Angiography. *Retina*, 2011.
- NICHOLSON L, VAZQUEZ-ALFAGEME C, PATRAO NV *et al.* Retinal non-perfusion in the posterior pole is associated with increased risk of neovascularization in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 2017. [Epub ahead of print]
- SEKNAZI D, COSCAS F, SELLAM A *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion: Correlations between Macular Vascular Density, Visual Acuity, and Peripheral Nonperfusion Area on Fluorescein Angiography. *Retina*, 2017. doi:10.1097 [Epub ahead of print]



A. GLACET-BERNARD
Service ophtalmologique
universitaire de Créteil, CHI,
CRÉTEIL.

Durant les 3 dernières années, l'auteure a été consultante pour les laboratoires Allergan, Bayer et Novartis.

Injections intravitréennes d'Avastin en France : bilan

RÉSUMÉ : Les injections intravitréennes d'anti-VEGF ont révolutionné la prise en charge thérapeutique de la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge et la qualité de vie des patients. À ce jour, trois anti-VEGF ont fait la preuve de leur efficacité dans cette indication : le ranibizumab, le bevacizumab et l'aflibercept. En France, le bevacizumab bénéficie d'une autorisation temporaire d'utilisation depuis septembre 2015. Il reste à ce jour très peu employé (moins de 1 % des injections).

→ J.-F. KOROBELNIK

Service d'Ophtalmologie, CHU de Bordeaux,
Groupe Hospitalier Pellegrin, BORDEAUX.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) était, il y a 10 ans, la principale cause de malvoyance après 50 ans dans les pays industrialisés. Sa prévalence dans la population européenne est estimée à 2,3 % selon l'étude EUREYE.

Le pronostic fonctionnel de la DMLA exsudative a été transformé en 2005-2006 depuis la démonstration de l'efficacité de certains anti-VEGF sur l'évolution des membranes néovasculaires rétro et juxta-fovéolaires, infléchissant pour la première fois la courbe de progression de l'acuité visuelle des patients traités jusqu'alors par thérapie photodynamique avec la vertéporfine.

Après les AMM européennes du ranibizumab (Lucentis, Novartis) en 2007 et de l'aflibercept (Eylea, Bayer) en 2013, le bevacizumab (Avastin, Roche) a été autorisé en France en 2015 dans un cadre bien précis.

L'autorisation d'un médicament en France

Un médicament est mis sur le marché en France lorsqu'il dispose d'une

Autorisation de Mise sur le Marché, ou AMM. Cette AMM est demandée par le laboratoire pharmaceutique. Elle suit une procédure centralisée (européenne) ou décentralisée (pays par pays). Mais dans certains cas, le laboratoire ne demande pas une AMM pour un produit particulier ou pour une indication spécifique. C'est le cas lorsque le laboratoire n'y a pas d'intérêt, en raison d'un marché trop petit pour traiter une maladie rare. C'est aussi le cas lorsque le laboratoire a un produit autre déjà remboursé, et il n'a alors aucune motivation financière à déposer un dossier d'AMM. La procédure d'AMM est en effet assez longue et coûteuse. Dans ces circonstances, les autorités (l'Agence Nationale pour la Sécurité des Médicaments, ou ANSM) peuvent autoriser un produit, alors que le laboratoire ne demande rien. Il s'agit alors d'une recommandation temporaire d'utilisation (ou RTU).

Le bevacizumab

Le bevacizumab (Avastin) est un anticorps monoclonal de type IgG1 qui se lie au VEGF extra-cellulaire de manière spécifique, inhibant ainsi sa liaison aux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 à la surface des cellules endothéliales. Il est titulaire d'une AMM dans le traitement du cancer du côlon, du sein, du rein ou de l'ovaire métastasé. Il est administré par voie intraveineuse à la dose de 10 à

15 mg/kg une fois toutes les 3 semaines, en association avec d'autres molécules, dans le cadre de chimiothérapies. Il est commercialisé sous la forme d'un flacon contenant 4 ou 16 mL de bevacizumab (25 mg/mL).

Le bevacizumab en ophtalmologie

La première publication sur l'usage du bevacizumab en injection intravitréenne a été faite en juillet 2005. La dose injectée a alors été choisie en fonction du volume maximal qui peut être injecté dans un œil, soit 50 microlitre. La dose de bevacizumab injecté a donc été 1,25 mg. Rapidement, plusieurs publications ont relaté des séries de cas avec un suivi court et un bon résultat anatomique et fonctionnel. À la suite de ces premières études non comparatives, des études prospectives et randomisées ont donc été conduites à travers le monde pour évaluer la "non infériorité" du bevacizumab par rapport au ranibizumab et sa tolérance. L'étude CATT (américaine), suivie des études IVAN (anglaise), GEFAL (française) et MANTA (autrichienne), ont confirmé la non infériorité du bevacizumab en traitement mensuel systématique (CATT, IVAN, GEFAL) comme en traitement sur un mode PRN (CATT, IVAN, GEFAL, MANTA). En termes de tolérance, sur le plan oculaire, aucune différence n'a été

observée entre les deux molécules, par contre un nombre plus élevé d'endophtalmies (CATT) et une majoration de l'atrophie (IVAN) ont été rapportés en cas d'injections systématiques mensuelles qu'en cas de traitement sur un mode PRN. Sur le plan général, il n'y a pas eu plus de décès ou d'accidents cardio-vasculaires avec une molécule plus qu'avec l'autre (CATT, IVAN). En revanche, il semble que ces risques soient plus fréquemment observés en cas de traitement discontinu qu'en cas de traitement continu (CATT, IVAN). Enfin, si l'on considère l'ensemble des effets secondaires observés, il y a eu globalement une légère tendance à avoir plus d'effets secondaires systémiques avec le bevacizumab qu'avec le ranibizumab (CATT, IVAN, MANTA, GEFAL).

Le bevacizumab et la DMLA en France

À la suite des essais comparatifs montrant la non infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab, le ministère de la Santé et l'ANSM ont décidé de mettre en place une RTU pour le bevacizumab dans le traitement de la DMLA, pour diminuer les dépenses de médicaments dans cette affection. Les autres indications ne sont pas concernées, mais elles ne représentent que 20 % des indications des injections d'anti-VEGF en France. L'ANSM a décidé de maintenir la réserve hospitalière du bevacizumab, c'est-à-dire un usage nécessitant obligatoirement une hospitalisation. De ce fait, son usage en cabinet de ville est impossible. Toutefois, il peut être utilisé dans un établissement de santé public (hôpital) ou privé (clinique) lors d'une hospitalisation en ambulatoire.

L'ANSM a créé un tarif pour le séjour et un tarif pour la seringue de bevacizumab. Après un premier tarif rapidement attribué, il a été ajusté début 2016, et dorénavant l'établissement peut facturer le GHS 399 (59,21 €) pour le séjour, ajouté au prix de la seringue (100 €). Bien sûr le forfait SE2 de 60 € ne peut plus être facturé. Pour

un établissement, les recettes sont donc de $59,21 + 100 = 159,21$ €. Alors que pour une injection de ranibizumab ou d'aflibercept, l'établissement peut facturer l'acte (82,60 € pour l'acte BGLB001 de la CCAM) ainsi que le forfait SE2, soit un total de $82,60 + 60 = 142,60$ €. Dans ce dernier cas, le médicament injecté est prescrit par le médecin sur une ordonnance de médicament d'exception, et apporté le jour de l'injection par le patient. L'incitation financière est donc minime ou nulle pour un établissement de santé. Mais l'économie est réelle pour la Sécurité sociale, qui ne paye plus le ranibizumab ou l'aflibercept (entre 730 et 740 € TTC prix facial).

Quel usage en 2016 ?

La RTU pour l'Avastin étant en place depuis le 1^{er} septembre 2015, il est temps de faire le bilan. Entre le 1^{er} septembre 2015 et le 31 décembre 2016, 353 patients ont reçu 1 091 injections intravitréennes de bevacizumab en France pour le traitement de la DMLA exsudative. Pendant la même période, ce sont plus d'1 million d'injection de ranibizumab et d'aflibercept qui ont été faites !

Pourquoi un usage si marginal ? Parce que l'incitation financière est très faible, parce que la prescription des 2 anti-VEGF titulaires d'une AMM reste libre, parce que dans la RTU la décision d'utiliser le bevacizumab se réfère à un caractère indispensable bien difficile à établir, parce que la responsabilité de l'emploi du bevacizumab repose entièrement sur les épaules du médecin injecteur, parce que dans le cadre de la RTU une déclaration doit être faite, avec un suivi des patients à déclarer aux hospices civils de Lyon, ce qui est chronophage.

L'avenir du bevacizumab dans la DMLA en France en 2017

Les dispositions réglementaires prises par l'ANSM sont claires, mais elles n'ont pas permis jusqu'à présent de faire

des économies sur les dépenses en anti-VEGF dans le traitement de la DMLA. À l'avenir, la situation peut rester ainsi. Mais elle peut aussi évoluer vers une contrainte à la prescription, comme cela existe dans certains pays (Hollande, Israël, entre autres) : dans ces pays le bevacizumab est imposé comme traitement de première ligne de la DMLA exsudative pendant 3 à 6 mois, et le ranibizumab et l'aflibercept sont des traitements de deuxième ligne. La situation est alors claire, et les responsabilités bien établies. Une autre option pour essayer de maîtriser les dépenses de santé dans le traitement et le suivi de la DMLA exsudative serait de modifier la tarification de l'acte OCT (BZQK002), par exemple en supprimant la possibilité de coter le deuxième œil. Mais c'est une autre histoire...

Conclusion

Les injections intravitréennes d'anti-VEGF ont révolutionné la prise en charge thérapeutique et la qualité de vie des patients présentant une DMLA néovasculaire. Le nombre de visites de contrôle, le nombre d'injections et le prix des anti-VEGF représentent des contraintes organisationnelles et financières non négligeables pour les patients, pour les ophtalmologistes et pour la Sécurité sociale. La balle est dans le camp des autorités pour rester au *statu quo* actuel, ou bien pour explorer des pistes permettant des importantes économies, sur le prix du médicament ou sur les autres dépenses associées au traitement et au suivi de cette affection chronique.



J.-F. KOROBELNIK
Service d'Ophtalmologie,
CHU de Bordeaux, Groupe
Hospitalier Pellegrin,
BORDEAUX.

L'auteur a déclaré exercer des fonctions de consultant pour les laboratoires Allergan, Bayer, Novartis et Roche.

Maculopathies iatrogènes : celles qu'on connaît et les nouvelles

RÉSUMÉ : De nombreux médicaments peuvent être responsables d'une maculopathie toxique. Les mécanismes de toxicité sont multiples : on peut retrouver une atteinte au niveau de l'épithélium pigmentaire (antipaludéens de synthèse (APS), déféroxamine), des photorécepteurs (*poppers*), un œdème maculaire (taxanes, céfuroxime), des dépôts cristallins (tamoxifène, canthaxanthine) ou une atteinte vasculaire rétinienne. La maculopathie aux APS reste la plus fréquente et la plus importante à dépister afin d'éviter une atteinte sévère irréversible.

→ R. ORES^{1,2}, C. FAURE^{1,3},
M. PAQUES^{1,2,4-6}, J.-A. SAHEL^{1,2,4-6},
I. AUDO^{1,2,4-6}

¹ CHNO des 15-20,

service d'électrophysiologie, PARIS,

² CHNO des 15-20, DHU View Maintain, INSERM-DHOS CIC 1423, PARIS,

³ Général de santé, clinique Saint Martin, CAEN,

⁴ INSERM, U968, PARIS,

⁵ Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06,

UMR S 968, Institut de la Vision, PARIS,

⁶ CNRS, UMR, PARIS.

fonction du mécanisme de toxicité. Nous évoquerons ici plusieurs médicaments responsables de maculopathie, en insistant sur les atteintes les plus fréquentes, les plus graves ou les plus caractéristiques.

Antipaludéens de synthèse (APS)

La chloroquine (Nivaquine) et l'hydroxychloroquine (Plaquénil) peuvent avoir des conséquences rétinienne sévères, justifiant ainsi un dépistage ophtalmologique régulier. La chloroquine était initialement et elle est

toujours prescrite pour la prévention du paludisme. Les APS sont aussi largement utilisés dans les pathologies inflammatoires telles que le lupus, la polyarthrite rhumatoïde et d'autres connectivites. Les effets secondaires maculaires sont relativement rares : 0,5 % pour l'hydroxychloroquine et de 1 à 16 % pour la chloroquine [1], et restent exceptionnels avant 5 ans. L'atteinte maculaire débute par une périfovéolopathie et reste longtemps asymptomatique, avant d'entraîner une altération sévère de la vision centrale.

Les facteurs de risque de toxicité rétinienne aux APS sont résumés dans

L'irréversibilité potentielle des maculopathies toxiques médicamenteuses et l'absence fréquente de symptômes initiaux en font un enjeu capital de dépistage. La plupart des médicaments incriminés sont présentés dans le **tableau I** en

Atteinte épithélium pigmentaire	Atteinte rétinienne vasculaire	Œdème maculaire cystoïde	Rétinopathie cristalline	Décollement séreux rétinien	Atteinte photorécepteurs
Hydroxychloroquine Chloroquine Sulfate de quinine Déféroxamine Thioridazine Chlorpromazine Aripiprazole Cisplatine Vincristine Carmustine	Interféron Contraceptif oral Dérivé de l'ergot de seigle Cisplatine Carmustine Phénylpropanolamine Sulfate de quinine Talc	Latanoprost Acide Nicotinique Epinéphrine Docétaxel Paclitaxel Rispéridone Tamoxifène Céfuroxime Fingolimod	Tamoxifène Canthaxanthine Talc Nitrofurantoïne Méthoxyflurane Ritonavir	Anti-MEK Corticoïdes	IPDE5 <i>Poppers</i> Ocriplasmine Hydroxychloroquine Chloroquine

Tableau I : Liste non exhaustive de médicaments responsables de toxicité maculaire, classés ici en fonction du mécanisme de toxicité.

la **tableau II**. L'arrêt des APS et leur substitution dès les premiers signes ophtalmologiques peuvent souvent permettre une stabilisation maculaire. C'est un véritable enjeu de dépistage. Il est conseillé dans l'idéal de faire un bilan avant mise sous traitement (ou sinon dans la première année de traitement) avec mesure de l'acuité visuelle, fond d'œil dilaté et champ visuel de seuil dans les 10 degrés centraux (**tableau III**). Ce bilan devra être répété tous les 18 mois pendant les 5 premières années (ou tous les 12 mois en cas de facteurs de risque identifié) puis tous les ans. En cas d'anomalie du champ visuel (et après vérification de ce dernier), il faudra compléter le bilan par la réalisation d'un électrorétinogramme multifocal (ERGmf), d'une imagerie par *spectral domain* OCT (SD-OCT) et des clichés en autofluorescence, cependant moins sensibles que le SD-OCT pour dépister les toxicités précoces. En cas de maculopathie confirmée, le traitement par APS sera stoppé en accord avec le médecin référent (rhumatologue, dermatologue, médecin interniste) (**fig. 1 à 3**) [2]. Il faut garder à l'esprit que l'évolution est aléatoire vers la stabilisation ou l'aggravation, même après l'arrêt du traitement [3].

Le mécanisme physiopathologique des APS est toujours mal connu avec une atteinte primitive des photorécepteurs ou des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien.

■ Déféroxamine

La déféroxamine est un chélateur du fer et de l'aluminium. Il est utilisé depuis 1975 dans le traitement des surcharges en fer comme l'hémochromatose et d'autres pathologies nécessitant des transfusions répétées (myélodysplasies, béta-thalassémie...). La toxicité du déféroxamine se traduit par une baisse d'acuité visuelle, une héméralopie et

Durée de traitement	>5 ans pour hydroxychloroquine, moins pour chloroquine
Dose cumulée totale	>1000 g hydroxychloroquine >460 g chloroquine
Âge	Supérieur à 60 ans
Insuffisance rénale	
Insuffisance hépatique	
Maculopathie préexistante	Diagnostic plus difficile et augmente susceptibilité ?
Traitements associés	Tamoxifène

Tableau II : Facteurs de risque et APS (antipaludéens de synthèse) (D'après Marmor *et al.*, 2016) [2].

<p>Bilan pré-thérapeutique (idéal avant, sinon dans la 1ère année de ttt) recherche CI et FdR Acuité Visuelle, Fond d'œil dilaté+++ CV central (10-15°) type Humphrey 10-2 +SD-OCT</p>
<p>Suivi tous les 18 mois pendant les 5 premières années ou tous les ans si FdR Acuité Visuelle, Fond d'œil dilaté CV central type Humphrey 10-2</p>
<p>Après 5 ans, tous les ans Acuité Visuelle, Fond d'œil dilaté CV central type Humphrey 10-2+SD-OCT mais pas autofluo car signes tardifs</p>
<p>Si CV anormal : en fonction des FdR, répéter CV 3/6 mois + recherche dose minimale efficace</p> <p>Si CV tjs anormal : et pas d'autres causes : confirmer l'existence d'une maculopathie : ERG multifocal (+/-ERG global) + imagerie (Autofluorescence+SD-OCT)</p> <p>Si maculopathie confirmée : arrêt du traitement en coordination avec le rhumato/dermato/interniste</p>

Tableau III : Protocole de l'unité d'électrophysiologie des 15-20 pour le dépistage de la maculopathie aux APS.

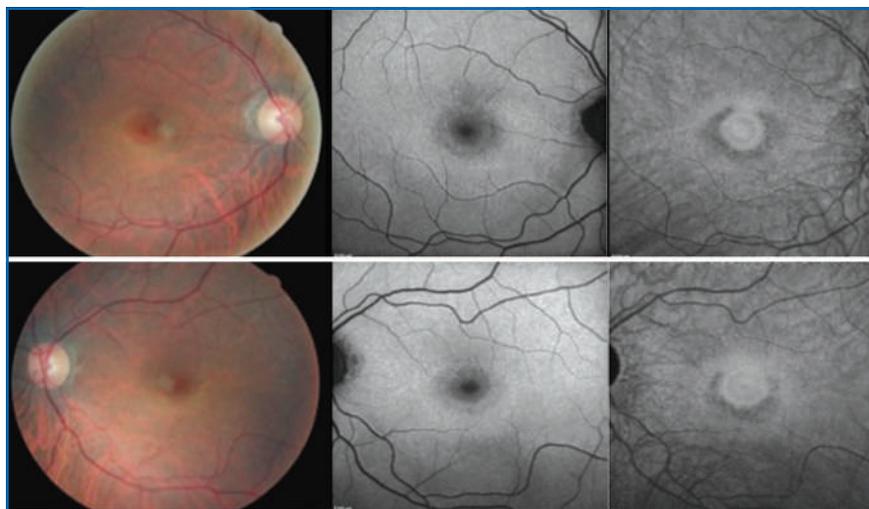


Fig. 1 : Patiente de 52 ans traitée pour un lupus érythémateux disséminé depuis 16 ans à la dose de 200 mg/j et présentant des zones d'atrophie paracentrale bilatérale prédominantes en inféromaculaire visible sur les clichés couleurs (à gauche) mais surtout sur les clichés en autofluorescence en bleu (au milieu) et en proche infrarouge (à droite).

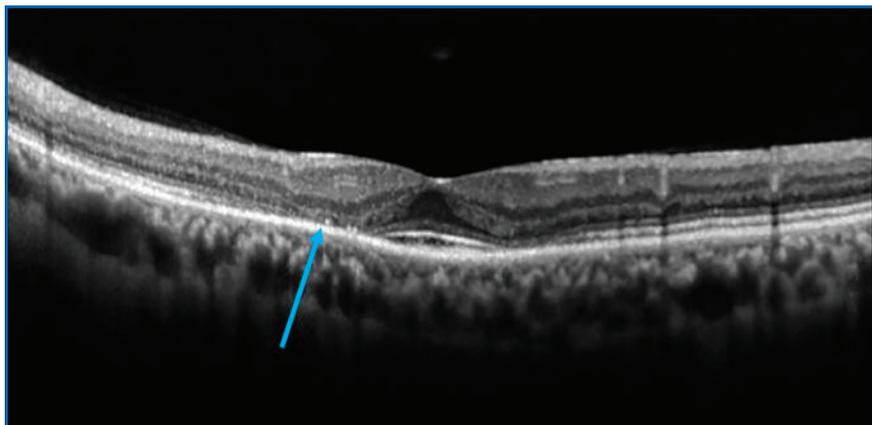


Fig. 2 : Coupe SD-OCT verticale de la patiente précédente avec amincissement de la rétine externe paracentrale réalisant le signe de la "soucoupe".

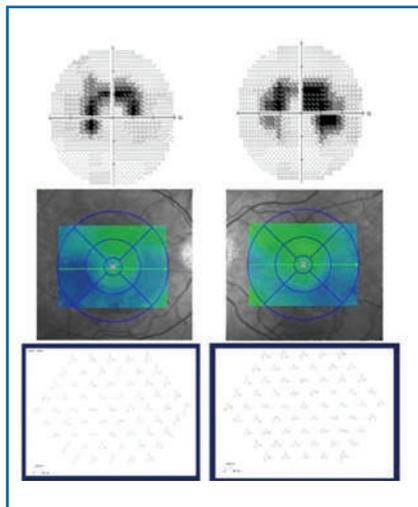


Fig. 3 : Mêmes patiente avec scotomes paracentraux supéromaculaires bilatéraux sur le champ visuel central Humphrey 10.2 (en haut), amincissement paracentral bilatéral prédominant en inféromaculaire sur la cartographie de l'OCT (au milieu) et diminution de l'amplitude des hexagones centraux des deux yeux sur l'ERG multifocal.

des altérations du champ visuel. Au fond d'œil, les altérations de l'épithélium pigmentaire (EP) peuvent être plus précocement détectées par l'imagerie en autofluorescence [4]. Une cataracte et/ou une neuropathie sont aussi possibles. Le mécanisme incriminé reste mal connu mais il semble que le siège de la toxicité soit l'EP et la membrane de Bruch, et pourrait impliquer une modification du métabolisme du fer. Il n'existe pas de recommandation particulière pour le suivi de ces patients.

rétinien associé à un aspect kystique de la couche nucléaire externe. La résolution de cette rétinopathie est spontanée en quelques jours. Le mécanisme à l'origine de la toxicité n'est pas clairement connu mais pourrait impliquer un dysfonctionnement transitoire des cellules de Müller [5].

■ Taxanes

Les taxanes sont des agents antimétaboliques cytotoxiques empêchant la réorganisation normale des microtubules intracellulaires. Le docétaxel (Taxotère) et le paclitaxel (Taxol) ont montré leur efficacité dans les cancers du sein, de l'estomac, du poumon et de la prostate. Ils peuvent rarement être à l'origine d'une maculopathie se manifestant sous forme d'un œdème maculaire cystoïde (OMC). Cet OMC est typiquement bilatéral, entraînant une baisse de l'acuité visuelle. L'OCT montre des logettes cystoïdes prédominant dans les couches plexiformes internes et externes de la rétine. L'angiographie à la fluorescéine est caractéristique car elle ne retrouve typiquement pas de diffusion évidente de colorant [6]. L'arrêt du traitement permet en général la résorption de l'œdème avec une récupération de l'acuité visuelle.

■ Céfuroxime

L'antibioprophylaxie avec la céfuroxime a permis de réduire par cinq l'incidence des endophtalmies après la chirurgie de la cataracte. Avant la mise sur le marché d'une formule galénique prête à l'emploi (Aprokam), les erreurs de dilution étaient relativement fréquentes, mais des cas de toxicité ont été rapportés avec des doses standard de céfuroxime. La baisse d'acuité visuelle est le plus souvent constatée lors de la première visite postopératoire à J1. Au fond d'œil, il existe des poches plus ou moins confluentes de décollements séreux rétiens jaunâtres sans traduction angiographique (fig. 4). L'OCT objective le décollement séreux



Fig. 4 : Fond d'œil à J1 postopératoire d'une chirurgie simple de la cataracte avec surdosage en céfuroxime (dix fois la dose recommandée): multiples surélévations jaunâtres sur les clichés couleurs, bien individualisées sur les clichés en infrarouge et légèrement hyperautofluorescentes. Sur l'OCT, il existe un vaste décollement séreux rétinien avec un aspect schisqué de la couche nucléaire externe.

POINTS FORTS

- De nombreux médicaments sont incriminés dans les maculopathies toxiques.
- Certaines sont réversibles après l'arrêt du traitement, alors que d'autres sont responsables de lésions constituées irréversibles.
- La maculopathie aux antipaludéens de synthèse reste la plus fréquente et la plus importante à dépister.
- L'arrêt du traitement doit toujours se faire en concertation pluridisciplinaire en évaluant la balance bénéfice-risque.

■ Acide nicotinique

La niacine, ou acide nicotinique (vitamine B3), utilisée dans le traitement des dyslipidémies, peut donner des œdèmes maculaires sur l'OCT sans remplissage en angiographie à la fluorescéine [7].

■ Fingolimod

Le fingolimod (Gilenya) est un immunomodulateur utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques. Il peut entraîner des œdèmes maculaires. Ce risque d'atteinte maculaire, à craindre principalement dans les quatre premiers mois, serait augmenté pour les patients diabétiques ou ayant des antécédents d'uvéïte. Il n'existe pas de traitement recommandé, mais certains auteurs proposent des injections intravitréennes d'anti-VEGF [8].

■ Canthaxanthine

La canthaxanthine est un caroténoïde naturel présent dans les crustacés ou le saumon sauvage, utilisée dans l'alimentation et comme agent bronzant. La maculopathie cristalline à la canthaxanthine a une incidence entre 12 et 14 % chez les consommateurs de canthaxanthine pure. L'atteinte est asymptomatique, et se manifeste sous la forme de dépôts brillants jaunes orangés annulaires maculaires et périfovéolaires, dont

la quantité est proportionnelle à la dose ingérée [9]. Cette maculopathie est lentement réversible à l'arrêt.

■ Tamoxifène

Le tamoxifène a une action anti-œstrogène. Il est principalement utilisé comme traitement adjuvant dans le cancer du sein hormonosensible, localisé ou métastatique. La maculopathie au tamoxifène a été décrite la première fois par Kaiser-Kupfer et Lippmann en 1978 chez des patientes prenant de fortes doses (>120 mg/j) [10]. La plupart des patientes sont asymptomatiques. Au fond d'œil, la maculopathie se présente

sous forme de dépôts jaunâtres périfovéolaires avec des migrations pigmentaires et des kystes intrarétiniens. Les dépôts réfractiles sont localisés dans les couches plexiformes internes et la couche des fibres nerveuses paramaculaires (*fig. 5*).

Plus récemment ont été décrites des maculopathies survenant à des doses plus faibles (20 mg/j) [10,12]. On retrouve dans ce cas des cavitations intrarétiniennes sur l'OCT, voire parfois une véritable atrophie maculaire avec perte des photorécepteurs fovéolaires. Le principal diagnostic différentiel correspond aux télangiectasies maculaires de type 2. Les propriétés amphiphiles du tamoxifène seraient impliquées dans la formation de cristaux lipidiques qui pourraient entraîner une dysfonction de l'épithélium pigmentaire, une dégénérescence axonale par augmentation des taux de glutamate et un dysfonctionnement des cellules de Müller.

Il est conseillé de réaliser un examen ophtalmologique complet avant mise sous traitement puis de faire un suivi annuel avec un fond d'œil associé à un SD-OCT. En cas de dépôts cristallins sans autres anomalies, le traitement pourra être poursuivi sous réserve d'un suivi

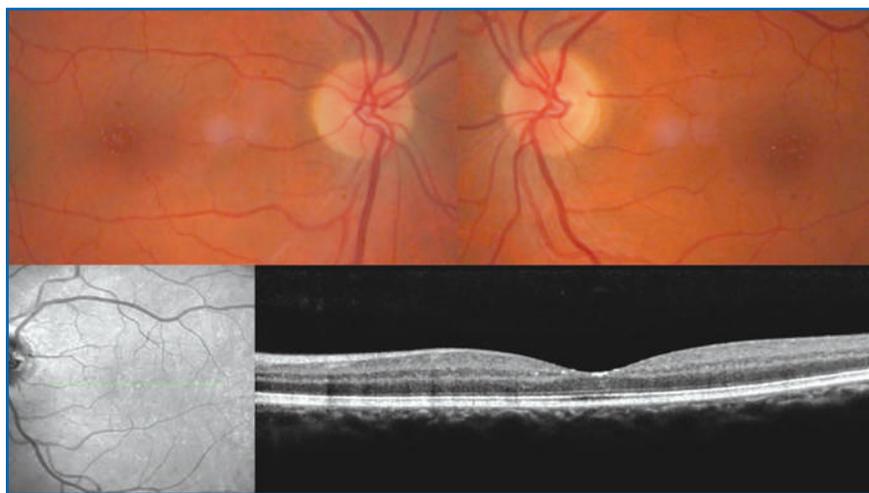


Fig. 5 : Patient traité par tamoxifène pour un gliome malin avec maculopathies cristalliniennes bilatérales. Les cristaux sont surtout présents dans la couche plexiforme interne. Il n'y a pas de cavitation intrarétinienne visible dans ce cas (cliché du Dr Jean-Claude Combe).

ophtalmologique régulier. S'il existe en revanche des cavités intrarétiniennes sur l'OCT, le traitement devra si possible être stoppé (ou au moins diminué) après discussion avec l'oncologue.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (Sildénafil et Tadalafil) sont utilisés dans le traitement de la dysfonction érectile et de l'hypertension artérielle pulmonaire précapillaire. À haute dose, certains patients rapportent des troubles visuelles transitoires à type de vision bleutée ou d'augmentation de la luminosité. Plusieurs auteurs rapportent des cas de chorioretinite séreuse centrale [13] par

probable dilatation des vaisseaux choroïdiens [14]. Une hyperréflexivité des photorécepteurs en SD-OCT est également possible [15] (**fig. 6**). Ces atteintes sont réversibles, et le mécanisme physiopathologique incriminé serait une inhibition partielle de la phosphodiesterase de type 6 impliquée dans la photo transduction.

Poppers

Les *poppers* sont des drogues vasodilatatrices, appartenant à la famille des nitrites d'alkyle, connues pour leur effet euphorisant et festif, et largement diffusées. Ils n'ont pas de toxicité reconnue en inhalation aux doses habituelles. Mais depuis quelques années, plusieurs publications ont rapporté des baisses de

vision après prise de *poppers*. L'atteinte est caractérisée par des lésions bilatérales des photorécepteurs centraux [16] (**fig. 7**). L'évolution spontanée est le plus souvent favorable. Le mécanisme de toxicité pourrait être lié à une libération massive d'oxyde nitrique.

Ocriplasmine

L'ocriplasmine est une protéase qui hydrolyse la laminine, la fibronectine et le collagène. Son utilisation, sous forme d'injection intravitréenne, est réservée au traitement des syndromes de traction vitréomaculaire symptomatique avec ou sans trou maculaire inférieur à 400 µm. Plusieurs cas de toxicité ont été rapportés, principalement quand le décollement postérieur du vitré est obtenu. Sur l'OCT, la disparition de zone ellipsoïde est bien corrélée aux anomalies électrophysiologiques (atteintes des cônes et des bâtonnets avec une récupération plus lente des bâtonnets). Ces anomalies sont le plus souvent transitoires. Des dyschromatopsies ont également été notées dans environ 2 % des cas [17].

Anti-MEK

Les inhibiteurs de MEK (cobimetinib et trametinib) sont actifs dans divers cancers métastatiques et ont obtenu une AMM dans le traitement du mélanome avancé en association à un BRAF inhibiteur. Ils présentent une bonne tolérance générale.

Des décollements séreux rétiniens (DSR) maculaires bilatéraux ont été rapportés jusqu'à chez 100 % des patients, de manière précoce [18] (**fig. 8**). La baisse de vision associée est inconstante, entre 23 et 69 % des cas. Ces DSR sont spontanément résolutifs sans séquelle et généralement compatibles avec la poursuite du traitement. Le mécanisme serait probablement une toxicité au niveau de l'épithélium pigmentaire.

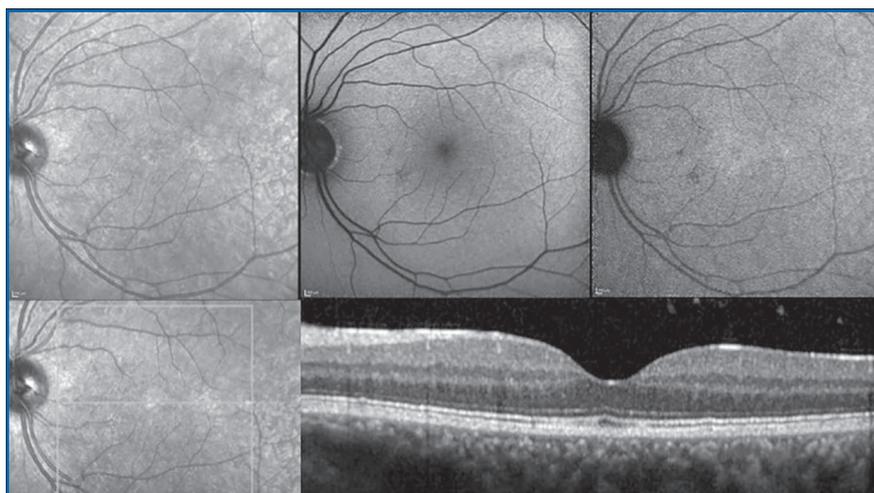


Fig. 6 : Cas de toxicité aux IPDE5. Patient 45 ans se plaignant de dyschromatopsie OG à la suite d'une prise de Derinox et Cialis. On retrouve sur l'OCT une hyporéflexivité de la zone d'interdigitation.



Fig. 7 : Toxicité maculaire du *poppers*. Femme de 26 ans, se plaignant d'une baisse de vision et phospènes à la suite d'une fête bien arrosée et de prise de "Jungle Juice". On retrouve une altération focale de la zone ellipsoïde rétrofovéolaire caractéristique.

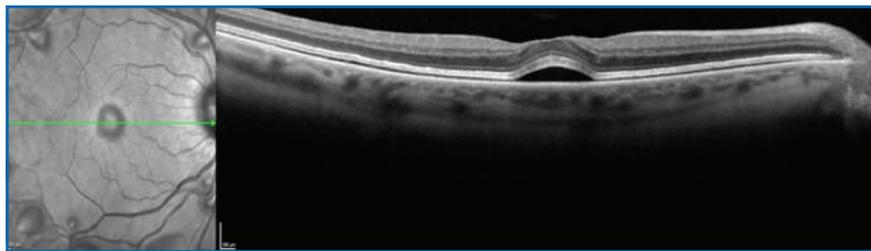


Fig. 8 : Cliché en réflectivité proche de l'infrarouge avec une bulle rétrofovéolaire de décollement séreux rétinien accompagnée des multiples poches le long des arcades chez un patient traité par anti-MEK (cliché du Pr Michel Paques).

■ Corticoïdes

La chorioretinite séreuse centrale (CRSC) est favorisée par la prise de corticoïdes sous toutes les formes galéniques. Les formes cliniques peuvent être particulièrement sévères en cas de fortes doses de corticoïdes avec des points de fuite multiples comme chez les patients greffés (**fig. 9**).

■ Conclusion

De nombreux médicaments peuvent entraîner des maculopathies toxiques avec une liste qui reste ouverte avec l'évolution de la pharmacopée. Même si certains mécanismes pathophysiologiques ont été élucidés, une meilleure connaissance des bases moléculaires conduisant à la toxicité reste nécessaire et aiderait à améliorer les protocoles de surveillance qui, dans

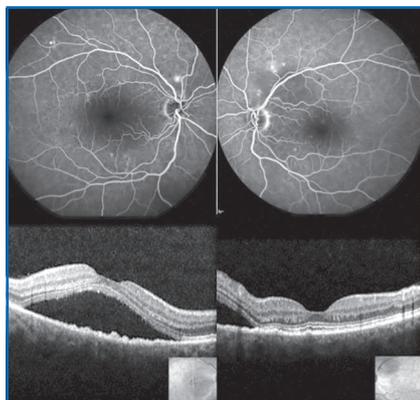


Fig. 9 : Patiente de 40 ans sous 60 mg/jour de prednisone par jour pour une greffe du rein avec points de fuite multiples bilatéraux de chorioretinite séreuse centrale avec un décollement séreux rétrofovéolaire à droite et le long de l'arcade temporale supérieure à gauche.

beaucoup de cas, restent mal codifiés. En outre, afin de limiter les atteintes visuelles irréversibles, il est nécessaire d'insister sur la pharmacovigilance, l'information appropriée aux patients et sur une bonne communication entre ophtalmologistes et autres praticiens prescripteurs.

BIBLIOGRAPHIE

- MAVRIKAKIS I *et al.* The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology*, 2013;110:1321-1326.
- MARMOR MF *et al.* Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*, 2016;123:1386-1394.
- MICHAELIDES M, STOVER NB, FRANCIS PJ *et al.* Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Arch Ophthalmol Chic Ill*, 2011;129:30-39.
- DI NICOLA M, BARTESELLI G, DELL'ARTI L *et al.* Functional and Structural Abnormalities in Deferoxamine Retinopathy: A Review of the Literature. *BioMed Res Int*, 2015;249617 .
- FAURE C, PERREIRA D & AUDO I. Retinal toxicity after intracameral use of a standard dose of cefuroxime during cataract surgery. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*, 2015;130:57-63.
- FREITAS-DA-COSTA P, BRANDÃO E, BRAGANÇA T *et al.* Multimodal imaging in paclitaxel-induced macular edema: the microtubule disfunction. *Cutan Ocul Toxicol*, 2015;34:347-349.
- RAHMAN W, ERRERA M-H & EGAN C A rare case of cystoid maculopathy. *J Fr Ophthalmol*, 2013;36:33-36.
- PUL R *et al.* Fingolimod Associated Bilateral Cystoid Macular Edema-Wait and See? *Int J Mol Sci*, 2016;17.
- ESPAILLAT A *et al.* Canthaxanthine retinopathy. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill* 1960, 1999;117:412-413.
- KAISER-KUPFER MI & LIPPMAN ME. Tamoxifen retinopathy. *Cancer Treat Rep*, 1978;62:315-320.
- GUALINO V, COHEN S-Y, DELYFER M-N *et al.* Optical coherence tomography findings in tamoxifen retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2005;140:757-758.
- DOSHI RR, FORTUN JA, KIM BT *et al.* Pseudocystic foveal cavitation in tamoxifen retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2014;157:1291-1298.
- NADEAU S, NGUYEN F & GUIGOU S. Serous central chorioretinopathy and tadalafil: a case report. *J Fr Ophthalmol*, 2012;35:1-5.
- VANCE SK, IMAMURA Y & FREUND KB. The effects of sildenafil citrate on choroidal thickness as determined by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina Phila Pa*, 2011;31:332-335.
- COSCAS F *et al.* Optical coherence tomography in tadalafil-associated retinal toxicity. *Eur J Ophthalmol*, 2012;22:853-856.
- AUDO I *et al.* Foveal damage in habitual poppers users. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960, 2011;129:703-708.
- FREUND KB, SHAH SA & SHAH VP. Correlation of transient vision loss with outer retinal disruption following intravitreal ocriplasmin. *Eye Lond Engl*, 2013;27:773-774.
- URNER-BLOCH U *et al.* Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, 2014;25:1437-1441.



R. ORES^{1,2}, C. FAURE^{1,3}, M. PAQUES^{1,2,4,6}, J.-A. SAHEL^{1,2,4,6}, I. AUDO^{1,2,4,6}
¹ CHNO des 15-20, service d'électrophysiologie, PARIS,
² CHNO des 15-20, DHU View Maintenir, INSERM-DHOS CIC 1423, PARIS,
³ Général de santé, clinique Saint Martin, CAEN,
⁴ INSERM, U968, PARIS,
⁵ Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR S 968, Institut de la Vision, PARIS,
⁶ CNRS, UMR, PARIS.

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

Le point sur la prise en charge de l'OMD en 2017 : recommandations en Europe et dernière méta-analyse

RÉSUMÉ : L'arrivée des anti-VEGF et de l'implant de dexaméthasone a révolutionné la prise en charge des patients atteints d'œdème maculaire diabétique (OMD), pour lequel le traitement par photocoagulation au laser a longtemps été le seul disponible. Les recommandations des sociétés savantes visent à guider notre prise en charge et notre choix de traitement. Elles rappellent l'importance du contrôle des facteurs systémiques. Les recommandations européennes récemment mises à jour, ainsi que la méta-analyse de la Cochrane, confirment l'efficacité des traitements par injections intravitréennes et précisent les critères de choix du traitement que ce soit entre les classes thérapeutiques mais également les molécules.

Des études observationnelles des différents anti-VEGF apporteront des informations pertinentes sur leurs bénéfices en vie réelle dans traitement de l'OMD.

→ A. COUTURIER

Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Les recommandations de prise en charge de la rétinopathie diabétique (RD) par l'ALFEDIAM (Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques) datent de 1996. Depuis, nous avons connu d'importantes avancées dans la compréhension des mécanismes pathogéniques en jeu, dans la prise en charge et l'imagerie de la RD, et de l'œdème maculaire diabétique (OMD). Un référentiel pour le dépistage et la surveillance des complications oculaires du patient diabétique a été présenté en 2016 par la Société française d'ophtalmologie (SFO) et la Société française du diabète [1]. Les recommandations de la Société européenne des spécialistes de la rétine (EURETINA) [2] et une méta-analyse réalisée par la Cochrane sur les inhibiteurs de facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) dans le traitement de l'OMD [3] ont été publiées en 2017. L'objectif de cet article est de faire un point sur la prise en charge de l'OMD

selon les recommandations françaises et européennes mais aussi sur les apports de la méta-analyse de la Cochrane.

Normalisation des facteurs systémiques

Les recommandations des sociétés savantes soulignent que les facteurs systémiques doivent faire l'objet d'une prise en charge intensive (contrôle régulier, adaptation des traitements antidiabétiques, anti-hypertensifs et hypolipémiants) afin de normaliser progressivement et le mieux possible les paramètres glycémiques, tensionnels et lipidiques. La surveillance doit s'inscrire dans une étroite coopération interdisciplinaire entre médecin traitant, diabétologue et ophtalmologiste [1,2,4]. Cette prise en charge intensive, aujourd'hui répandue, est très probablement à l'origine de la baisse de prévalence de l'OMD dans les pays industrialisés ces 20 dernières années [4]. Une association entre syndrome d'apnée du sommeil (SAS), RD et OMD ayant été mise en évidence par plusieurs

études, sa recherche systématique est également recommandée par la SFO en cas d'OMD [1].

Cependant, l'impact de l'équilibre glycémique sur l'efficacité des anti-VEGF est aujourd'hui controversé. Les recommandations d'EURETINA indiquent que les niveaux d'HbA1c n'ont pas d'effet marqué sur les bénéfices attendus du traitement [2]. En effet, une analyse *post hoc* des études RISE & RIDE, qui comparaient deux groupes de patients traités par ranibizumab à un groupe contrôle, n'ont pas montré d'impact de l'équilibre glycémique sur l'efficacité du traitement [5]. Le même résultat était également obtenu dans une analyse *post hoc* des études VIVID & VISTA comparant des patients traités par aflibercept à un groupe contrôle traité par laser [6]. Néanmoins, une étude rétrospective a montré que les patients traités par anti-VEGF et ayant un taux d'HbA1c inférieure à 7 % présentent des améliorations fonctionnelles et anatomiques supérieures à celles des patients ayant des taux d'HbA1c plus élevés [7]. Selon la SFO, cette discordance pourrait être expliquée par l'inclusion

dans les études cliniques de patients dont le déséquilibre glycémique n'était pas très important. En effet, dans les études RISE & RIDE, de par l'exclusion de patients dont l'HbA1c moyenne était supérieure à 12 %, les deux groupes de patients évalués présentaient des niveaux d'HbA1c relativement proches (groupe de patients dont HbA1c \leq 7 % à l'inclusion : HbA1c moyenne = 6,4 % ; Groupe de patients dont HbA1c > 7 % à l'inclusion : HbA1c moyenne = 8,5 %). De la même manière, dans les études VIVID & VISTA, les patients dont les niveaux d'HbA1c étaient supérieurs à 12 % étaient exclus pouvant expliquer ces résultats [4].

Quoi qu'il en soit, les recommandations de la SFO comme d'EURETINA soulignent que le traitement systémique ne doit pas retarder sensiblement la thérapie rétinienne en cas de baisse de l'acuité visuelle (AV). En cas de déséquilibre glycémique, il convient d'attendre au maximum 2 à 3 mois pour mettre en place le traitement par injections intravitréennes (IVT), la nécessité d'une mise en place précoce des IVT pour obtenir le meilleur gain d'acuité visuel ayant été soulignée par de nombreuses études [2,4]. La SFO précise qu'il est légitime de débiter le traitement par IVT dès que l'AV chute à 7/10 Parinaud 3 ou moins [4].

Traitement de la maculopathie diabétique

1. Place des corticoïdes

L'avis de la transparence de l'HAS, de même que les recommandations de la SFO et d'EURETINA placent l'IVT d'implant de dexaméthasone en seconde intention chez le patient phaqué dans la stratégie thérapeutique du traitement d'un OMD et ajoutent qu'elle peut être proposée en première intention chez le patient pseudophaqué et chez le patient phaqué pour lequel un traitement non corticoïde ne convient pas, particulièrement lorsqu'un suivi mensuel n'est pas possible ou lorsqu'il existe des contre-indications au trai-

tement par anti-VEGF [1,2,8]. Malgré le bon profil de tolérance des anti-VEGF dans de nombreuses études, les corticoïdes doivent également être considérés en première intention chez les patients ayant un antécédent d'évènement cardio-vasculaire majeur récent, ceux-ci ayant été exclus de la majorité des grandes études. De plus, une méta-analyse a montré que les patients à haut risque cardio-vasculaire recevant des injections mensuelles d'anti-VEGF pendant deux ans avaient un risque de décès et d'accident vasculaire cérébral plus élevé et conclut que la dose cumulée d'anti-VEGF pourrait être un facteur de risque indépendant [9]. Il est important de noter qu'il s'agit ici d'études dont les schémas de traitements intensifs utilisés ne reflètent pas les pratiques actuelles en vie réelle. À ce jour, aucune étude n'a été établie et construite pour évaluer spécifiquement la tolérance cardio-vasculaire des anti-VEGF. Dans leurs études pivotales, les effets indésirables cardio-vasculaires les plus importants tels que l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde ou le décès ne sont pas retrouvés significativement augmentés.

Un suivi régulier de la pression intraoculaire doit être réalisé pour les patients traités par IVT d'implant de dexaméthasone. Les études cliniques ont en effet montré un risque d'hypertension oculaire augmenté chez ces patients, près de 30 % d'entre eux ayant une élévation de la pression intraoculaire de 10 mmHg ou plus, avec un pic pressionnel survenant au cours du deuxième mois. De plus, il est important d'informer les patients phaques lors d'un traitement par IVT d'implant de dexaméthasone, du risque élevé, de près de 70 %, de développement d'une cataracte impliquant une intervention chirurgicale ultérieure [2, 4].

2. Place des anti-VEGF

La SFO et EURETINA préconisent le traitement par IVT mensuelles d'anti-VEGF (ranibizumab ou aflibercept) en première intention en l'absence de contre-indication et dans la mesure où un suivi

mensuel est possible [2,4]. Dans les recommandations établies par la SFO, en l'absence de différence démontrée entre les anti-VEGF disponibles, le choix était laissé à la libre appréciation des ophtalmologistes [4]. Depuis, les recommandations européennes indiquent que l'aflibercept est le traitement de 1^{re} intention chez les patients OMD quelle que soit l'AV initiale et plus particulièrement chez les patients OMD dont la meilleure acuité visuelle corrigée initiale est inférieure ou égale à 69 lettres ETDRS, correspondant au cadre de remboursement des IVT en France. En effet, l'aflibercept a montré une supériorité à 1 an sur la variation d'acuité visuelle par rapport au ranibizumab, ce qui correspondait au critère de jugement principal, et une supériorité par rapport au bevacizumab sur 2 ans de traitement. Les recommandations européennes préconisent une initiation intensive avec administration mensuelle des anti-VEGF pour optimiser le bénéfice fonctionnel qui peut durer jusqu'au 6^e mois de traitement. Deux alternatives de schémas d'administration des anti-VEGF sont recommandées par la suite : schéma fixe bimensuel ou de type *Treat and Extend* afin de réduire les visites de suivi et de rendre acceptable et réalisable la prise en charge pour le patient [2].

3. Place du laser

À l'ère de l'injection d'anti-VEGF, le traitement par laser n'est plus le traitement de référence de l'OMD [2,4]. En effet, les anti-VEGF ont démontré leur supériorité par rapport au laser en termes de gain d'AV [10,11]. Les recommandations de la SFO précisent que l'indication du laser est principalement le traitement de l'OMD n'atteignant pas la région centrale, le laser étant utilisé actuellement pour traiter la composante focale. Il peut être aussi proposé en deuxième intention, en cas d'œdème maculaire sévère atteignant la région centrale en association aux injections intravitréennes. L'association de la photocoagulation au laser au traitement par anti-VEGF n'a pas démontré d'effet

supérieur par rapport au traitement par anti-VEGF seul [1]. Les recommandations européennes préconisent une utilisation du laser pour traiter l'œdème maculaire focal, avec épaisseur de la rétine centrale (ECR) inférieure à 300 µm et la présence de microanévrismes focaux [2].

De nombreuses études permettant d'affiner nos critères de prise en charge des patients OMD sont disponibles. Les recommandations des sociétés savantes récemment mises à jour permettent de guider nos pratiques. De plus, une méta-analyse des différentes études réalisées chez les patients OMD a été récemment publiée par la Cochrane.

■ Méta-analyse de la Cochrane

1. Méthodologie

La Cochrane est une organisation internationale à but non-lucratif qui produit et diffuse des revues systématiques. Sa démarche scientifique, rigoureuse, comprend une recherche dans l'ensemble de la littérature scientifique mondiale de toutes les études qui répondent à une même question, une évaluation de la qualité méthodologique des études identifiées, une synthèse des résultats obtenus à partir des études sélectionnées, et une analyse statistique globale portant sur les résultats quantifiés des différentes études [12].

Publiée en 2014, la méta-analyse de la Cochrane des études cliniques sur les anti-VEGF dans l'OMD a récemment été mise à jour. Une recherche systématique des études randomisées, contrôlées, comparant n'importe quel anti-VEGF à un autre anti-VEGF, à un autre traitement (laser), à un leurre ou à l'absence de traitement, publiées au 26/04/2017, a été réalisée. 24 études incluant 6 007 patients OMD ont été identifiées. L'analyse a porté plus spécifiquement sur les résultats à un an des trois anti-VEGF les plus utilisés : ranibizumab (14 études incluant 1 518 yeux, aflibercept (3 études incluant 975 yeux)

et bevacizumab (8 études incluant 515 yeux; hors AMM). Les doses de ranibizumab utilisées dans ces études étaient de 0,5 mg par IVT (10 études) ou 0,3 mg par IVT (3 études) ou ajustée (1 étude). Les auteurs soulignent en effet que des études suggèrent l'absence de différence entre les deux doses lorsqu'il est utilisé mensuellement. Ainsi, les résultats du ranibizumab analysés dans cette méta-analyse sont considérés par les auteurs comme étant représentatifs d'une administration du ranibizumab à 0,5 mg. Les résultats de la méta-analyse sont basés sur des comparaisons directes et indirectes [3].

2. Résultats fonctionnels à un an

Les résultats de la méta-analyse indiquent que la proportion de patients présentant une amélioration de l'AV d'au moins 3 lignes ETDRS est plus faible lorsqu'ils sont traités par laser (1 patient sur 10) que lorsqu'ils sont traités par anti-VEGF (3 patients sur 10) (aflibercept RR : 3,66 [IC 95 % ; 2,79-4,79] ; ranibizumab RR : 2,76 [IC 95 % ; 2,12-3,59] ; bevacizumab RR : 2,47 [IC 95 % ; 1,81- 3,37]). En moyenne, le laser ne modifie pas l'AV des patients traités alors que les anti-VEGF

entraînent un gain d'AV d'une à deux lignes (laser vs aflibercept -0,20 logMAR [IC 95 % ; -0,22-0,17] ; laser vs ranibizumab -0,12 logMAR [IC 95 % ; -0,14-0,10] ; laser vs bevacizumab -0,12 logMAR [IC 95 % ; -0,15-0,09]). Pour chaque comparaison réalisée dans cette méta-analyse, la différence observée était statistiquement en faveur des anti-VEGF et cliniquement pertinente [3].

Une comparaison entre anti-VEGF a été réalisée, basée sur 4 études de comparaison directe et renforcée par une comparaison indirecte de 24 études. Cette comparaison a montré que le ranibizumab et le bevacizumab permettent à un nombre comparable de patients de bénéficier d'un gain d'au moins 3 lignes ETDRS (RR: 1,11 [IC 95 % ; 0,87-1,43]), et entraînent une variation moyenne d'AV similaire (BCVA : différence de 0,00 logMAR [IC 95 % ; -0,02 -0,03]). En revanche, une différence statistiquement significative en termes de gain d'AV à un an a été observée, en faveur d'aflibercept par rapport au ranibizumab (0,08 logMAR [IC 95 % ; 0,05-0,11]) (fig. 1) La méta-analyse n'a cependant pas étudié les effets potentiels des différents régimes de traitement [3].

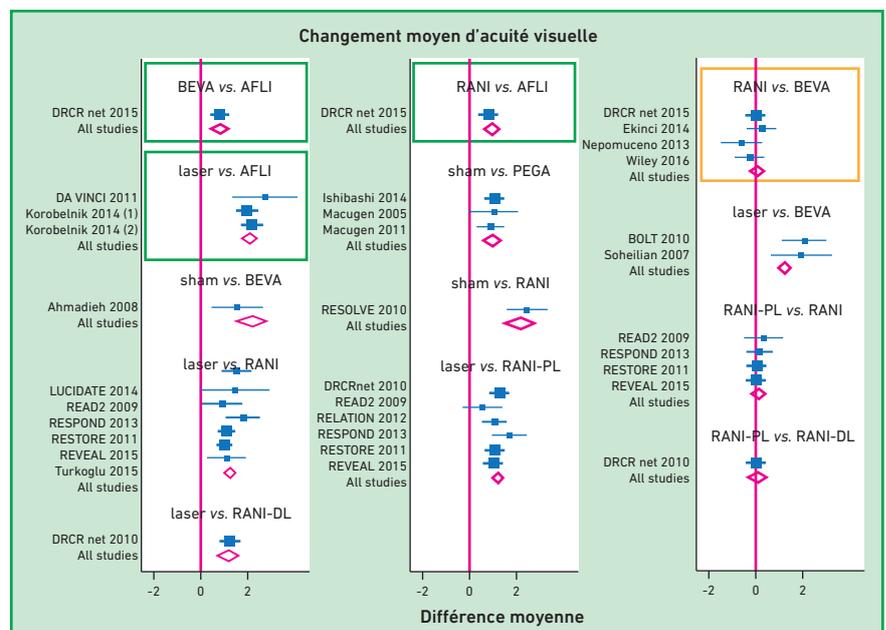


Fig. 1 : Ensemble des comparaisons directes : changement moyen d'AV à un an. D'après [3].

POINTS FORTS

- L'équilibration optimale des paramètres glycémiques, tensionnels et lipidiques reste aujourd'hui un des piliers du traitement de l'œdème maculaire diabétique mais ne doit pas retarder la mise en route du traitement par injections intravitréennes dans les cas d'œdème avec atteinte centrale.
- En cas d'œdème maculaire central entraînant une baisse d'acuité visuelle significative, un traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGF est indiqué avec un rythme d'injection initial mensuel, les 5 à 6 premiers mois, suivi par un régime bimensuel ou de type *Treat and Extend*.
- Concernant les molécules anti-VEGF, l'aflibercept a montré une supériorité sur la variation d'acuité visuelle par rapport au ranibizumab à 1 an et par rapport au bevacizumab sur 2 ans de traitement.
- L'implant de dexaméthasone peut être proposé en première intention chez les patients pseudophaques et chez les patients phaques pour lesquels un traitement anti-VEGF ne convient pas. L'injection peut être renouvelée tous les 4 à 6 mois et un suivi régulier de la pression intraoculaire doit être réalisé.

3. Résultats anatomiques à un an

Sur le plan anatomique, les résultats de la méta-analyse montrent que les anti-VEGF sont statistiquement plus efficaces que le laser, avec une diminution moyenne de l'ECR plus importante (laser : -64 μm ; laser vs aflibercept : -114 μm [IC 95 % ; -147-81] ; laser vs ranibizumab : -75 μm [IC 95 % ; -100-50] ; laser vs bevacizumab -46 μm [IC 95 % ; -78-14]). Une différence statistiquement et cliniquement significative de la réduction de l'épaisseur rétinienne à un an, en faveur de l'aflibercept par rapport au ranibizumab, a également été démontrée : 38,90 μm (IC 95 % ; 2,27- 75,52) (fig. 2) [3].

4. Résultats fonctionnels et anatomiques à 2 ans

Les résultats présentés dans la méta-analyse de la Cochrane sont basés sur les résultats de l'étude Protocole T, le nombre d'études à 2 ans étant trop restreint pour en faire une analyse statistique. Ils indiquent que le ranibizu-

0,73-1,22)). Sur le plan anatomique, les résultats montrent une tendance non statistiquement significative de l'aflibercept pour obtenir une réduction de l'ECR plus importante par rapport au ranibizumab 0,3 mg (-22 μm [IC 95 % ; -50-6]) [3]. L'ensemble de ces résultats confirme donc les recommandations européennes récentes pour la prise en charge de l'OMD proposant l'aflibercept en première intention quelle que soit l'AV initiale du patient et plus particulièrement chez les patients avec une AV initiale inférieure ou égale 69 lettres ETDRS.

Conclusion

La prise en charge de l'OMD repose sur la normalisation de ses facteurs de risque qui doivent faire l'objet d'une prise en charge intensive et d'une collaboration étroite entre médecin traitant, ophtalmologiste et diabétologue. Les recommandations françaises et européennes soulignent que le traitement systémique ne doit pas retarder la mise en place du traitement par injections intravitréennes. Avec la mise à disposition des anti-VEGF, l'utilisation du laser est recommandée en

0,3 mg et l'aflibercept permettent l'obtention d'un gain d'AV d'au moins 3 lignes ETDRS pour une proportion de patients équivalente (RR = 0,94 [IC 95 % ;

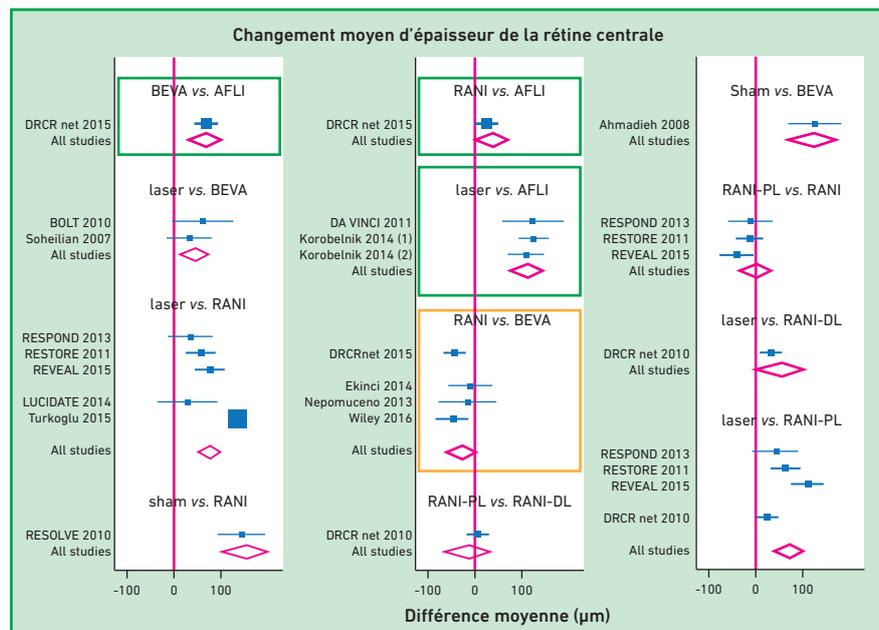


Fig. 2 : Ensemble des comparaisons directes : changement moyen de l'ECR à un an. D'après [3].

seconde intention. Le traitement par IVT de l'implant de dexaméthasone est un traitement de seconde intention sauf chez le patient pseudophaque et chez le patient phaqué en cas de contre-indication des anti-VEGF ou d'impossibilité de réaliser le suivi mensuel. Les recommandations européennes, confirmées par la méta-analyse Cochrane, soulignent la supériorité de l'affibercept à un an, faisant de celui-ci le traitement de choix aujourd'hui pour l'OMD. Il faut cependant rappeler que ces analyses se basent sur les résultats d'études randomisées impliquant un nombre élevé d'injections et une surveillance stricte; ainsi des études de vie réelle et de long terme sont nécessaires pour confirmer la reproductibilité de ces résultats en pratique clinique. Les résultats d'études prospectives observationnelles récemment disponibles avec le ranibizumab (études BOREAL et ETOILE) et les résultats de l'étude APOLLON actuellement en cours pour l'affibercept, devraient apporter des éléments pertinents sur les bénéfices en vie réelle du traitement de l'OMD par anti-VEGF.

BIBLIOGRAPHIE

1. SFD/SFO. Référentiel pour le dépistage et la surveillance des complications oculaires du patient diabétique. *Méd mal Métab*, 2016;10:774-784.
2. SCHMIDT-ERFURTH U, GARCIA-ARUMI J, BANDELLO F *et al.* Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*, 2017;237:185-222.
3. VIRGILI G, PARRAVANO M, EVANS JR *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis (Review) - Cochrane database of systemic reviews; 2017, Issue 6. Art. No. CD007419.
4. CREUZOT-GARCHER C, MASSIN P. Cédèmes maculaires. Société française d'ophtalmologie. Rapport 2016. Ed. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux. 2016.
5. BANSAL AS, KHURANA RN, WIELAND MR *et al.* Influence of Glycosylated Hemoglobin on the Efficacy of Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: A *Post hoc* Analysis of the RIDE/RISE Trials. *Ophthalmology*, 2015;122:1573-1579.
6. DHOOT DS, BAKER K, SAROJ N *et al.* Baseline factors affecting changes in diabetic retinopathy severity scale score after intravitreal aflibercept or laser for diabetic macular edema. *Post hoc* analyses from VISTA and VIVID. *Ophthalmology*, 2017,17:31292-31297.
7. MATSUDA S, TAM T, SINGH RP *et al.* The impact of metabolic parameters on clinical response to VEGF inhibitors for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications*, 2014;28:166-170.
8. Avis de la commission de transparence 6 avril 2016 Ozurdex
9. AVERY RL, GORDON GM : Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta- analysis. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:21-29.
10. KOROBELNIK JF, DO DV, SCHMIDT-ERFURTH U *et al.* Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 2014;121:2247-2254.
11. NGUYEN QD, BROWN DM, MARCUS DM *et al.* Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Results from 2 Phase III Randomized Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 2012;119:789-801.
12. La Cochrane Library. Page disponible à : http://biblioinserm.inist.fr/IMG/pdf/pour_biblioinserm_cochrane-2.pdf. Consultée le 26.10.2017.



A. COUTURIER
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

L'auteure a déclaré être membre des boards des Laboratoires Allergan, Bayer et Novartis.

Lucentis[®], un traitement efficace sur tous les néovaisseaux choroïdiens quelle que soit leur étiologie

LUCENTIS[®]
RANIBIZUMAB
10 mg/ml solution injectable

**PUISSANT.
PRÉCIS.
PROUVÉ.**



Lucentis[®] est indiqué chez les adultes :

Nouvelle indication

NVC

- **Dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC)^{1#}**
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, chorioretinopathie séreuse centrale, chorioretinopathie idiopathique, chorioretinopathie post-inflammatoire, étiologies diverses¹

Myopie forte

- **En 1^{ère} intention** dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF)^{1,2}

DMLA

- **En 1^{ère} intention** dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)^{1,3}

OMD

- **En 1^{ère} 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^{1,4}

OVR

- **En 1^{ère} 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)^{1,2}

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

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

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

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[®]. 2. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Lucentis[®]. 20/05/2015. 3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Lucentis[®]. 17/06/2015. 4. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Lucentis[®]. 02/12/2015.

MARQUER LE DÉPART GARDER LE CONTRÔLE

DMLA

OMD

OVR

NVCm



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



EYLEA[®]

(aflibercept 40 mg/ml, solution injectable)

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

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

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

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



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

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

28108 - 0917 - Visa n° 16/09/68795701/PM/002 - L.FR.MKT.09.2016.2031 - Bayer HealthCare SAS - SAS au capital de 47 857 291,14 € - RCS Lille Métropole 706 580 149.