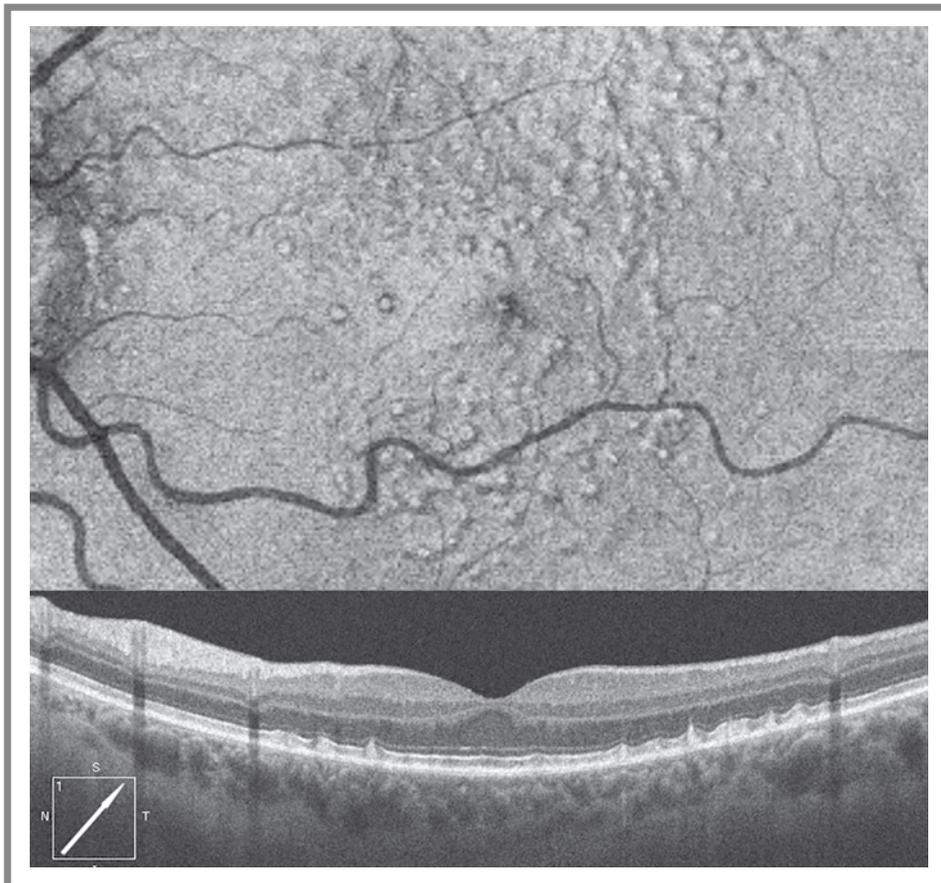


### Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

# n° 21



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

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

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

**PUISSANT.  
PRÉCIS.  
PROUVÉ.**



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



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

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



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



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



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



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

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

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

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

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

\* Photo non représentative de la taille réelle.

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

# Éditorial



**R. TADAYONI**

OphtalmoPôle Paris,  
AP-HP Université Paris 7,  
Sorbonne Paris Cité, PARIS.

La Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine a pour objectif de fournir une formation continue dans le domaine de la rétine pour les rétiniologues mais aussi tous les autres ophtalmologistes. En effet, étant donné la prévalence et parfois l'urgence des maladies rétinienne, il est difficile de prendre en charge des patients sur le plan ophtalmologique sans avoir des connaissances à jour sur la rétine. Le code couleur, utilisé dans la revue, permet d'ailleurs pour ceux qui n'auraient pas le temps de tout lire de s'y retrouver facilement. Ces mises à jour couvrent des domaines variés allant des progrès en cours, aux attitudes pratiques établies pour l'exercice. Ce numéro de la revue est un bon exemple de cette amplitude, en couvrant de l'intérêt du *Big data* à la pratique des injections intravitréennes bilatérales.

Les trous lamellaires sont souvent l'élément oublié des pathologies vitréomaculaires. Elles sont toutefois au centre d'une réflexion récente d'un groupe international pour clarifier le diagnostic, la nomenclature et leur prise en charge. En attendant les conclusions de notre groupe, **Valérie Mané-Tauty**, avec son esprit pragmatique et clair, nous expose les réponses à des questions très pratiques : quelle est le périmètre actuel de ce qui doit être désigné comme "trou lamellaire" ? Qui faut-il adresser pour discuter d'une prise en charge chirurgicale ? ... Vous saurez tout après la lecture de cet article à la pointe des connaissances actuelles.

Les rétinopathies radiques sont, pour leur prise en charge, une affaire de spécialistes mais tout le monde doit pouvoir évoquer le diagnostic et cela pas uniquement après un cancer oculaire traité. Ils font encore trop souvent l'objet d'erreurs et d'errements diagnostiques. Une mise à jour s'imposait. **Stéphanie Baillif** qui a souvent généreusement contribué à la revue, de manière didactique comme à son habitude, nous rappelle toutes les armes à notre disposition pour la prise en charge de cette complication tant redoutée.

Il est difficile aujourd'hui d'échapper à l'analyse des grandes séries, "*Big data*", lesquels, avec l'intelligence artificielle, sont "les sujets à la mode", à juste titre d'ailleurs. Le *Big data* en médecine n'en est qu'à ses débuts mais, avec la généralisation des dossiers informatisés et la possibilité de les analyser automatiquement, des perspectives, inimaginables encore il y a quelques années, semblent se dessiner. Mode passagère ou vrai progrès ? Qui pouvait être mieux placé que **Vincent Daïen**, qui a travaillé en Australie sur l'exemple le plus connu de ces grandes séries et qui en est revenu passionné, pour nous éclairer. Avec son coauteur **A. Muyl Cipollina**, ils démystifient pour nous le sujet en donnant des définitions claires d'un jargon que nous serons de plus en plus amenés à utiliser et nous exposent la portée de ces technologies.



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



# Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 21

<b>Éditorial</b> R. Tadayoni	<b>3</b>
<b>Trous lamellaires : vers de nouvelles définitions et attitudes ?</b> V. Mané-Tauty	<b>7</b>
<b>La rétinopathie radique : prévention et prise en charge en 2017</b> S. Baillif	<b>11</b>
<b>Le Big Data peut-il changer nos pratiques ?</b> V. Daien, A. Muyl Cipollina	<b>15</b>
<b>Injections intravitréennes bilatérales</b> A. Giocanti-Aurégan	<b>19</b>
<b>La nouvelle génération de liquides vitréorétiniens Bausch + Lomb : retour d'expérience</b> C. Marc	<b>23</b>

Photo de couverture : Les pseudodrusen réticulés sont situés en avant de l'épithélium pigmentaire, ce qui explique l'aspect un peu particulier sur cet OCT-en face. En bas de la figure, la coupe oblique d'OCT-B montre que certains pseudodrusen semblent traverser la zone ellipsoïde. Cirrus HD 5000, Carl Zeiss Meditec. Image du Dr Thomas Desmettre, Centre de rétine médicale, Marquette-Lez-Lille, Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris.

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

■ Article pour tous      ■ Article plus orienté rétinologues



# Trous lamellaires : vers de nouvelles définitions et attitudes ?

**RÉSUMÉ :** Si le diagnostic de trou lamellaire a été nettement facilité par l'avènement de l'OCT, sa définition reste non consensuelle. La confusion qu'il existe dans la littérature notamment entre trou lamellaire et pseudo trou peut expliquer des résultats postopératoires discordants et les questionnements qui persistent sur le bénéfice d'une prise en charge chirurgicale de ces lésions. Le trou lamellaire primaire ou idiopathique résulte de l'avulsion du toit d'un kyste fovéolaire secondaire à une traction vitréomaculaire lors d'une menace de trou maculaire avortée. L'OCT objective un amincissement irrégulier de la rétine externe et une dépression latérale au niveau des bords du trou réalisant une séparation entre la rétine interne et la rétine externe. Une prolifération épirétinienne peut y être associée dans près de 50 % des cas mais celle-ci ne possède pas de caractère contractile propre. Il ne doit pas être confondu avec un pseudo trou avec dissection lamellaire lié à la constriction d'une membrane épimaculaire. L'objectif de la chirurgie étant de relâcher les tractions, un bénéfice sera prévisible dans les cas de membrane épimaculaire avec pseudo trou, sans caractère péjoratif de la dissection lamellaire. Elle ne sera indiquée dans les trous lamellaires idiopathiques qu'en cas de membrane épimaculaire associée ou de prolifération épirétinienne majeure avec dégradation anatomique et/ou fonctionnelle documentée.

→ V. MANÉ-TAUTY

Service d'Ophtalmologie,  
Hôpital Lariboisière, PARIS.

**M**algré une littérature riche, le bénéfice d'une prise en charge chirurgicale des trous lamellaires reste débattu. La principale explication réside dans une définition non consensuelle du trou lamellaire entraînant des confusions sémantiques et l'inclusion d'entités différentes dans les études. Ces populations de patients non homogènes expliquent les résultats postopératoires contradictoires. Ainsi, avant d'envisager toute prise en charge, il est primordial de bien porter le diagnostic de trou lamellaire (TL).

## ■ Définition

Le terme de TL a été employé pour la première fois par Gass en 1976 pour décrire, en biomicroscopie, un defect des couches internes de la macula compliquant un œdème maculaire chronique postopératoire [1]. Il opposait le TL au trou maculaire de pleine épaisseur et au pseudo trou secondaire à la constriction d'une membrane épimaculaire en soulignant l'existence d'une perte de substance rétinienne partielle intéressant les couches internes de la rétine confirmée par l'examen histologique. Le TL ainsi décrit par Gass correspond au TL secondaire (*fig. 1*) qui se forme lors de l'ouverture d'un

kyste d'œdème maculaire chronique. Il a ensuite été différencié du TL primaire ou idiopathique qui résulte de l'avulsion du toit d'un kyste fovéolaire secondaire à une traction vitréomaculaire lors d'une menace de trou maculaire avortée (*fig. 1*)

## 1. Description OCT

L'avènement de la tomographie en cohérence optique (OCT) a été un réel atout pour affirmer le diagnostic de trou lamellaire. En effet, plusieurs études ont montré que l'examen du fond d'œil permettait d'affirmer le diagnostic de trou lamellaire dans seulement 28 à 37 % des cas en comparaison à l'OCT [2,3].

Les caractéristiques du TL communément admises sont [2,3] (**fig. 2**):

- un amincissement irrégulier du centre fovéolaire;
- une épaisseur périfovéolaire normale;
- des bords creusés horizontalement par des fentes scindant la rétine externe et la rétine interne (ces cavités sont souvent asymétriques et peuvent ne pas être visibles sur l'ensemble des coupes d'où la nécessité de réaliser éventuellement des coupes radiales);
- l'absence de trou maculaire de pleine épaisseur.

Un pseudo opercule au niveau de la hyaloïde postérieure peut être visualisé de manière inconstante en pré-fovéolaire lorsque le vitré est toujours adhérent à la papille.

L'OCT a également permis de confirmer le mécanisme de formation du trou

lamellaire primaire en imageant les différentes étapes de sa formation : traction vitréomaculaire, formation d'un kyste dans la rétine interne, avulsion du toit du kyste [4,5] (**fig. 3**).

## 2. Diagnostic différentiel

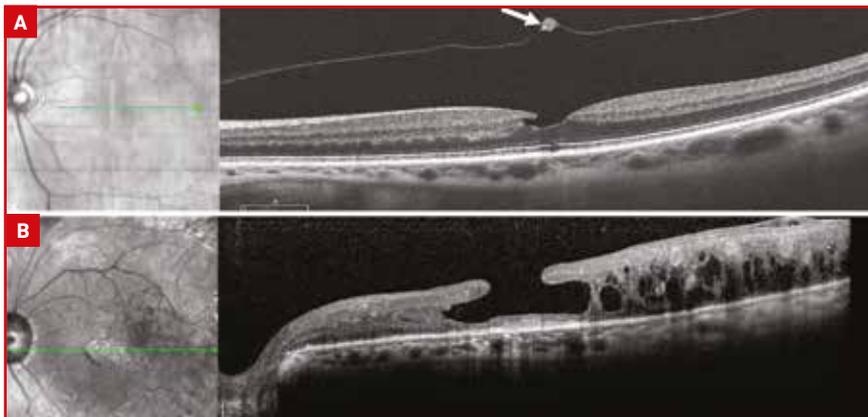
Dès ses débuts, l'OCT a permis un diagnostic différentiel aisé entre TL et trou maculaire de pleine épaisseur en mettant en évidence la persistance d'une partie de la rétine externe [6].

Par la suite, l'amélioration des images OCT a permis une analyse plus précise des structures rétinienne et la mise en évidence de certaines caractéristiques permettant de le différencier d'autres pathologies maculaires comme le pseudo trou.

En effet, en plus de la membrane épimaculaire qui est facilement identifiée en

OCT, le pseudo trou présente une épaisseur fovéolaire normale ou légèrement augmentée sans perte tissulaire, et une diminution de la largeur de la dépression fovéolaire avec un épaissement des contours fovéolaires [2].

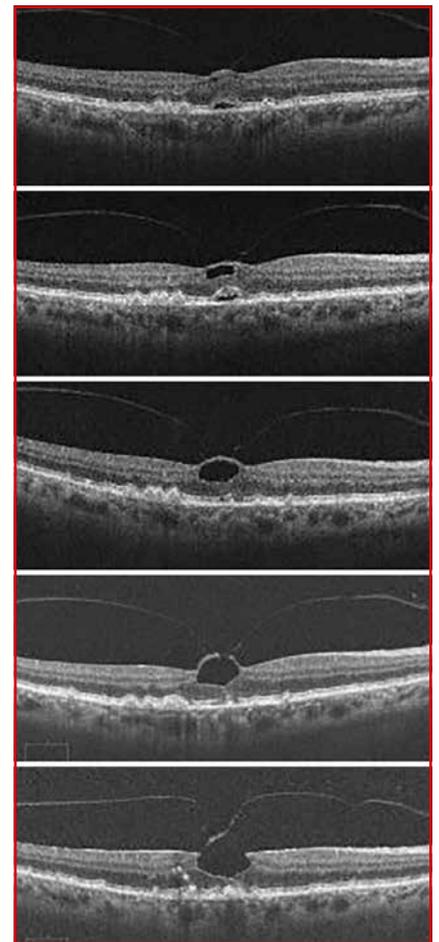
Néanmoins, la différence entre TL et pseudo trou est parfois subtile. En effet, une membrane épimaculaire se contractant non pas de manière centrifuge mais avec plusieurs épices excentrés peut être responsable d'une séparation des couches rétinienne (**fig. 4**). Ces cas de pseudo trous avec dissection lamellaire peuvent passer pour des trous lamellaires sur certaines coupes OCT mais leur physiopathologie et leur évolution favorable



**Fig. 1 :** Comparaison entre un trou lamellaire primaire et secondaire en OCT. **A :** trou lamellaire primaire ou idiopathique secondaire à un décollement postérieur du vitré avec avulsion d'une partie de la rétine interne bien visible sur la hyaloïde postérieure sous forme d'un opercule pré-rétinien (**flèche blanche**). **B :** trou lamellaire secondaire à un œdème maculaire chronique rompu dans un contexte d'OVCR ancienne.



**Fig. 2 :** OCT d'un trou maculaire primaire. On retrouve un amincissement irrégulier du centre fovéolaire, une séparation horizontale entre la rétine interne et la rétine externe et l'absence de trou maculaire de pleine épaisseur.



**Fig. 3 :** Genèse du trou lamellaire. Suivi OCT sur 3 ans montrant une traction vitréomaculaire, la formation d'un kyste dans la rétine interne puis l'avulsion du toit du kyste réalisant un trou lamellaire.

## POINTS FORTS

- Le trou lamellaire primaire ou idiopathique résulte de l'avulsion du toit d'un kyste fovéolaire secondaire à une traction vitréomaculaire lors d'une menace de trou maculaire avortée.
- Le trou lamellaire secondaire se forme lors de l'ouverture d'un kyste d'œdème maculaire.
- Il existe un bénéfice certain de la chirurgie en cas de membrane épimaculaire associée à un pseudo trou.
- Une chirurgie pourra être envisagée en cas de trou lamellaire primaire évolutif notamment s'il existe une prolifération épirétinienne notable associée potentiellement responsable d'une traction.

après chirurgie les rapprochent des pseudo trous [7]. Cette entité a récemment été décrite par Govetto *et al.* [8] comme un trou lamellaire tractionnel par opposition au trou lamellaire dégénératif, ce qui témoigne de l'absence de consensus sémantique et entretient la confusion.

Les TL sont fréquemment associés à une prolifération épimaculaire [9] (30-50 %) qui peut passer pour une membrane épimaculaire et orienter de manière erronée vers un diagnostic de pseudo trou. Cette prolifération est constituée de hyalocytes et fibroblastes n'ayant pas de pouvoir contractile contrairement aux membranes épimaculaires constituées de myofibroblastes [10]. Inversement, lorsque la membrane responsable du pseudo trou est fine et que les plis rétinienens ne sont pas évidents, le diagnostic de pseudo trou peut être écarté par erreur. L'utilisation de l'OCT en-face pourra être d'une aide précieuse dans ces cas en mettant en évidence ou non des plis rétinienens témoins du caractère contractile de la membrane (*fig. 4*).

### Évolution et prise en charge chirurgicale

Les TL sont généralement considérés comme stables au court du temps. Theodossiadis *et al.* [11] ont suivi

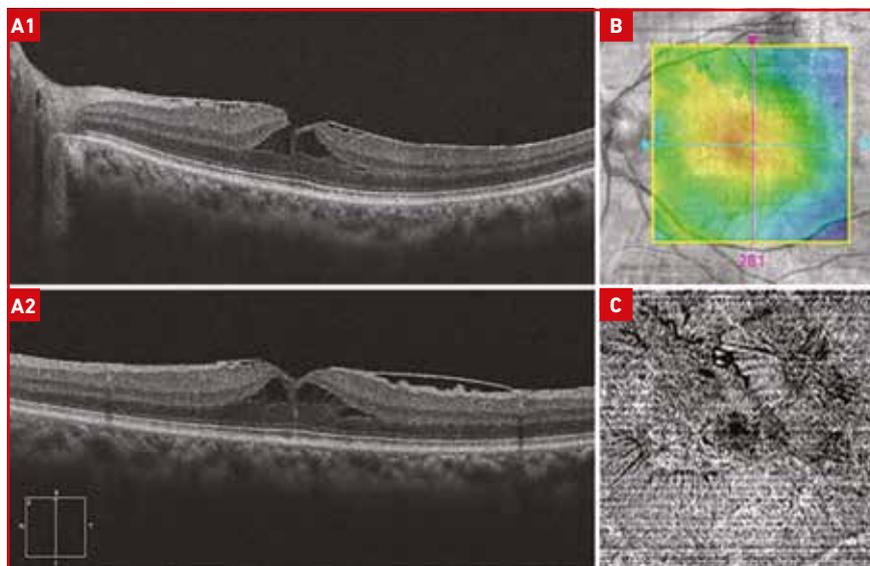
41 patients durant 37,1 mois et ont constaté une acuité visuelle stable dans 73 % des cas. Les patients qui présentaient une baisse de vision durant le suivi avaient tous une membrane épimaculaire associée avec une progression de l'atteinte maculaire. Ces résultats ne plaident pas en faveur d'une attitude trop agressive.

Le bénéfice du traitement chirurgical dans les TL reste aujourd'hui encore controversé.

Certaines études tendent à montrer qu'une chirurgie vitréorétinienne pourrait être bénéfique [12-19], tant sur le plan anatomique que fonctionnel, alors que d'autres ne rapportent aucun bénéfice de la chirurgie [3,20,21]. Il est important de souligner que dans les études rapportant de bons résultats, les patients présentaient des membranes épimaculaires associées dans une grande majorité des cas. Ces cas pourraient soit être des pseudo trous mal classés dont le pronostic fonctionnel est le même que les patients ayant une membrane épimaculaire [7], soit de réels trous lamellaires aggravés par la constriction d'une membrane. Dans tous les cas, la présence d'une composante tractionnelle incite à la chirurgie.

De même, la technique utilisée est non consensuelle : si l'ablation de toute membrane épimaculaire semble admise et légitime, le pelage de la membrane limitante interne et/ou la mise en place de gaz intraoculaire n'est pas systématique.

L'ablation de la prolifération prérétinienne est délicate en peropératoire et la nécessité de ce geste n'a pas été démontrée. Son influence sur les résul-



**Fig. 4 :** Pseudo trou avec dissection lamellaire. **A :** OCT en coupe horizontale (**A1**) et verticale (**A2**) montrant un aspect de pseudo trou avec dissection lamellaire secondaire à une membrane épimaculaire contractile. **B :** le mapping montre un épaississement maculaire. **C :** les plis rétinienens, témoins de la contraction de la membrane épimaculaire, sont bien visibles sur l'OCT-en face.

tats fonctionnels postopératoires est controversée [22,23].

## Conclusion

La conduite à tenir face à un trou lamellaire reste encore incertaine. Compte tenu de son caractère relativement stable au cours du temps, la surveillance active semble légitime. Une chirurgie pourra être proposée en cas de membrane épimaculaire associée responsable d'une traction pouvant aggraver le trou lamellaire. En cas de trou primaire évolutif avec baisse d'acuité visuelle documentée, une chirurgie pourra être discutée, la technique chirurgicale à employer n'étant pas clairement définie.

Un consensus sur la définition du trou lamellaire est primordial et c'est l'objectif d'un groupe de travail récent. Cela permettra la réalisation d'études plus homogènes afin de déterminer l'apport de la chirurgie dans cette pathologie et de préciser les techniques opératoires bénéfiques.

## BIBLIOGRAPHIE

- GASS JD. Lamellar macular hole: a complication of cystoid macular edema after cataract extraction. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*, 1976;94:793-800.
- HAOUCHINE B, MASSIN P, TADAYONI R *et al.* Diagnosis of macular pseudoholes and lamellar macular holes by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 2004;138:732-739.
- WITKIN AJ, KO TH, FUJIMOTO JG *et al.* Redefining lamellar holes and the vitreomacular interface: an ultrahigh-resolution optical coherence tomography study. *Ophthalmology*, 2006;113:388-397.
- TAKAHASHI H, KISHI S. Tomographic features of a lamellar macular hole formation and a lamellar hole that progressed to a full-thickness macular hole. *Am J Ophthalmol*, 2000;130:677-679.
- HAOUCHINE B, MASSIN P, GAUDRIC A. Foveal pseudocyst as the first step in macular hole formation: a prospective study by optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 2001;108:15-22.
- PULIAFITO CA, HEE MR, LIN CP *et al.* Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 1995;102:2172-229.
- GAUDRIC A, ALOULOU Y, TADAYONI R *et al.* Macular Pseudoholes With Lamellar Cleavage of Their Edge Remain Pseudoholes. *Am J Ophthalmol*, 2013;155:733-742.e4.
- GOVETTO A, DACQUAY Y, FARAJZADEH M *et al.* Lamellar Macular Hole: Two Distinct Clinical Entities? *Am J Ophthalmol*, 2016;164:99-109.
- PANG CE, SPAIDE RF, FREUND KB. Epiretinal proliferation seen in association with lamellar macular holes: a distinct clinical entity. *Retina*, 2014;34:1513-1523.
- COMPERA D, ENTCHEV E, HARITOGLOU C *et al.* Lamellar Hole-Associated Epiretinal Proliferation in Comparison to Epiretinal Membranes of Macular Pseudoholes. *Am J Ophthalmol*, 2015;160:373-384.
- THEODOSSIADES PG, GRIGOROPOULOS VG, EMFIETZOGLU I *et al.* Evolution of lamellar macular hole studied by optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009;247:13-20.
- HIRAKAWA M, UEMURA A, NAKANO T *et al.* Pars plana vitrectomy with gas tamponade for lamellar macular holes. *Am J Ophthalmol*, 2005;140:1154-1155.
- KOKAME GT, TOKUHARA KG. Surgical management of inner lamellar macular hole. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*, 2007;38:61-63.
- GARRETSON BR, POLLACK JS, RUBY AJ *et al.* Vitrectomy for a symptomatic lamellar macular hole. *Ophthalmology*, 2008;115:884-886.e1.
- ANDROUDI S, STANGOS A, BRAZITIKOS PD. Lamellar macular holes: tomographic features and surgical outcome. *Am J Ophthalmol*, 2009;148:420-426.
- MICHALEWSKA Z, MICHALEWSKI J, ODRUBINA D *et al.* Surgical treatment of lamellar macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von*, 2010;248:1395-1400.
- FIGUEROA MS, NOVAL S, CONTRERAS I. Macular structure on optical coherence tomography after lamellar macular hole surgery and its correlation with visual outcome. *Can J Ophthalmol*, 2011;46:491-497.
- LEE SJ, JANG SY, MOON D *et al.* Long-term surgical outcomes after vitrectomy for symptomatic lamellar macular holes. *Retina*, 2012;32:1743-1748.
- SUN J-P, CHEN S-N, CHUANG C-C *et al.* Surgical treatment of lamellar macular hole secondary to epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:2681-2688.
- WITKIN AJ, CASTRO LC, REICHEL *et al.* Anatomic and visual outcomes of vitrectomy for lamellar macular holes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*, 2010;41:418-424.
- KUMAR K, CHANDNANI N, RAJ P *et al.* Clinical outcomes of double membrane peeling with or without simultaneous phacoemulsification/gas tamponade for vitreoretinal-interface-associated (VRI) disorders. *Int Ophthalmol*, 2016;36:547-556.
- LAI T-T, CHEN S-N, YANG C-M. Epiretinal proliferation in lamellar macular holes and full-thickness macular holes: clinical and surgical findings. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016;254:629-638.
- KO J, KIM GA, LEE SC *et al.* Surgical outcomes of lamellar macular holes with and without lamellar hole-associated epiretinal proliferation. *Acta Ophthalmol*, 2017;95:e221-226.



**V. MANÉ-TAUTY**  
Service d'Ophtalmologie,  
Hôpital Lariboisière, PARIS.

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

# La rétinopathie radique : prévention et prise en charge en 2017

**RÉSUMÉ :** Les complications radiques oculaires ne surviennent pas uniquement après traitement radiothérapique des tumeurs oculaires ou orbitaires. Elles compliquent toute radiothérapie céphalique (ORL, cérébrale, maxillo-faciale) comprenant l'œil dans son champ d'irradiation.

La rétinopathie et la maculopathie radiques sont prévisibles avec un effet dose-dépendant. Le traitement par photocoagulation laser des zones de rétine périphérique ischémique est essentiel. Pour la maculopathie radique, la stratégie est plus vaste, associant anti-VEGF ou corticoïdes intravitréens.

## → S. BAILLIF

Centre Hospitalier Universitaire de Nice,  
Hôpital Pasteur 2, NICE.

Les complications radiques surviennent dès lors qu'un organe est exposé à des radiations, que cela soit après radiothérapie externe, brachythérapie (plaques ionisantes), protonthérapie ou radiothérapie par Gamma Knife. Au niveau oculaire, les complications radiques sont consécutives à un traitement radiothérapique d'une tumeur intraoculaire comme le mélanome uvéal ou les métastases choroïdiennes, ou à un traitement d'une tumeur céphalique, naso-pharyngée, orbitaire ou nasale pour lesquelles l'œil se situe dans le champ d'irradiation. Cet article présente de façon synthétique la prise en charge et les possibilités de prévention de la rétinopathie et de la maculopathie radiques [1].

## ■ Rétinopathie radique

La rétinopathie radique est considérée comme une micro-angiopathie occlusive progressive. Elle survient en moyenne

deux ans après le traitement par radiothérapie. Son incidence est variable selon les études et oscille entre 10 à 63 % des cas, en fonction de la localisation de la lésion ou du type de radiothérapie par exemple.

Cliniquement, les lésions de rétinopathie radique ont souvent été comparées à celles de la rétinopathie diabétique. Ainsi, elle se manifeste sous la forme de dilatations capillaires, de micro-anévrismes et télangiectasies, d'hémorragies rétinienne, d'exsudats durs, par un œdème intrarétinien et sous-rétinien. Les zones de non perfusion capillaire s'élargissent avec le temps et s'associent à des infarctus de la couche de fibres optiques visibles sous la forme de nodules cotonneux. La rétinopathie radique devient proliférante quand une néovascularisation pré-rétinienne ou prépapillaire apparaît. L'angiographie à la fluorescéine est importante car utilisée afin de déterminer avec précision l'étendue des zones de non perfusion capillaire rétinienne. Le but du traitement de la rétinopathie radique est d'éviter l'évolution vers la néovascularisation se compliquant alors par des hémorragies intravitréennes, un glaucome néovasculaire ou des décol-

lements de rétine tractionnels. Ces complications sont responsables de baisse d'acuité visuelle mais surtout empêchent un contrôle optimal de la tumeur intraoculaire. À ce jour, le traitement de la rétinopathie radique n'est pas standardisé mais les conduites à tenir restent malgré tout claires [2]. Le traitement de la rétinopathie radique repose sur la photocoagulation laser des zones d'ischémie rétinienne. Les protocoles sont variables suivant les équipes mais, en général, il convient de traiter systématiquement la surface tumorale, et une couronne péritumorale de 2-3 mm, classiquement ischémique après radiothérapie. Si nécessaire, et selon les anomalies découvertes en angiographie, la photocoagulation laser est étendue aux zones de micro angiopathie, de non perfusion capillaire et de néovascularisation rétinienne. De façon pratique, le laser est réalisé en utilisant des *spots* de 200 µm, d'une durée et d'une puissance adaptées permettant l'obtention d'un blanchiment rétinien. La photocoagulation laser peut être réalisée en laser conventionnel ou laser multi-*spots* dès lors que la surface rétinienne traitée efficacement est la même.

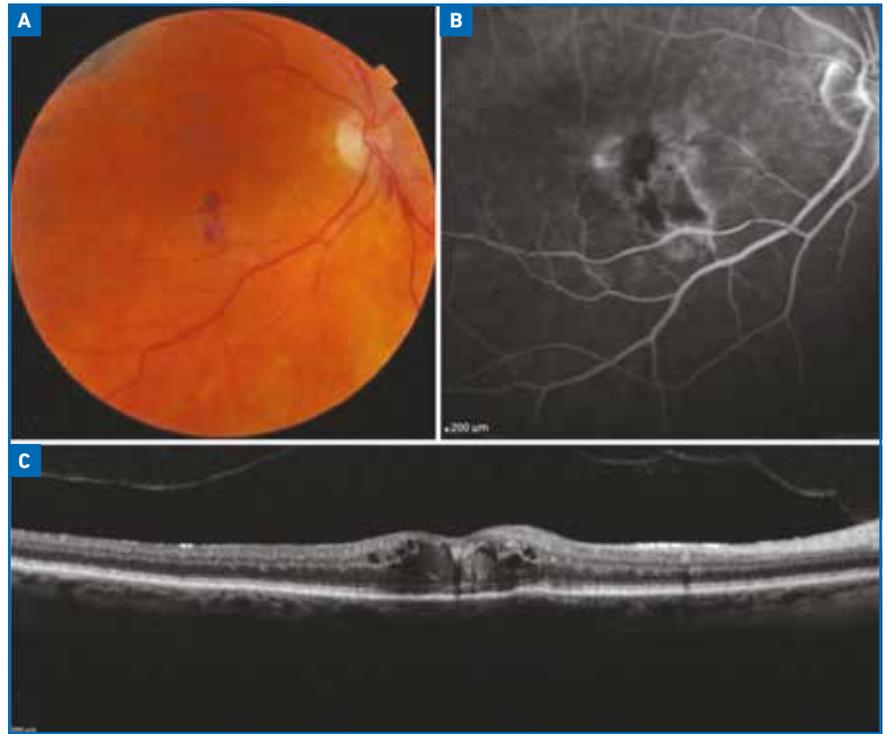
Certaines équipes réalisent une photocoagulation laser préventive de zones rétinienne périphériques non encore ischémiques ou présentant des signes de microangiopathie [3]. Cette attitude ne dispose pas encore d'un recul suffisant pour justifier de son application systématique.

Les injections intravitréennes d'anti-VEGF sont aussi utiles dans la rétinopathie radique. Leur effet est suspensif et limité dans le temps. Il s'agit d'un traitement additif réalisé en association avec la photocoagulation laser. Elles sont réalisées en cas de néovascularisation irienne, d'hémorragie intravitréenne ou de glaucome néovasculaire.

### ■ Maculopathie radique

La maculopathie radique est l'expression maculaire de la rétinopathie radique: elle se définit par la présence de lésions de rétinopathie radique localisées à moins de 3 mm de la fovéola. Elle est diagnostiquée cliniquement en moyenne 19 mois après radiothérapie mais sa survenue peut être plus précoce. Son incidence, estimée entre 18 et 70 % selon les études et les populations concernées, dépend de la dose de radiation ionisante reçue par la fovéa, de la distance entre la tumeur et le nerf optique ou la macula [4].

Cliniquement, la maculopathie radique se caractérise par la présence d'hémorragies intrarétiniennes, de nodules cotonneux, de microanévrismes et télangiectasies, de zones de non perfusions capillaires, d'exsudats lipidiques (fig. 1). L'œdème maculaire est considéré comme le signe le plus précoce et le plus fréquent de la maculopathie radique. L'angiographie à la fluorescéine est utilisée afin de définir la perfusion maculaire, classant ainsi la maculopathie radique en maculopathie ischémique ou non ischémique. La tomographie à cohérence optique met en évidence l'importance de l'œdème ainsi que ses caractéristiques mais est surtout utile dans l'examen de la



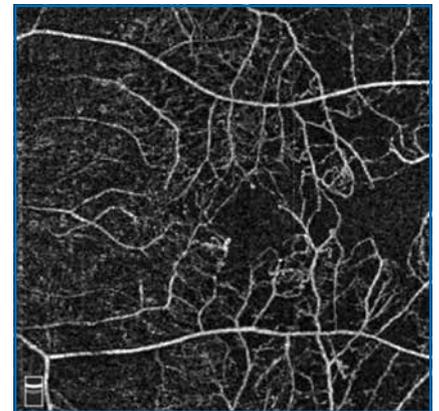
**Fig. 1 :** Patient de 68 ans présentant un mélanome choroïdien temporal supérieur droit traité par protonthérapie en 2009. En juillet 2011, il présente une occlusion veineuse maculaire inférieure ischémique avec des hémorragies rétinienne superficielles au fond d'oeil (A). En angiographie à la fluorescéine (B), des diffusions ainsi que des zones de non perfusion capillaire sont notées. La tomographie à cohérence optique (C) objective la présence d'un œdème maculaire cystoïde.

rétine externe, la présence d'une atrophie de la couche des photorécepteurs, des interruptions de la membrane limitante externe ou de la ligne ellipsoïde étant des facteurs de mauvais pronostic fonctionnel. L'OCT-A est aussi utilisée afin d'observer les signes précoces de maculopathie radique: la densité des capillaires périfovéolaires diminuent dans les plexi superficiels et profonds, la zone avasculaire centrale s'accroît et les anomalies vasculaires (télangiectasies, anévrysmes) deviennent observables (fig. 2).

Le traitement de la maculopathie radique n'est pas standardisé. Trois options thérapeutiques prédominent: la photocoagulation laser focale, les injections intravitréennes d'anti-VEGF ou de corticostéroïdes [2].

La photocoagulation focale reste d'actualité pour des lésions diffusantes focales situées à plus de 1 000 microns

de la fovéa. Dans la plupart des cas, des spots de 50 à 100 microns sont appliqués directement sur les anévrysmes diffusants pour obtenir leur blanchiment. Les zones de rétinopathie

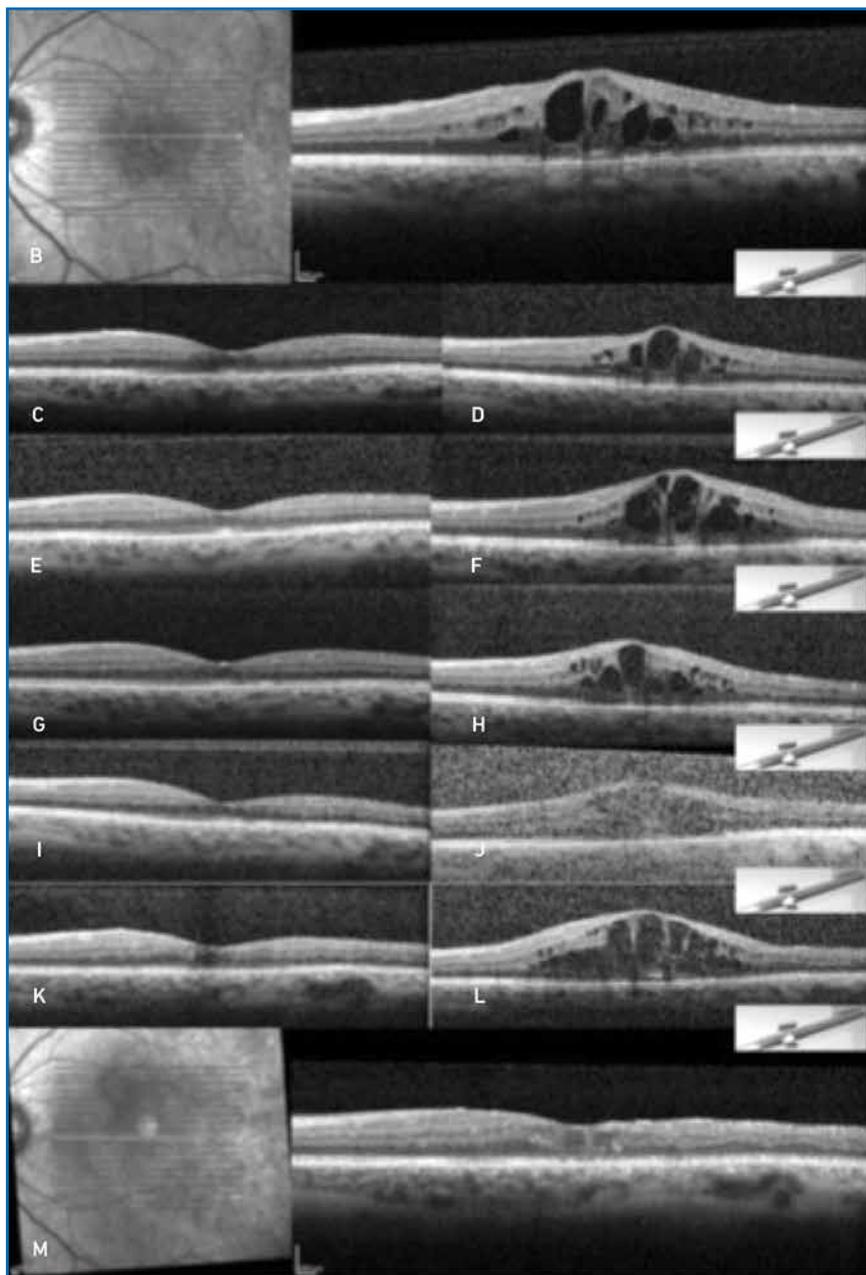


**Fig. 2 :** OCT-A d'un patient présentant une maculopathie radique post protonthérapie. La zone avasculaire centrale est élargie et irrégulière et de nombreuses zones de non perfusion sont visibles au sein de plexus superficiel.

radique ischémique périphérique sont aussi à traiter par photocoagulation car elles peuvent pérenniser ou aggraver l'œdème maculaire. À ce titre, certaines équipes proposent une photocoagulation laser périphérique systématique de la surface du mélanome et d'une couronne péri-lésionnelle de 2-3 mm afin de diminuer les risques de développement de maculopathie radique. L'hypothèse est de couper court à toute synthèse de VEGF et d'autres médiateurs inflammatoires par une rétine hypoxique à l'origine du développement d'un œdème maculaire.

Les anti-VEGF intravitréens donnent des résultats inconstants suivant les séries, au prix de nombreuses injections nécessaires pour maintenir l'effet anatomique ou fonctionnel (réinjection nécessaire toutes les 4 à 8 semaines en moyenne) [5]. Des injections intravitréennes de corticostéroïdes (implant de dexaméthasone) sont aussi réalisées (**fig. 3**) [6]. La réponse anatomique et fonctionnelle est présente dès le premier mois et peut être excellente en cas d'œdème maculaire radique récent. L'efficacité du produit s'estompe avec le temps nécessitant une réinjection au bout de 4 à 5 mois. Les injections itératives de dexaméthasone ont en général un effet similaire à celui obtenu au cours de la première injection. Leur répétition accélère cependant la survenue d'une cataracte (au bout de la troisième/quatrième injection dans notre expérience).

Une seule publication a comparé les deux thérapeutiques : de manière rétrospective, 8 patients traités par ranibizumab et 8 par implant de dexaméthasone suite à un œdème maculaire post radique (plaque de ruthénium 106) ont été étudiés. Les résultats en termes d'acuité visuelle et de réponse anatomique (épaisseur rétinienne centrale) furent équivalents dans les deux groupes. Le seul élément différenciant fut le nombre moyen d'injections à 2 ans : 6,0 injections dans le groupe ranibizumab *versus* 2,4 injections dans le groupe dexaméthasone [7].



**Fig. 3 :** Patient de 42 ans présentant un mélanome temporal gauche traité par protonthérapie en novembre 2013. Le patient présente un œdème maculaire radique en juillet 2014 (B). Il est traité par injections intravitréennes répétées d'implant de dexaméthasone (6 injections effectuées en septembre 2014, février 2015, mai 2015, septembre 2015, février 2016, et mai 2016). Un mois après chaque injection, l'œdème maculaire est complètement résolutif (C, E, G, I, K, M) et l'acuité visuelle remonte à 70 lettres ETRS.

Un effort est réalisé vers des stratégies de prévention de la maculopathie radique. Une augmentation du fractionnement des doses de protonthérapie a été proposée afin de diminuer les effets secondaires tout en gardant un contrôle tumoral *optimum*.

En dehors de la photocoagulation laser préventive de la surface tumorale et de la zone périlésionnelle, certains auteurs proposent de réaliser un traitement péri-oculaire préventif par corticostéroïde (40 mg de triamcinolone en sous

## POINTS FORTS

- La photocoagulation des zones d'ischémie rétinienne, identifiées cliniquement et en angiographie à la fluorescéine, est le traitement clef de la rétinopathie radique.
- Les injections intravitréennes d'anti-VEGF sont surtout indiquées en cas de rétinopathie radique proliférante, d'hémorragie intravitréenne, de rubéose irienne ou de glaucome néovasculaire.
- Le traitement de la maculopathie radique repose sur la photocoagulation laser des anomalies focales extrafovéolaires, et les injections intravitréennes d'anti-VEGF ou de dexaméthasone.
- Les injections intravitréennes d'anti-VEGF ne doivent pas être réalisées sur une lésion tumorale non traitée.

ténonien) afin de diminuer l'inflammation induite par la radiothérapie. Les résultats sont intéressants avec un taux d'œdème maculaire de 36 % dans le groupe traité *versus* 58 % dans le groupe non traité [8].

D'autres équipes, réalisent des injections itératives préventives d'anti-VEGF. Shah *et al.* proposent ainsi de réaliser des injections intravitréennes préventives de bevacizumab 1,25 mg : celles-ci sont débutées lors de l'ablation de la plaque de brachythérapie puis poursuivies tous les 4 mois pendant 2 ans soit un total de 7 injections [9]. Dans cette série, 292 patients ont été traités préventivement et comparés à 126 patients non traités par anti-VEGF. À deux ans, les auteurs observent un taux cumulatif d'œdème maculaire tomographique de 26 % dans le groupe traité *versus* 40 % dans le groupe surveillé ( $p = 0,004$ ), et un taux d'œdème maculaire clinique de 16 % *versus* 31 % respectivement ( $p = 0,001$ ) [9].

### Conclusion

La rétinopathie radique survient dès lors que les structures visuelles se trouvent au sein d'un champ d'irradiation. Sa prise en charge est souvent décevante car l'évolution vers l'aggravation est parfois inexorable et l'effet des traitements limité dans le temps. Actuellement, les efforts se portent sur la prévention avec la protection des structures oculaires nobles, le fractionnement des doses, l'utilisation de photocoagulation laser ou d'injections intravitréennes à but préventif. Le futur nous permettra de juger de l'efficacité de ces nouvelles stratégies.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Rapport Annuel des Sociétés d'Ophtalmologie de France, BSOF 2016, Gestion des tumeurs intraoculaires, S Baillif, JP Caujolle, C Maschi. Groupe ciel éditions, Paris, France
2. REISCHTEIN D. Current treatments and preventing strategies for radiation retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015;26:157-166.
3. GIULIARI GP, SADAKA A, HINKLE D *et al.* Current treatments for radiation retinopathy. *Acta Oncologica*, 2011;50:6-13.
4. BENSOUSSAN E, THARIAT J, MASCHI C *et al.* Outcomes after proton beam therapy for large choroidal melanomas in 492 patients. *Ophthalmology*, 2016;165:78-87.
5. FINGER PT, CHIN KJ, SEMENOVA EA. Intravitreal anti-VEGF therapy for macular radiation retinopathy: a 10-year study. *Eur J Ophthalmol*, 2016;26:60-66.
6. BAILLIF S, MASCHI C, GASTAUD P *et al.* Intravitreal dexamethasone 0.7-mg implant for radiation macular edema after protonbeam therapy for choroidal melanoma. *Retina*, 2013;33:1784-1790.
7. RUSSO A, REIBALDI M, AVITABILE T *et al.* Dexamethasone intravitreal implant vs ranibizumab in the treatment of macular edema secondary to brachytherapy for choroidal melanoma. *Retina*, 2017.
8. HORGAN N, SHIELDS CL, MASHAYEKHI A *et al.* Periocular triamcinolone for prevention of macular edema after plaque radiotherapy of uveal melanoma: a randomized controlled trial. *Ophthalmology*, 2009;116:1383-1390.
9. SHAH SU, SHIELDS CL, BIANCOTTO CG *et al.* Intravitreal bevacizumab at 4-Month intervals for prevention of macular edema after plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Ophthalmology*, 2014;121:269-275.



**S. BAILLIF**

Centre Hospitalier  
Universitaire de Nice,  
Hôpital Pasteur 2, NICE.

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

# Le Big Data peut-il changer nos pratiques ?

**RÉSUMÉ :** L'Agence européenne du médicament a défini les Big Data par 3 "V" : Volume, Vitesse et Variété. Ces grosses bases de données permettent d'avoir des données en vie réelle sur la prise en charge des patients. Elles sont particulièrement adaptées à l'étude des événements indésirables et en pharmaco-épidémiologie. Le *Deep Learning* est un ensemble de méthodes d'apprentissage automatique tentant de modéliser avec un haut niveau d'abstraction des données grâce à des réseaux neuronaux informatiques. Cet article détaille les sources de Big Data, les avantages et inconvénients de ces études et les applications en ophtalmologie.

→ V. DAIEN<sup>1,2,3</sup>, A. MUYL CIPOLLINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service d'Ophtalmologie, Hôpital Gui De Chauliac, MONTPELLIER,

<sup>2</sup> INSERM, Univ Montpellier, Epidemiological and Clinical Research,

<sup>3</sup> The Save Sight Institute, Sydney Medical School, The University of Sydney, SYDNEY.

Le nombre de données stockées ne cesse d'augmenter avec le développement de l'informatique et son utilisation au quotidien dans notre vie professionnelle et personnelle. Depuis l'invention du stockage informatique jusqu'en 2003, le volume total de données stockées dans le monde était de 5 Exaoctets (5 milliards de Gigabytes). En 2013, 5 Exaoctets étaient produits en 10 minutes. On estime qu'en 2020, 40 Zettaoctets (1 Zettaoctet = 1 024 Exaoctets) de données auront été produits et stockés [1]. C'est de ce volume de données toujours plus important qu'est né ce qu'on appelle le Big Data : un ensemble de données devenu si volumineux qu'il dépasse l'intuition et les capacités humaines d'analyse et même celles des outils informatiques classiques de gestion de base de données ou de l'information. Mais en quoi ces immenses recueils

de données, si abstraits, peuvent-ils modifier notre pratique clinique au quotidien ?

## ■ Le Big Data

### 1. Définition du Big Data

L'Agence européenne du médicament a défini les Big Data par 3 "V" : Volume, Vitesse d'accumulation de données, Variété soit sur un grand nombre d'individus soit beaucoup de données sur une même personne (génétiques, démographiques, cliniques...) [2]. La production de ces données variées est d'ailleurs si rapide que leur stockage de façon organisée est souvent complexe. Les Big Data sont souvent qualifiées de données non structurées. À ces 3 "V" se rajoute un quatrième : Véracité, c'est le principal challenge des analyses de Big Data. La qualité des données est souvent moindre que dans les études cliniques. Les analyses statistiques doivent être adaptées et l'interprétation des données précautionneuse pour permettre d'obtenir un cinquième "V" et donner de la Valeur à ces données pour nos pratiques médicales.

### 2. Les sources de Big Data

Les sources de Big Data sont nombreuses dans le domaine de la santé. Elles peuvent provenir de l'administration, de systèmes de facturation, de registres cliniques, du dossier médical électronique ou d'applications smartphones.

#### >>> Les données administratives d'assurances médicales

Elles permettent de connaître les caractéristiques de la population étudiée (âge, sexe, etc.), le diagnostic principal *via* la codification et parfois les pathologies associées et facteurs de risque. Les bases de données administratives ne sont généralement pas conçues pour être analysées mais sont des bases de facturation. En France, les bases de données de l'Assurance maladie sont collectées depuis 2003 dans un vaste espace numérique : le Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIR-AM) [3]. La résultante en est une des plus grandes bases médico-administratives au monde, couvrant 65 millions de per-

sonnes. Afin de faciliter l'étude de cohortes de patients atteints de maladies fréquentes, un échantillon au 1/97<sup>e</sup> des assurés à l'Assurance maladie a été constitué depuis 2005 : l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) [3]. Ces bases de données contiennent des données démographiques, les données de remboursements des prestations ambulatoires (dont les délivrances de médicaments), les données médicales des régimes de l'Assurance maladie (affections de longue durée, maladies professionnelles, arrêts de travail...) et les données hospitalières issues du programme de médicalisation des systèmes d'information. Toutes ces données sont individuelles, prospectivement recueillies, anonymisées et chaînables. Tout cela fait du SNIR-AM une source de données très intéressante pour la recherche épidémiologique, pharmaco-épidémiologique et en économie de la santé, particulièrement pour les maladies rares. L'EGB est particulièrement utile à l'étude des maladies plus fréquentes et sur le long terme.

#### >>> Les registres cliniques

Ils sont conçus pour collecter des données détaillées et précises sur la clinique du patient. Ils sont souvent orientés sur une population définie, ayant par exemple bénéficié d'une chirurgie de la cataracte [4], d'une greffe de cornée transfixiante [5], ou des résultats en vraie vie des anti-VEGF dans la DMLA [6]. La participation à ces registres peut être encouragée financièrement comme pour le registre IRIS (*Intelligent Research in Sight*) mis en place par l'*American Academy of Ophthalmology* aux États-Unis [7].

#### >>> Le dossier médical électronique

Certains dossiers électroniques ont été conçus pour permettre une exploitation scientifique. Le meilleur exemple est celui de Medisoft principalement utilisé au Royaume-Uni et qui a déjà conduit à de multiples publications [8].

#### >>> Le "Data Linkage"

C'est la possibilité de croiser des bases de données pour augmenter le nombre d'informations connues. Un exemple est celui publié par Ng *et al.* Ces derniers ont identifié des patients âgés de 40 ans et plus qui ont reçu des injections intravitréennes d'anti-VEGF pour la DMLA néovasculaire de 2008 à 2011 au *Singapore National Eye Center*. Ils ont utilisé une base de données nationale de couplage pour identifier les patients ayant développé un infarctus du myocarde ou un AVC après la première injection [9].

#### 3. Quelques exemples en ophtalmologie

Les études utilisant le Big Data en ophtalmologie sont nombreuses.

#### >>> Glaucome

Dès 1997, des chercheurs taiwanais ont eu l'idée d'utiliser des données de l'Assurance maladie de 503 687 personnes pour étudier l'impact de la chirurgie de la cataracte sur l'incidence du glaucome aigu à angle fermé. Ils ont observé une corrélation inverse entre chirurgie de cataracte et risque de glaucome par fermeture de l'angle [10].

#### >>> Cataracte

Les complications rares comme l'endophtalmie après chirurgie de la cataracte sont particulièrement intéressantes à étudier en Big Data. En 2016, une étude française a montré que l'incidence des endophtalmies aiguës après chirurgie de la cataracte avait fortement diminué avec l'augmentation de l'utilisation de céfuroxime intracamerulaire en fin de chirurgie entre 2005 et 2014. En 2005, l'incidence des endophtalmies était de 0,145 % et chuta à 0,053 en 2014 [11]. Une autre étude publiée en 2016 sur plus de 2 millions de patients a étudié le bénéfice d'une injection d'antibiotiques en fin de chirurgie de cataracte. Le risque d'endophtalmie postopératoire était diminué sans augmentation de l'incidence de l'œdème maculaire cystoïde traité [12].

#### >>> Rétine

Une publication récente du groupe de travail britannique a étudié à partir d'une extraction de dossier médical électronique l'efficacité de l'aflibercept à intervalle fixe ou en *treat and extend* et le traitement par ranibizumab administré *pro re nata* pour la DMLA néovasculaire. Ils ont évalué les résultats à un an sur 1 884 yeux (942 dans chaque cohorte) avec des groupes appariés sur l'âge, le sexe, l'acuité visuelle initiale et l'année du début du traitement. Au cours de la première année, les patients sous ranibizumab *traités pro re nata* ont gagné 1,6 lettres LogMAR, tandis que les patients traités à intervalle fixe ou en *treat and extend* avec l'aflibercept ont gagné 6,1 lettres (IC à 95 % : 5,1 à 7,1) [13].

#### 4. Avantages et limites des études de Big Data

Les études de Big Data ne peuvent être qu'observationnelles. Bien loin donc du *gold standard* actuel que sont les essais cliniques contrôlés randomisés. Cependant, la population étudiée par ces essais cliniques contrôlés randomisés ne représente pas toujours la population générale : ce sont des patients "idéaux" recrutés afin de démontrer l'hypothèse principale de l'étude dans un protocole de traitement "idéal". La FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis est actuellement en cours de rédaction de recommandations visant à intégrer des données de vraie vie pour la soumission réglementaire des médicaments. Elle dispose de nombreuses sources de Big Data.

Les analyses de Big Data permettent d'avoir une évaluation en "vraie vie" avec une population non sélectionnée et un protocole de traitement réel avec ses défauts : inobservance, retard de surveillance, etc. La taille de l'échantillon de population autorise une extrapolation à la population générale en limitant les biais de sélection et de non représentativité. Elle permet aussi l'étude de phénomènes rares.

## POINTS FORTS

- Les Big Data constituent une source d'informations en ophtalmologie qu'il convient d'interpréter prudemment.
- Ces grosses bases de données permettent d'obtenir des données en vie réelle sur la prise en charge des patients. Elles sont particulièrement adaptées à l'étude des événements indésirables.
- Le *Deep Learning* est un ensemble de méthodes d'apprentissage automatique tentant de modéliser avec un haut niveau d'abstraction des données grâce à des réseaux neuronaux : des successions d'algorithmes informatiques s'inspirant du fonctionnement du cerveau humain. Les applications en ophtalmologie concernent la lecture automatisée d'imagerie rétinienne (dépistage de la rétinopathie diabétique) ou OCT (interprétation de l'activité de la maladie dans la DMLA).

Un grand nombre de sujets ne garantit pas forcément une représentativité de la population générale. Il est crucial de bien connaître la base de données étudiée. En effet, une étude à partir de la population de *Medicare* (système d'Assurance santé fédérale aux États-Unis) ne concernerait que les Américains de plus de 65 ans ayant cotisé au moins 10 ans ou atteints de pathologie chronique et sévère.

Les études de Big Data sont rapides (quelques semaines pour plusieurs centaines de milliers de patients) et peu coûteuses car le recueil de données est déjà fait. Elles ne nécessitent pas de consentement ou d'avis d'un comité d'éthique car les données sont généralement anonymes.

L'inconvénient des données administratives est qu'elles ne sont pas recueillies dans un but de recherche. Leur précision dépend de la codification, souvent basée sur l'ICD (*International Codification of Diseases*) qui ne tient pas compte de la sévérité de la pathologie. Les données non codées ne peuvent pas être étudiées et peuvent être à l'origine d'un biais. Les diagnostics secondaires et pathologies associées peuvent ne pas être saisis.

### ■ Le *Deep Learning*

Avec le développement de bases de données géantes et non structurées, il a fallu trouver une méthode d'extraction, de tri et d'analyse qui permette d'assurer le traitement d'autant d'informations aussi rapidement. C'est ainsi qu'est né le "*Deep Learning*" (ou apprentissage profond) qui est un ensemble de méthodes d'apprentissage automatique tentant de modéliser avec un haut niveau d'abstraction des données grâce à des réseaux neuronaux : des successions d'algorithmes informatiques s'inspirant du fonctionnement du cerveau humain. C'est donc une intelligence artificielle qui permet aux programmes informatiques de ne pas dépendre du codage humain mais d'évoluer de manière autonome, par essais ou erreurs.

Dans notre vie courante, c'est l'apparition des algorithmes de *Deep Learning* qui ont permis le développement de solutions portables d'analyse du signal sonore ou visuel, notamment de la reconnaissance faciale, de la reconnaissance vocale, de la vision par ordinateur, et du traitement automatisé du langage. Les 4 principaux investisseurs dans le développement de ces techniques sont Google, Amazon, Facebook et Apple (Groupe GAFA).

Dans les analyses de Big Data, le *Deep Learning* a permis d'automatiser de nombreuses tâches : l'extraction de données tout en identifiant les données aberrantes et/ou redondantes, la connexion entre plusieurs bases de données (*Data Linkage*) et l'analyse de texte, de données numériques mais aussi d'images.

Il est alors possible d'utiliser le *Deep Learning* pour automatiser le tri d'images issues d'une importante base de données par auto apprentissage. L'algorithme est alors confronté à une base de données d'exemples de l'image à identifier et apprend par essai ou erreur, en repérant des éléments clefs lui permettant d'effectuer le tri.

C'est ainsi que plusieurs études ont montré l'efficacité d'un algorithme de *Deep Learning* dans la détection des rétinopathies diabétiques sur rétinophotographie. Dans l'une des plus pertinentes d'entre elles, l'analyse automatique devait classer les clichés en 2 groupes : sain et rétinopathie diabétique. Après apprentissage en utilisant un panel de 128 175 rétinophotographies, le logiciel était testé sur d'autres clichés (10 000) et comparé à un panel d'ophtalmologistes expérimentés. L'analyse automatique présentait une sensibilité et une spécificité similaires à l'analyse humaine. Il était même possible de définir avant analyse le seuil de spécificité et sensibilité désiré [14].

De la même manière, il a été montré l'efficacité d'un algorithme de *Deep Learning* pour la détection de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative sur des images d'OCT (*Optical Coherence Tomography*), en classant les images en 2 groupes : "sain" et "DMLA exsudative". Le logiciel a été testé sur plus de 2,6 millions de coupes OCT et comparé à un panel d'ophtalmologistes expérimentés. L'analyse automatique présentait encore une fois une sensibilité et une spécificité similaires à l'analyse humaine [15].

## Conclusion

Le couple Big Data/Deep Learning permet donc des études rapides et peu onéreuses, sur des cohortes d'une taille jusqu'alors impossible à atteindre. Les applications pour le futur de notre spécialité sont nombreuses. L'explosion de la quantité de données recueillies au quotidien dans notre système de soin et l'automatisation des méthodes d'extraction et de tri par le Deep Learning vont permettre des études de vraie vie, que ce soit concernant la sécurité médicamenteuse ou chirurgicale comme cela a déjà été fait, ou l'étude de phénomènes jusqu'à maintenant trop rares pour être étudiés par les méthodes conventionnelles.

## BIBLIOGRAPHIE

- EMC. The Digital Universe and Big Data. Available at: <https://uk.emc.com/leadership/digital-universe/index.htm> [Accessed November 24, 2017].
- European Medicines Agency. Use of big data to improve human and animal health. Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2017/03/news\\_detail\\_002718.jsp&mid=W-C0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/03/news_detail_002718.jsp&mid=W-C0b01ac058004d5c1) [Accessed November 24, 2017].
- DAIEN V, KOROBELNIK J-F, DELCOURT C *et al.* French Medical-Administrative Database for Epidemiology and Safety in Ophthalmology (EPISAFE): The EPISAFE Collaboration Program in Cataract Surgery. *Ophthalmic Res*, 2017.
- BEHNDIG A, MONTAN P, STENEVI U *et al.* One million cataract surgeries: Swedish National Cataract Register 1992-2009. *J Cataract Refract Surg*, 2011;37:1539-1545.
- CLAESSON M, ARMITAGE WJ, FAGERHOLM P *et al.* Visual outcome in corneal grafts: a preliminary analysis of the Swedish Corneal Transplant Register. *Br J Ophthalmol*, 2002;86:174-180.
- GILLIES MC, WALTON R, LIONG J *et al.* Efficient capture of high-quality data on outcomes of treatment for macular diseases: the fight retinal blindness! Project. *Retina*, 2014;34:188-195.
- PARKE I DW, LUM F, RICH WL. The IRIS® Registry : Purpose and perspectives. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*, 2016.
- LEE AY, LEE CS, BUTT T *et al.* UK AMD EMR USERS GROUP REPORT V: benefits of initiating ranibizumab therapy for neovascular AMD in eyes with vision better than 6/12. *Br J Ophthalmol*, 2015;99:1045-1050.
- NG WY, TAN GSW, ONG P-G *et al.* Incidence of myocardial infarction, stroke, and death in patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Am J Ophthalmol*, 2015;159:557-564.
- HU C-C, LIN H-C, CHEN C-S *et al.* Reduction in admissions of patients with acute primary angle closure occurring in conjunction with a rise in cataract surgery in Taiwan. *Acta Ophthalmol*, 2008;86:440-445.
- CREUZOT-GARCHER C, BENZENINE E, MARIET A-S *et al.* Incidence of Acute Postoperative Endophthalmitis after Cataract Surgery: A Nationwide Study in France from 2005 to 2014. *Ophthalmology*, 2016;123:1414-1420.
- DAIEN V, PAPINAUD L, GILLIES MC *et al.* Effectiveness and Safety of an Intracameral Injection of Cefuroxime for the Prevention of Endophthalmitis After Cataract Surgery With or Without Perioperative Capsular Rupture. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:810-816.
- LEE AY, LEE CS, EGAN CA *et al.* UK AMD/DR EMR REPORT IX: comparative effectiveness of predominantly as needed (PRN) ranibizumab versus continuous aflibercept in UK clinical practice. *Br J Ophthalmol*, 2017.
- GULSHAN V, PENG L, CORAM M *et al.* Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*, 2016;316:2402-2410.
- LEE CS, BAUGHMAN DM, LEE AY. Deep Learning Is Effective for Classifying Normal versus Age-Related Macular Degeneration OCT Images. *Ophthalmol Retina*, 2017;1:322-327.



**V. DAIEN** <sup>1,2,3</sup>, **A. MUYL CIPOLLINA** <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service d'Ophtalmologie, Hôpital Gui De Chauliac, MONTPELLIER,

<sup>2</sup> INSERM, Univ Montpellier, Epidemiological and Clinical Research,

<sup>3</sup> The Save Sight Institute, Sydney Medical School, The University of Sydney, SYDNEY.

L'auteur a déclaré exercer des fonctions de consultant pour les laboratoires Bayer, Novartis, Thea et Horus Pharma.

# Injections intravitréennes bilatérales

**RÉSUMÉ:** Le recours aux injections intravitréennes (IVT) ne cesse d'augmenter ces dernières années, notamment grâce à de nouvelles indications thérapeutiques et à une prise en charge plus précoce des pathologies telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge et l'œdème maculaire diabétique. À la fois dans l'objectif de simplifier l'organisation personnelle du patient et afin d'augmenter la capacité d'accueil des centres pratiquant des IVT, le recours à l'injection des 2 yeux le même jour s'est démocratisé. Lorsque les injections bilatérales sont réalisées le même jour dans des conditions strictes d'asepsie avec un changement total de matériel entre les 2 yeux, cette pratique n'est pas source de plus d'évènements indésirables graves oculaires que les IVT différées. L'augmentation du risque vasculaire systémique après IVT unilatérale d'anti-VEGF n'est toujours pas tranchée, cependant l'IVT des 2 yeux le même jour ne semble pas augmenter ce risque.

La réalisation des IVT bilatérales le même jour est une adaptation logique des ophtalmologistes, sans prise de risque inconsidérée, au besoin d'une population demandeuse de limiter les consultations ophtalmologiques et une solution à l'augmentation exponentielle des injections.

## → A. GIOCANTI-AURÉGAN

Service d'Ophtalmologie,  
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Les injections intravitréennes (IVT) sont utilisées comme voie d'administration d'agents pharmacologiques tels que les anti-VEGF, ou cortistécoïdes dans le traitement de diverses pathologies rétinienne, telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative, l'œdème maculaire diabétique (OMD), l'œdème secondaire aux occlusions veineuses, ou aux uvéites, les néovaisseaux compliquant la myopie forte ou d'autres pathologies rétinienne plus rares.

L'augmentation exponentielle du nombre d'IVT réalisées nous impose d'optimiser ce traitement afin de pouvoir traiter plus de patients tout en respectant leur sécurité, et d'en réduire le coût.

Les complications des IVT peuvent être de 2 types : locales (ophtalmologiques) ou

générales. Cependant, la tolérance et la sécurité d'utilisation de cette voie d'administration et des agents pharmacologiques injectés ont largement été prouvées dans de nombreuses études cliniques.

Toutefois, face à l'augmentation de la fréquence des IVT et à la lourdeur des schémas thérapeutiques sur la vie quotidienne des patients, la pratique des IVT bilatérales le même jour s'est développée, et l'évaluation ainsi que la sécurité de cette pratique sont présentées dans cet article.

### Pourquoi proposer des IVT bilatérales ?

Plus d'un tiers des patients (toute pathologie confondue) nécessite un traitement bilatéral au cours de son suivi [1]. De plus, les injections se répètent souvent à intervalles réguliers au cours des maladies rétinienne, et un contrôle ophtalmologique mensuel est fréquemment

réalisé. La nécessité d'injection de l'œil controlatéral augmente donc le fardeau pesant sur le patient et son entourage en termes de déplacements et de temps passé chez son ophtalmologiste, ce qui peut être délétère sur la compliance du patient au traitement ophtalmologique. C'est pourquoi de nombreux praticiens préfèrent réaliser des IVT bilatérales le même jour plutôt que de différer le traitement de l'œil controlatéral de quelques jours.

En 2011, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) recommandait de ne pas injecter les 2 yeux simultanément le même jour, mais tolérait cette pratique dans des cas exceptionnels, à condition de renouveler pour chaque œil la totalité du matériel utilisé. Une étude réalisée aux États-Unis, rapportait la réalisation d'IVT bilatérales le même jour chez 46 % des rétiniologues en 2010 [2], avec des statistiques identiques en France à la même époque [3]. Cette pratique s'est largement répandue 5 ans plus tard, puisque 85 % des rétiniologues

français réalisaient des IVT bilatérales le même jour en 2015 [4].

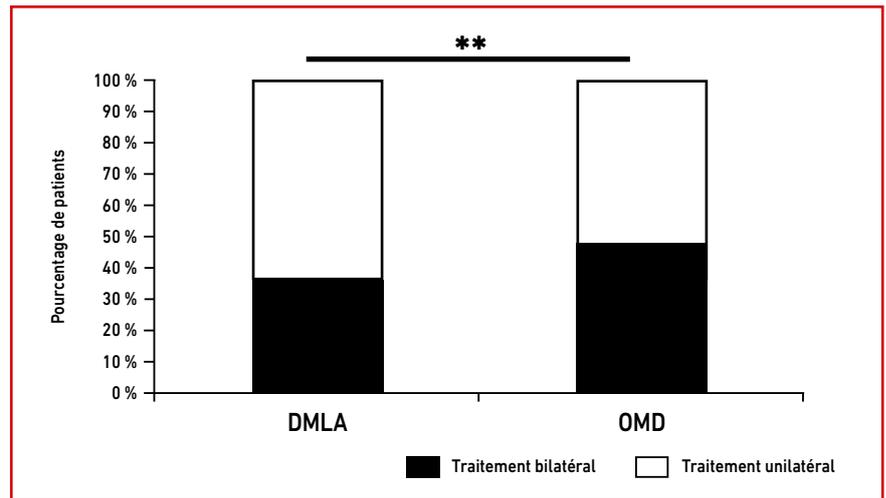
La prévalence de l'atteinte bilatérale nécessitant un traitement varie en fonction de la pathologie. En DMLA, ce taux varie entre 5 et 36 % selon les études. Au cours de l'OMD, l'atteinte bilatérale est estimée entre 48 et 80 %. Cette fréquence plus élevée au cours de l'OMD que de la DMLA (**fig. 1**) est probablement liée au caractère systémique de la maladie diabétique, dont les facteurs de risques principaux (déséquilibre et durée d'évolution du diabète, hypertension artérielle) retentissent sur les 2 yeux, contrairement à la DMLA. Parmi les patients nécessitant des IVT bilatérales, ces dernières sont plus souvent administrées le même jour chez les patients diabétiques (42,5 %) que chez les patients atteints de DMLA (13,8 %) (**fig. 2**). Deux facteurs pourraient influencer ce résultat : tout d'abord, la multiplicité des rendez-vous médicaux du patient diabétique, son âge moyen plus jeune, associé à la pratique d'une activité professionnelle encore souvent en cours nécessitant une rentabilisation de temps dans l'organisation thérapeutique. D'autre part, la nécessité d'une parfaite synchronisation du besoin de traitement entre les 2 yeux est plus simple à adapter pour une pathologie moins urgente comme l'OMD comparativement à la DMLA. Il semble que plus de 90 % des patients préfèrent largement les injections bilatérales le même jour aux injections bilatérales différées [5].

## Tolérance des IVT bilatérales et précautions à prendre

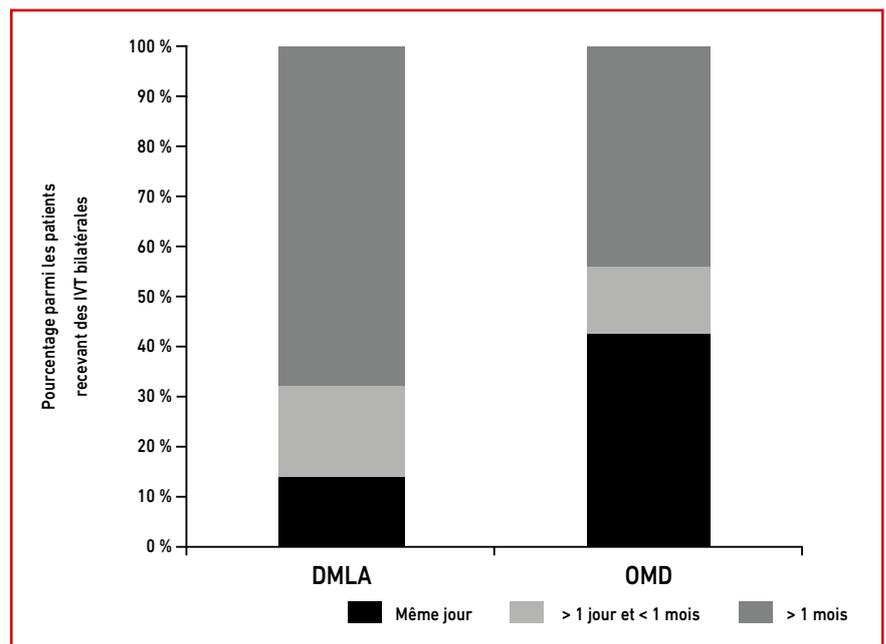
Lorsque des IVT bilatérales d'agents pharmacologiques sont administrées le même jour, la question de la tolérance locale et systémique se pose.

### 1. Tolérance locale

Le taux d'endophtalmies après IVT rapporté dans la littérature varie entre 0,012 % et 0,078 % [6,7]. En cas d'IVT



**Fig. 1 :** Répartition du besoin en IVT bilatérales chez les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et d'œdème maculaire diabétique (OMD) au cours d'une étude rétrospective multicentrique française [1].



**Fig. 2 :** Répartition parmi les patients atteints de DMLA et OMD nécessitant des IVT bilatérales de l'intervalle de temps entre l'IVT de l'œil droit et de l'œil gauche [1].

bilatérales le même jour, ce taux est comparable, estimé à 0,065 % [8]. Une évaluation du taux d'endophtalmies après IVT bilatérales le même jour en utilisant un même flacon d'agent pharmacologique avait également été réalisée [9] portant sur 574 injections bilatérales d'anti-VEGF et ne retrouvait pas de complication locale. Une ana-

lyse moléculaire bactérienne réalisée sur le liquide restant dans la seringue après IVT de bevacizumab chez ces patients ne retrouvait aucun cas de contamination [9]. Il est cependant recommandé d'utiliser les agents pharmacologiques en suivant leur bonne pratique d'utilisation et en utilisant un flacon unique par œil.

## POINTS FORTS

- La réalisation d'injections bilatérales le même jour constitue un gain de temps pour le patient, son entourage et pour l'ophtalmologiste injecteur.
- Le taux d'endophtalmies et de complications locales est comparable en cas d'injection bilatérale le même jour ou en différé.
- En cas d'IVT bilatérale, il est indispensable de renouveler la totalité du matériel utilisé pour chaque œil et de respecter des conditions strictes d'asepsie.
- En cas d'IVT bilatérale le même jour d'anti-VEGF, les études disponibles ne mettent pas en évidence de risque supplémentaire cardiovasculaire comparativement aux IVT unilatérales.

Concernant les autres complications ophtalmologiques, aucun sur-risque en termes de décollement de rétine n'a été rapporté [6], et l'incidence des inflammations intraoculaires aiguës après IVT était de 0,033 %.

Toutefois, il est nécessaire de respecter des conditions strictes d'asepsie entre les injections bilatérales telles que la préparation distincte et indépendante de chaque œil par une désinfection distincte bilatérale à la povidone iodée, l'utilisation de blépharostats, d'aiguilles, et seringues différentes pour chaque œil.

Il est bien entendu clairement nécessaire d'informer le patient sur les risques et bénéfices des injections bilatérales le même jour et d'obtenir son accord. Parfois, seule la gêne occasionnée par l'administration de povidone iodée peut constituer un frein à la réalisation d'IVT bilatérale pour un patient.

L'attitude quant à l'antibioprophylaxie ne change pas, qu'il s'agisse d'une injection uni- ou bilatérale le même jour. Actuellement, les recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie ne sont plus en faveur d'une antibioprophylaxie au cours des IVT.

### 2. Tolérance systémique des anti-VEGF

La réalisation d'injections bilatérales d'anti-VEGF pose également le problème de la tolérance systémique. En effet, le passage systémique d'agents anti-VEGF après IVT questionne sur l'effet du taux de VEGF systémique et sur les événements indésirables potentiels pouvant en résulter. Or, une évaluation des concentrations systémiques de VEGF mesurées avant et après injection de bevacizumab retrouvait des taux comparables chez les patients bénéficiant d'IVT uni et bilatérale sur 40 yeux atteints de DMLA [10]. Les études évaluant ce risque systémique ne retrouvent pas d'évènements indésirables systémiques sérieux supplémentaires en cas d'injections bilatérales mais portent sur de petits échantillons [5,11].

La tolérance systémique des IVT bilatérales chez le patient diabétique n'est pas non plus résolue. La problématique concerne l'aspect polyvasculaire de l'atteinte diabétique, avec des patients ayant un risque accru d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. Aucun risque accru n'a à ce jour été démontré chez le patient diabétique recevant des IVT unilatérales ou bilatérales d'anti-VEGF. La prudence chez ces patients fragiles est cependant appliquée.

### 3. IVT bilatérales de dexaméthasone

Au-delà des IVT bilatérales d'anti-VEGF, les injections bilatérales de dexaméthasone peuvent également être proposées dans les cas d'œdème maculaire (diabétique, secondaire à une occlusion veineuse ou une uvéite). Elles ont été évaluées rétrospectivement au cours du traitement de l'œdème maculaire secondaire à des uvéites [12]. Dix patients ont reçu des injections bilatérales non concomitantes de dexaméthasone. L'intervalle moyen de temps entre l'injection d'un œil et de l'œil controlatéral était 15,6 jours (entre 2 et 71 jours). Aucun patient n'a été implanté bilatéralement le même jour. L'intervalle moyen de réinjection sur le même œil était de 6 mois. Le suivi moyen de 23,6 mois. Quatre cas d'hypertonie oculaire (18,2 %) contrôlés par traitement topique ont été décrits et aucun cas de chirurgie de cataracte au cours du suivi. Certaines équipes favorisent un traitement systémique plutôt que local en cas d'OM bilatéral compliquant des uvéites. Nous ne disposons pas à l'heure actuelle d'évaluation de la tolérance chez des patients injectés bilatéralement le même jour par l'implant de dexaméthasone.

### 4. Chirurgie bilatérale

Un dernier élément à prendre en compte dans cette analyse est l'évaluation de la pratique des chirurgies oculaires bilatérales le même jour. En effet, parmi les chirurgies de cataractes réalisées le même jour, 4 cas d'endophtalmie bilatérale sont rapportés dans la littérature, faisant tous suite à une stérilisation inadéquate ou à l'usage du même matériel pour les 2 yeux [13].

### ■ Conclusion

Les IVT bilatérales réalisées le même jour sont désormais devenues courantes par le gain de temps et l'épargne de déplacement qu'elles procurent au patient, à son entourage, et à l'ophtalmologiste injecteur.

teur. Leur recours a augmenté ces dernières années pour atteindre 85 % chez les rétinologues injecteurs en France en cas de traitement bilatéral nécessaire. Les taux de complications ophtalmologiques et notamment l'endophthalmie sont comparables entre injection bilatérale le même jour ou en différé. Il en est de même concernant les complications systémiques théoriques des IVT d'anti-VEGF, chez le patient diabétique plus fragile sur le plan cardiovasculaire. Les IVT de dexaméthasone bilatérales le même jour n'ont pas été évaluées, mais le traitement bilatéral différé montre une bonne efficacité et tolérance, même si la place du traitement systémique reste capitale en cas d'OM secondaire aux uvéites.

## BIBLIOGRAPHIE

1. GIOCANTI-AUREGAN A, TADAYONI R, GRENET T *et al.* Estimation of the need for bilateral intravitreal anti-VEGF injections in clinical practice. *BMC Ophthalmol*, 2016;16:142.
2. GREEN-SIMMS AE, EKDAWI NS, BAKRI SJ. Survey of intravitreal injection techniques among retinal specialists in the United States. *Am J Ophthalmol*, 2011;151:329-332.
3. ZERBIB J, BOURHIS A, CORNUT PL *et al.* Management of wet AMD in France in 2015. *J Fr Ophthalmol*, 2017;40:723-730.
4. QU-KNAFO L, FAJNKUCHEN F, SARDA V *et al.* French practice patterns in the management of diabetic macular edema. *J Fr Ophthalmol*, 2016;39:521-526.
5. MAHAJAN VB, ELKINS KA, RUSSELL SR *et al.* Bilateral intravitreal injection of antivascular endothelial growth factor therapy. *Retina Phila Pa*, 2011;31:31-35.
6. RUÃO M, ANDREU-FENOLL M, DOLZ-MARCO R *et al.* Safety of bilateral same-day intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*, 2017;11:299-302.
7. DOSSARPS D, BRON AM, KOEHRER P *et al.* FRCR net (FRenCh Retina specialists net). Endophthalmitis After Intravitreal Injections: Incidence, Presentation, Management, and Visual Outcome. *Am J Ophthalmol*, 2015;160:17-25.
8. LIMA LH, ZWEIFEL SA, ENGELBERT M *et al.* Evaluation of safety for bilateral same-day intravitreal injections of antivascular endothelial growth factor therapy. *Retina Phila Pa*, 2009;29:1213-1217.
9. WOO SJ, HAN JM, AHN J *et al.* Bilateral same-day intravitreal injections using a single vial and molecular bacterial screening for safety surveillance. *Retina Phila Pa*, 2012;32:667-671.
10. WANG D, CHOI KS, LEE SJ. Serum concentration of vascular endothelial growth factor after bilateral intravitreal injection of bevacizumab. *Korean J Ophthalmol KJO*, 2014;28:32-38.
11. DAVIS RP, SCHEFLER AC, MURRAY TG. Concomitant bilateral intravitreal anti-VEGF injections for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*, 2010;4:703-707.
12. RYDER SJ, IANNETTA D, BHALEEYA SD *et al.* Efficacy and tolerability of bilateral sustained-release dexamethasone intravitreal implants for the treatment of noninfectious posterior uveitis and macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*, 2015;9:1109-1116.
13. SCHACHAT AP. Simultaneous bilateral endophthalmitis after immediate sequential bilateral cataract surgery: what's the risk of functional blindness? *Am J Ophthalmol*, 2014;158:410-411.



**A. GIOCANTI-AURÉGAN**  
Service d'Ophtalmologie,  
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

L'auteure a déclaré exercer des fonctions de consultant pour les laboratoires Allergan, Bayer, Novartis et Optos Plc.

# La nouvelle génération de liquides vitréorétiniens Bausch + Lomb : retour d'expérience

**RÉSUMÉ :** Les laboratoires Bausch + Lomb sont devenus les distributeurs France des produits Fluoron® (Geuder®) étoffant ainsi leur gamme de liquides vitréorétiniens.

Le colorant Brilliant Peel Dual Dye®, non toxique, présente une affinité pour les trois membranes hyaloïde, épitréiniennne et limitante interne. Les gaz pré-dilués Easygas® permettent de diminuer les manipulations et donc un gain de temps. Les solutions de tamponnement transitoires peropératoires (F-Octane plus® et F-decaline plus®), et de tamponnements prolongés avec les huiles de silicones Siluron® 2000 et Xtra aident à la gestion des décollements de rétine complexes et facilitent l'injection-l'échange-l'extrusion de ces produits, tout en limitant le taux de complications. Enfin, les dissolvants F4H5® et F6H8® apportent des solutions aux complications induites par les HS. Cet éventail de références nous apporte le choix et des outils indispensables à notre pratique quotidienne.

## → C. MARC

Centre Hospitalier Henri Duffaut, AVIGNON.

Les laboratoires Bausch + Lomb sont distributeurs, en France, de la gamme de liquides vitréorétiniens Fluoron® (Geuder®) et proposent ainsi de nombreuses références permettant de nouvelles alternatives dans la prise en charge des différentes pathologies du segment postérieur. Nous avons donc voulu tester l'efficacité, la tolérance et la place de ces produits dans notre arsenal thérapeutique.

### Le colorant : Brilliant Peel Dual Dye®

Composé de Brilliant Blue G, de bleu de bromophénol et d'eau lourde, il s'agit du seul colorant commercialisé non toxique pour la rétine et permettant une coloration de la hyaloïde, des membranes épitréiniennes

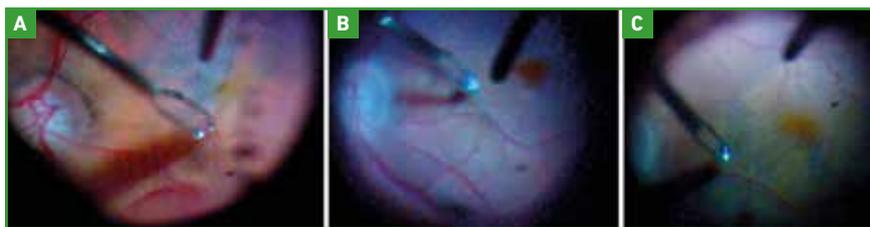
(MER) et des limitantes internes (ILM) (**tableau 1**) [1,2]. En pratique, sa couleur bleu-violet est déstabilisante au premier usage car elle induit des reflets rouges lors de son aspiration.

Puis, on note sa forte affinité pour le vitré qui permet une parfaite visualisation de la hyaloïde. Le Brilliant Peel Dual Dye® devient un outil pour les cas complexes de décollement postérieur

	Brilliant Peel® Dual dye	Autres colorants			
	BBG & BPB	ICG	TB	Acid Violet-17	Lutéine
<b>Classification Chimique</b>	Triphénylméthane	Cyanine	Diazo	Triphénylméthane	Carotinoïde
<b>Couleur</b>	Bleu-Violet	Vert	Bleu	Violet	Jaune-Orangé
<b>Colorant</b>	Brillant Blue G et bleu de bromophénol	Vert d'Indocyanine	Bleu de Trypan	Acid Violet-17	Lutéine
<b>Toxicité</b>	Non	Oui	Moyenne	Moyenne	Non
<b>Homologation AMM</b>	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
<b>Affinité MLI</b>	Haute	Haute	Basse	Haute	Basse
<b>Affinité MER</b>	Haute	Basse	Haute	Basse	Non attribué
<b>Affinité pour le corps vitré</b>	Haute	Basse	Basse	Basse	Haute

**Tableau 1 :** Propriétés des principaux autres colorants vitréorétiniens. Le Brilliant Peel Dual Dye® est le seul permettant une coloration de la hyaloïde, des MER et des MLI sans toxicité.

du vitré et une alternative à la triamcinolone, qui n'a, pour rappel, pas d'AMM dans cette indication [3,4]. La coloration des MER ainsi que des MLI est tout aussi efficace. Nous manquons cependant de contraste lors de la recoloration après amorce, puisqu'il n'y a pas d'affinité sélective pour les différentes couches abordées (**fig. 1**).



**Fig. 1. A :** Coloration de la hyaloïde chez un patient présentant une traction vitréomaculaire diffuse. **B et C :** coloration de MER et de MLI sous-jacente dans le cas d'un sujet avec un trou maculaire stade 2.

### ■ Les gaz prémixés : EasyGas®

Geuder® propose les gaz utilisés pour le tamponnement dans les chirurgies du segment postérieur en seringue pré-diluées prêtes à l'usage (**tableau II et fig. 2**) [5]. Cette présentation permet un gain de temps et de reproductibilité lors de la manipulation du gaz. Il n'y a ainsi pas d'erreur de dilution possible, ce qui est important dans les centres où les aides opératoires sont amenées à changer (blocs centraux, services accueillants des internes). Cependant, la quantité de gaz disponible est limitée par le conditionnement des seringues à 40 mL. Les présentations en canettes ou bonbonnes autorisent des volumes de gaz plus importants.

	EasyGas SF <sub>6</sub>	EasyGas C <sub>1</sub> F <sub>6</sub>	EasyGas C <sub>3</sub> F <sub>8</sub>
<b>Temps réel de tamponnement</b>	6	15	30
<b>Durée / Longévité (en semaines)</b>	1 – 2	4 – 5	6 – 8
<b>Concentration pour des mélanges non expansifs (%)</b>	20	16	12

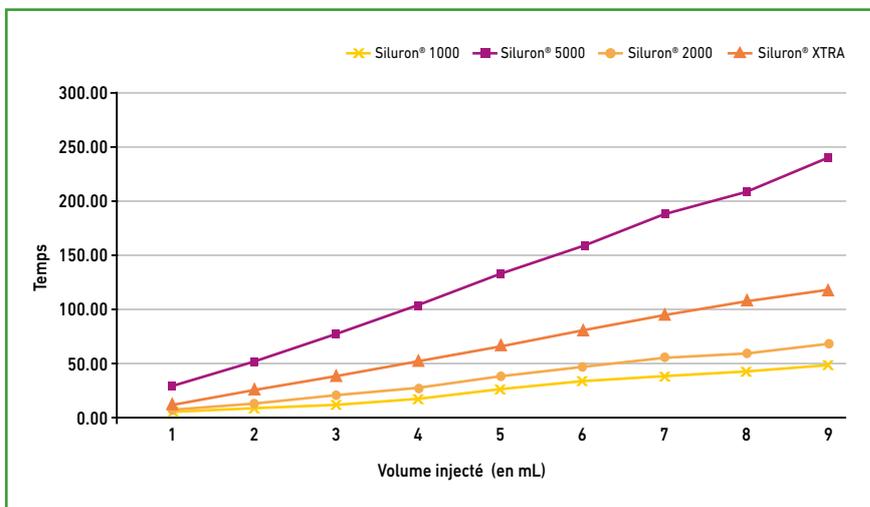
**Tableau II :** Récapitulatif des gaz utilisés et des concentrations choisies pour obtenir des mélanges non-expansifs.



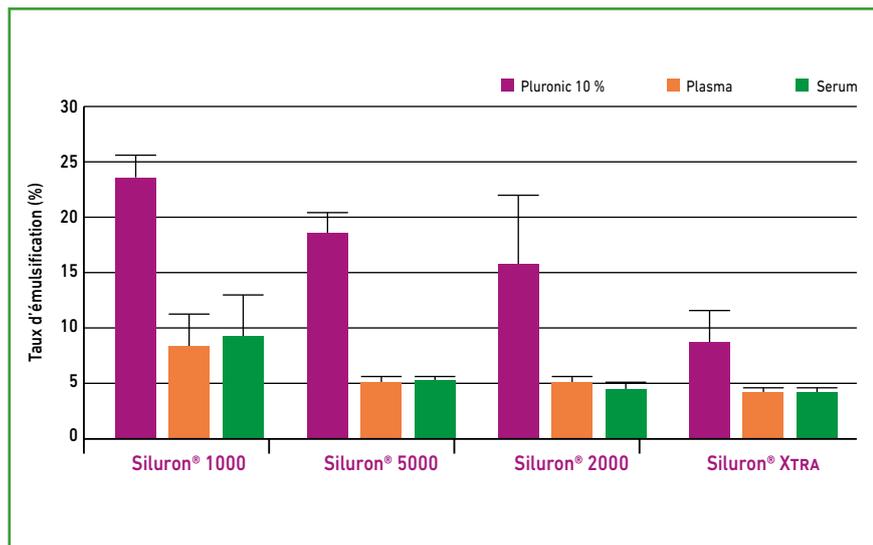
**Fig. 2. A :** Les seringues stériles de 40 mL sont fournies avec un filtre pour les utilisateurs souhaitant augmenter le volume de dilution. **B :** pour l'identification des patients sous gaz, on retrouve le bracelet auquel nous sommes habitués ainsi qu'une carte de traçabilité.

### ■ Les silicones (HS) : Siluron®

Bausch + Lomb proposait déjà la gamme Oxane® 1 300 et 5 700 qui sont les analogues des huiles Siluron® 1 000 et 5 000 [6]. Deux nouvelles références enrichissent la gamme : le Siluron® 2000 et le Siluron® Xtra. Ces assemblages de polymère de diméthylsiloxane (PDMS, viscosité 1 000 mPas) et de molécules de taille plus longue (2 500 mPas) ont pour objectif de faciliter l'injection des HS par les systèmes 23 et 25 Gauges (**fig. 3**) [7], et de diminuer le risque d'émulsification à long terme par l'augmentation de leur viscosité (**fig. 4**) [8,9]. En pratique, nous les avons utilisées chez 5 patients présentant des décollements de rétine (DR) avec une prolifération vitréorétinienne avancée à un stade C. Le temps d'injection peropératoire était tout à



**Fig. 3 :** Comparaison des temps d'injection des huiles "pures" aux mélanges de chaînes moléculaires de différentes tailles. Peu de différence entre les huiles à faibles viscosité (1000 et 2000). Réduction nette du temps d'injection pour les hautes viscosités en faveur du Siluron® Xtra.



**Fig. 4 :** Comparaison des taux d'émulsification des HS. Les assemblages permettent une diminution de 8 % pour les huiles de faible viscosité et 10 % pour les hautes viscosités.

fait satisfaisant (échanges perfluorocarbonate/liquide PFCL/HS et air/HS) avec le système d'injection linéaire et de vide latéral offert par la pédale bilinéaire du Stellaris® PC. Lors du suivi de 5 semaines en moyenne [4-6], nous avons noté une récurrence dans 20 % des cas ; pas d'hypertonie non maîtrisable par hypotonisants topiques (bithérapie systématique postopératoire), ni d'émulsification en chambre antérieure. Le seul cas d'extraction à ce stade est celui du patient ayant nécessité une reprise chirurgicale. Les profils de tolérance et d'efficacité des Siluron® 2000 et Xtra en font donc des alternatives précieuses aux HS "classiques".

### Les dissolvants pour HS : F4H5® wash out et F6H8® vitreous substitute

Le F6H8® est recommercialisé par Geuder® pour tamponnement endoculaire transitoire et élimination des microbilles de silicones. C'est le premier dissolvant commercialisé, non testé dans le service. Dans la littérature, est décrite une efficacité sur les HS 1000 et les microbilles de 5000, elle est cependant insuffisante pour les

huiles ayant une viscosité supérieure ou égale à 5 000 présentes en grande quantité [10].

Le F4H5®, plus récent, non toxique, n'a pas vocation au tamponnement. Il est utilisé pour les "sticky" silicones, le "nettoyage" des implants de chambre

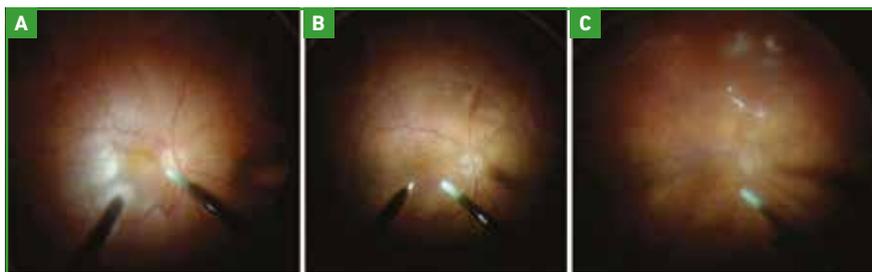
antérieure ou l'élimination des microbilles dans le segment postérieur. Nous l'avons utilisé chez un patient de 32 ans, ayant bénéficié, en Égypte, d'une chirurgie combinée cataracte + DR post-traumatique avec tamponnement par Oxane 5 700. L'injection de F4H5® a permis une fragmentation des chaînes de silicone, facilitant son extraction, puis un nettoyage parfait de son implant auparavant constellé de bulles d'huile gênant l'accès au fond d'oeil (**fig. 5**) [11,12]. Ces outils sont efficaces, pratiques mais restent très chers et leur utilisation exceptionnelle [13].

### Les perfluorocarbones liquides

Le F-Octane plus® et le F-Decaline plus® remplacent leurs anciennes versions (F-Octane et F-Decaline). La nouvelle formule ne modifie pas leur efficacité car leur densité reste très peu modifiée (**fig. 6**), mais permet un gain en rapidité d'injection et d'aspiration par la diminution de la viscosité. Cette caractéristique est surtout utile



**Fig. 5 :** Utilisation du F4H5®. **A :** implant avec HS déposée sur sa face postérieure empêchant la visualisation du FO. **B :** en cours de procédure, injection du dissolvant. **C :** aspect postopératoire, absence de reliquat de silicone.



**Fig. 8 :** **A :** DR total PVR C sur déchirances multiples. **B :** ré-application du pôle postérieur avec injection de F-Decaline plus® pour faciliter la vitrectomie périphérique. **C :** la rétine est à plat sous PFCL permettant la rétinopexie puis l'échange avec HS.

## POINTS FORTS

- Le Brilliant peel dual dye®: premier colorant non toxique et “multi-usage”
- La facilité d'utilisation de Easygas®
- Le gain de temps à l'infusion-extrusion des Siluron® 2000 et Xtra
- La solution aux “sticky” silicones et dépôts sur les implants avec F4H5®

pour les échanges PFCL/HS qui s'en trouvent raccourcis, et ce d'autant plus en association avec les Siluron® 2000 et Xtra [14,15].

### ■ Conclusion

En distribuant la gamme Fuoron® (Geuder®), les laboratoires Bausch + Lomb nous offrent un vaste choix de liquides vitréorétiniens sûrs et efficaces, et des outils indispensables à notre pratique quotidienne.

### BIBLIOGRAPHIE

1. FURLANI BA *et al.* Lutein and zeaxanthin toxicity with and without brilliant blue in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014;30:559-566.
2. KODJIKIAN L *et al.* Toxic effects of indocyanine green, infracyanine green, and trypan blue on the human retinal pigmented epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005;243:917-925.
3. HARITOGLOU C1, STRAUSS R, PRIGLINGER SG *et al.* Delineation of the vitreous and posterior hyaloid using bromophenol blue. *Retina*, 2008;28:333-339.
4. HARITOGLOU C1, SCHUMANN RG, STRAUSS R *et al.* Vitreoretinal surgery using bromophenol blue as a vital stain: evaluation of staining characteristics in humans. *J Ophthalmol*, 2007;91:1125-1128.
5. MOHAMED S, LAI TYY. Intraocular gas in vitreoretinal surgery. *HKJ Ophthalmol*, 2010;14:8-13.
6. MOREL CH. Silicones: caractéristiques, manipulations, indications, complications. *Rapport de la SFO*, 2011:177-187.
7. WILLIAMS RL, DAY MJ, GARVEY MJ *et al.* Injectability of silicone oil-based tamponade agents. *Br J Ophthalmol*, 2011;95:273-276.
8. STALMANS P, PINXTEN AM, WONG DS. Cohort safety and efficacy study of Siluron 2000 emulsification-resistant silicone oil and F4H5 in the treatment of full-thickness macular hole. *Retina*. 2015;35:2558-2566.
9. CARAMOY A, HAGEDORN N, FAUSER S *et al.* Development of emulsification-resistant silicone oils: can we go beyond 2000 mPas silicone oil? *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:5432-5436.
10. TOSI GM, MARIGLIANI D, BACCI T *et al.* F6H8 as an Intraoperative Tool and F6H8/Silicone Oil as a Postoperative Tamponade in Inferior Retinal Detachment with Inferior PVR. *J Ophthalmol*, 2014:956831.
11. CHAN YK, CHENG HC, WU J *et al.* A perfluorobutylpentane (F4H5)-based solution for the removal of residual emulsified silicone oil. *Acta Ophthalmic*, 2017.
12. COPPOLA M, DEL TURCO C, QUERQUES G *et al.* Perfluorobutylpentane (F4H5) solvent-assisted silicon oil removal technique. *Retina*, 2017;37:793-795.
13. LANGEFELD S1, KIRCHHOF B, MEINERT H *et al.* A new way of removing silicone oil from the surface of silicone intraocular lenses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1999;237:201-206.
14. GURUNADH VS *et al.* Evaluation of Vitreous Substitutes in Managing Complicated Vitreo-retinal Surgeries. *Med J Armed Forces India*, 2010;66:125-128.
15. INOUE M, IRIYAMA A, KADONOSONO K *et al.* Effects of perfluorocarbon liquids and silicone oil on human retinal pigment epithelial cells and retinal ganglion cells. *Retina*, 2009;29:677-681.



**C. MARC**  
Centre Hospitalier Henri Duffaut,  
AVIGNON.

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



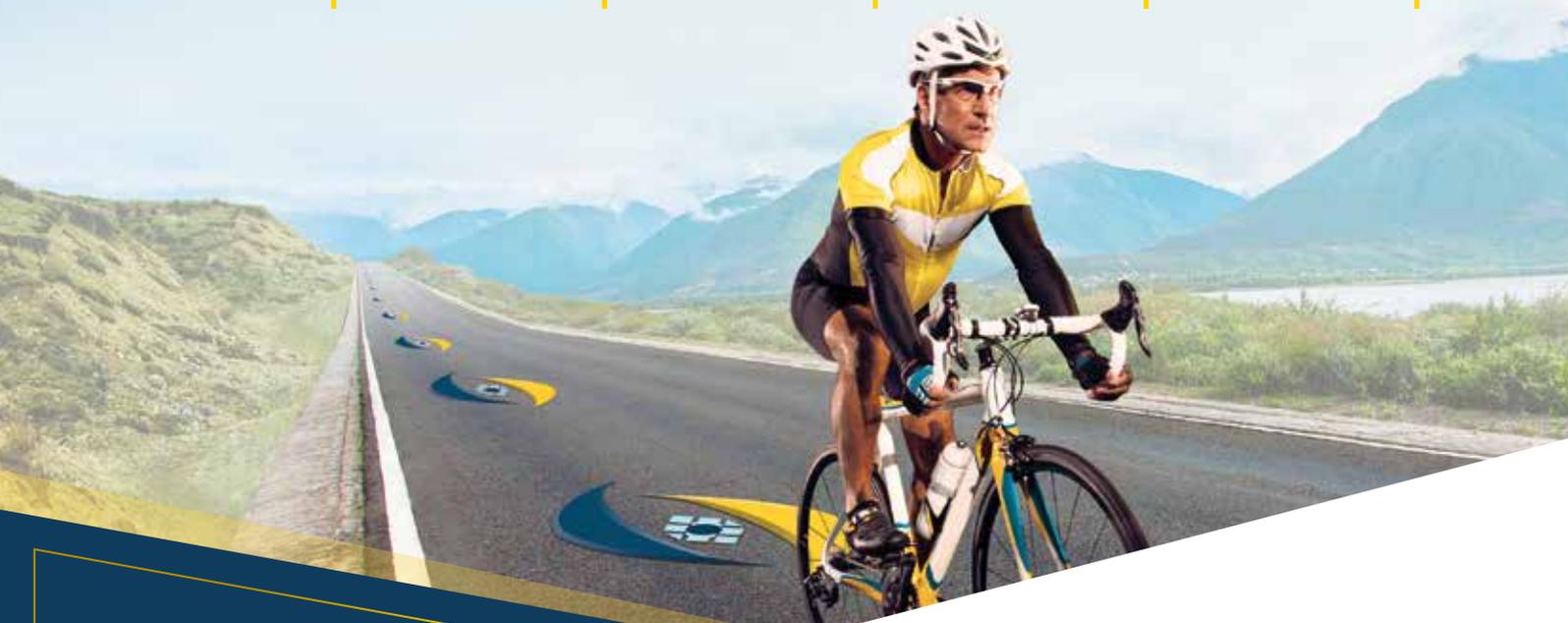
# MARQUER LE DÉPART GARDER LE CONTRÔLE

DMLA

OMD

OVR

NVCm



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



## EYLEA®

(afibercept 40 mg/ml, solution injectable)

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

**OMD** Indiqué en **1<sup>ère</sup> 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.<sup>(1,3)</sup> *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

**OVR** Indiqué en **1<sup>ère</sup> 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).<sup>(1,4,5)</sup> Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écarter les formes ischémiques qui ne sont pas des indications des anti-VEGF. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est recommandé de la surveiller.<sup>(4,5)</sup> *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

**NVCm** Indiqué en **1<sup>ère</sup> intention** dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.<sup>(1,6)</sup> *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.



## **BAUSCH+LOMB RETINA**

[www.bausch.fr/chirurgie/](http://www.bausch.fr/chirurgie/)

© Bausch & Lomb Incorporated