

**Le dossier :**  
**Les pathologies génétiques de la rétine**

**Place et indications de l'orthokératologie  
pour la correction des amétropies courantes**

**OCT-angiographie et pronostic des OVR**

**Chirurgie réfractive et film lacrymal**

**Cataracte et petites pupilles**



## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE LECTURE

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

## COMITÉ DE RÉDACTION

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

## RÉDACTEURS EN CHEF

Dr T. Desmettre, Dr D. Gatinel

## CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr T. Amzallag

## DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

## SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

J. Laurain, M. Meissel

## RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

## MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

## PUBLICITÉ

D. Chargy

## RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

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

## IMPRIMERIE

Impression : bialec  
23, allée des Grands-Pâquis  
54180 Heillecourt  
Commission paritaire: 0121 T 81115  
ISSN: 1242 - 0018  
Dépôt légal: 1<sup>er</sup> trimestre 2018

## Sommaire

Février 2018

# n° 249

## BRÈVES

- 5 DMLA: analyse du Treat & Extend en pratique clinique courante**  
T. Desmettre

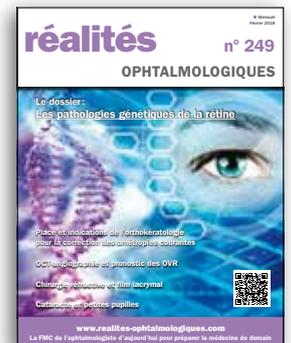
## LE DOSSIER

### Les pathologies génétiques de la rétine

- 7 Éditorial**  
J. Zerbib
- 8 Les dystrophies maculaires**  
J. Boulhic, B. Bocquet,  
S. Defoort-Dhellemmes, F. Aharchi,  
M. Beltran, I. Audo, I. Meunier
- 15 Dystrophies héréditaires de la rétine**  
A. Sikorav, R. Blanco-Garavito
- 21 Génétique de la DMLA**  
J. Zerbib
- 24 Vitrorétinopathies héréditaires**  
P.-R. Rothschild
- 29 Le rétinoblastome, une tumeur à prédisposition génétique**  
A. Matet, C. Lévy-Gabriel,  
M. Gauthier-Villars,  
L. Lumbroso-Le Rouic

## REVUES GÉNÉRALES

- 37 OCT-angiographie et pronostic des OVR**  
F. De Bats, B. Wolff, P.-L. Cornut



- 44 Cataracte et petites pupilles**  
T. Amzallag
- 51 Place et indications de l'orthokératologie pour la correction des amétropies courantes**  
J.-P. Colliot
- 59 Chirurgie réfractive et film lacrymal: nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques**  
P. Levy, S. Pellen

Un bulletin d'abonnement est en page 36.

Un encart de l'association CORONA est routé avec ce numéro.

©Paulista@shutterstock.

## Brèves

### DMLA : analyse du *Treat & Extend* en pratique clinique courante

BARTHELMES D, NGUYEN V, DAIEN V *et al.* Fight Retinal Blindness Study Group. Two year outcomes of “treat and extend” intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2018;38:20-28.

Le schéma de retraitements *Inject & Extend*, est probablement celui qui est le plus utilisé en pratique courante pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA (fig. 1). Il avait initialement été décrit par Richard Spaide en 2007. Ce schéma vise à diminuer le nombre des injections intravitréennes (IVT) et le nombre de visites de contrôle tout en préservant un résultat sur l’acuité homogène avec celui des études MARINA et ANCHOR qui ont validé le ranibizumab, c’est-à-dire 7 à 10 lignes de gain sur l’échelle ETDRS à la fin de la première année.

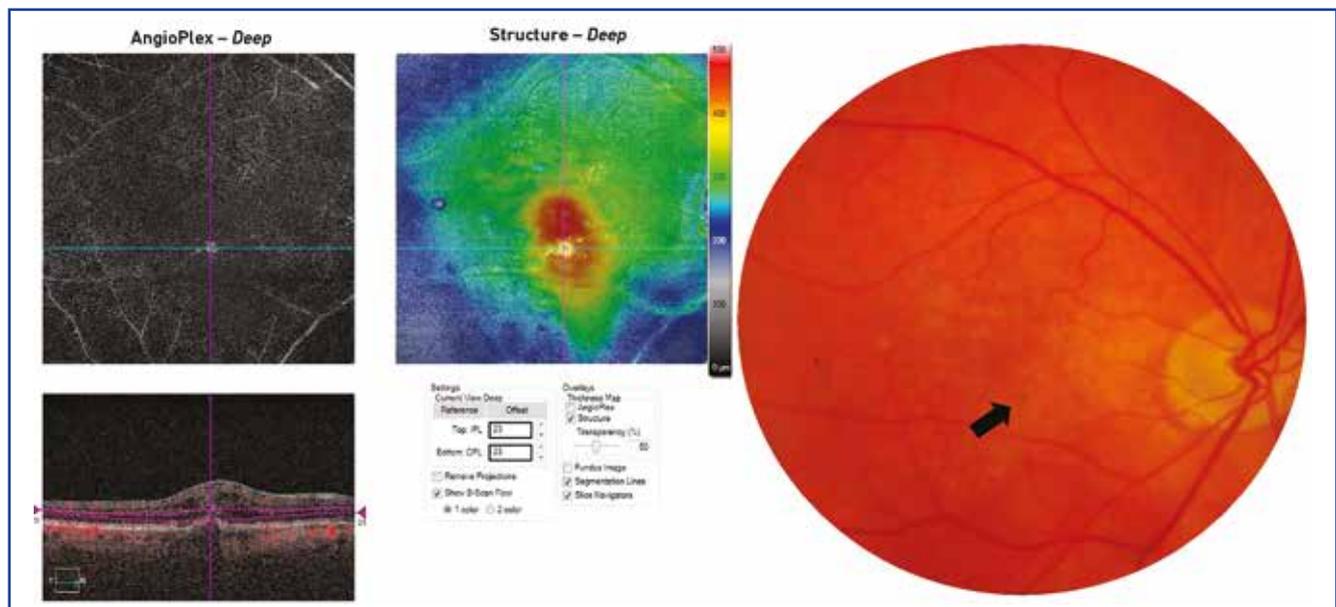
Après les 3 injections mensuelles initiales, les auteurs réalisent un contrôle à 6 semaines comportant un OCT et un examen du fond d’œil. Si l’aspect anatomique est favorable (pas de reprise des phénomènes exsudatifs, pas de signe de développement d’une nouvelle plage de néovaisseaux choroïdiens), une nouvelle IVT est proposée et le contrôle suivant sera réalisé à 8 semaines. Si au contraire l’examen montre des signes de reprise évolutive des néovaisseaux, une injection est réalisée et le délai du prochain contrôle est ramené à 4 semaines. Pour les patients qui ont évolué favorablement et ont été contrôlés à 8 semaines, si cet examen reste favorable, une nouvelle injection

est réalisée et le nouveau contrôle est programmé après 10 semaines. Au contraire, si l’on note une reprise évolutive, l’examen de contrôle est prévu 6 semaines après l’IVT.

La technique permet finalement un suivi prudemment espacé pour les patients qui évoluent favorablement. Les examens et les injections restent rapprochés pour les patients dont l’évolution n’est pas optimale. La technique reste de type proactif mais elle vise à adapter le rythme des injections à l’activité néovasculaire de chaque patient, sans établir trop rapidement des intervalles libres importants pendant lesquels la reprise d’un œdème ou d’un décollement séreux rétinien altérerait la rétine maculaire. À l’inverse, on peut observer que le schéma *Inject & Extend* comporte des injections à des patients qui sont en rémission clinique, ce qui peut poser des problèmes éthiques et des difficultés dans l’information à apporter au patient.

Dans une étude publiée par Rayess en 2015, sur 212 yeux de 196 patients traités par ranibizumab ou bevacizumab, les auteurs montraient une amélioration puis une stabilisation de l’acuité visuelle avec une moyenne de + 8,0 lettres à 2 ans, (8,6 IVT la première année et 5,6 la seconde) [1]. D’autres auteurs ont rapporté des résultats similaires, illustrant l’intérêt du *Treat & Extend* dans les conditions d’utilisation courante des anti-VEGF [2-4]. Cependant, peu d’études sont disponibles concernant les résultats de ce schéma de retraitement avec l’aflibercept.

Le programme *Fight Retina Blindness!* a été développé par le Pr Mark Gillies de Sydney en Australie pour faciliter l’analyse



**Fig. 1 :** Patient développant une anastomose choroïdérienne (néovaisseaux de type III de la DMLA). À gauche, l'OCT-angio montre le flux des néovaisseaux intrarétiniens en regard du petit soulèvement de l'épithélium pigmentaire. À droite, le cliché couleur montre une microhémorragie et un effet de relief focalisé (flèche noire) (clichés T. Desmettre).

## Brèves

de données à grande échelle dans les conditions de pratique clinique courante [5]. Les ophtalmologistes participants au programme reportent les données correspondant à au moins 80 % de leurs patients. Le nombre de ces participants augmente régulièrement avec par exemple en France, le Pr Vincent Daien de Montpellier et le Dr Benjamin Wolff de Strasbourg. Le système analyse l'acuité visuelle en logMAR, la présence de signes d'activité des néovaisseaux selon des caractères prédéfinis, le type de traitement, la notion d'effets indésirables et la notion de traitements antérieurs.

L'article publié dans le dernier numéro de *Retina* correspond à des données collectées en Australie, en Nouvelle-Zélande et en Suisse chez des patients traités entre le 1<sup>er</sup> novembre 2012 et le 31 janvier 2014. Il s'agit d'une étude observationnelle qui incluait des yeux naïfs de traitement avec des néovaisseaux de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) traités par aflibercept en *Treat & Extend*. Les principaux critères de jugement étaient le changement de l'acuité visuelle à 24 mois et le nombre d'injections et de visites au cours de la période d'étude.

L'étude analyse les données de 136 yeux chez 123 patients ayant complété 24 mois de suivi sous aflibercept. L'âge moyen était de 77,2 ans et 59 % des patients étaient des femmes. L'acuité visuelle moyenne est passée de 61,4 lettres initialement à 67,4 à 24 mois (+ 6,0 lettres; IC 95 % : 3,3-8,5; 0,001). Au cours du suivi, la proportion d'yeux ayant une acuité visuelle  $\geq$  70 lettres (20/40) a augmenté (40 % à 58 %,  $P < 0,001$ ) et la proportion d'yeux ayant une acuité visuelle  $\leq$  35 lettres (20/200) est restée identique (10 %,  $P = 0,547$ ).

90 % des yeux avec une acuité visuelle initiale supérieure ou égale à 70 lettres (20/40) ont pu la maintenir jusqu'à 24 mois. De la première à la deuxième année de traitement, le nombre moyen d'injections (7,8 vs 5,7;  $P < 0,001$ ) et le nombre de visites de contrôle (8,7 vs 6,5,  $P < 0,001$ ) ont diminué pour les yeux complétant 24 mois de traitement.

Lorsque les auteurs incluent en outre la cohorte des 60 yeux dont le suivi a été inférieur à 24 mois et la cohorte des 14 yeux qui ont bénéficié d'un changement de traitement pour passer

au ranibizumab (*switch*) la variation moyenne de l'acuité par rapport à l'inclusion était de + 5,6 lettres (IC 95 % : 3,3-7,7).

Les auteurs concluent que ces données indiquent que les yeux traités avec l'aflibercept (monothérapie), dans les conditions d'une pratique clinique courante avec un régime de *T & E* peuvent obtenir de bons résultats visuels tout en diminuant la charge des traitements et les visites de contrôle.

### BIBLIOGRAPHIE

1. RAYESS N, HOUSTON SK, GUPTA OP *et al.* Treatment outcomes after 3 years in neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen. *Am J Ophthalmol*, 2015;159:3-8.
2. ARNOLD JJ, CAMPAIN A, BARTHELMES D *et al.* Two-year outcomes of "treat and extend" intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2015;122:1212-1219.
3. TOALSTER N, RUSSELL M, NG P. A 12-month prospective trial of inject and extend regimen for ranibizumab treatment of age related macular degeneration. *Retina*, 2013;33:1351-1358.
4. WYKOFF CC, CROFT DE, BROWN DM *et al.* Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age related macular degeneration: TRESX-AMD 1-year results. *Ophthalmology*, 2015;122:2514-2522.
5. 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.



**T. DESMETTRE**

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

## Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

### Éditorial



**J. ZERBIB**  
Nice Retina, NICE.

La génétique des maladies rétiniennes connaît des avancées claires et prometteuses. De la description des maladies, puis l'identification des premiers gènes, l'ère de la thérapie génique a fait maintenant son entrée dans le domaine de l'ophtalmologie. Son champ d'action est vaste et s'étend des dystrophies rétiniennes héréditaires aux pathologies plus fréquentes et multifactorielles telles la DMLA et la rétinopathie diabétique. Les résultats des premières phases de thérapie génique chez l'homme (phase I/II) ont été publiés, et ce dans plusieurs pathologies : l'amaurose congénitale de Leber, la maladie de Stargardt, les rétinites pigmentaires, le rétinoblastome lié à l'X, la DMLA exsudative... Les approches sont innovantes : apport du gène défectueux dans les maladies monogéniques mais également par le biais de la fabrication de protéines solubles impliquées dans la cascade physiopathologique (ex : dans la DMLA par l'apport d'un gène aux propriétés anti-VEGF).

La pharmacogénétique, c'est-à-dire, l'utilisation de traitements spécifiques en fonction du génotype des patients, déjà réalisée en pratique clinique en cardiologie ou en oncologie, a également fait son entrée dans la recherche en ophtalmologie pour la DMLA.

La partie thérapeutique n'est pas le seul domaine dans lequel la génétique a fait des avancées. Les nouvelles techniques d'analyse du génome ont permis la réalisation d'études pangénomiques efficaces et l'identification de nouvelles régions génomiques d'intérêt dans la DMLA par exemple. De nouvelles entités et maladies ont été décrites (ex : rétinopathie froissée de Martinique, Jean-Charles *et al.*). L'imagerie rétinienne multimodale a également été analysée dans les dystrophies rétiniennes, montrant par exemple des altérations périphériques en autofluorescence sur l'imagerie grand-champ dans la dystrophie "maculaire" de Stargardt (Klufas *et al.*). Des séries de cas dans des pathologies rares ont été publiées et permettent d'apporter des informations supplémentaires (ex : dystrophie maculaire vitelliforme exsudative aiguë polymorphe Barbazeetto *et al.*, dystrophie choroïdienne postérieure polaire annulaire, Lenis *et al.*). De nouvelles mutations sont régulièrement décrites dans les dystrophies déjà connues.

Ainsi du diagnostic, à la clinique, ainsi que l'imagerie et le traitement, tous ces domaines sont concernés par les progrès de la génétique.

## I Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

# Les dystrophies maculaires

**RÉSUMÉ:** Les dystrophies maculaires héréditaires sont rares (deux fois moins fréquentes que les rétinites pigmentaires) mais restent sévères par l'atteinte précoce de la fonction visuelle centrale, exceptée les dystrophies vitelliformes. La maculopathie de Stargardt est la principale maculopathie de transmission autosomique récessive touchant le plus souvent un jeune enfant qui perdra rapidement sa vision centrale, mais pourra suivre une scolarité aménagée (temps additionnel, utilisation de l'ordinateur, de la tablette, cours en support numérique).

Les dystrophies des cônes sont plus rares et de diagnostic difficile au stade précoce avec une ERG grand champ dans les limites de la normale y compris pour les réponses issues des cônes ; une myopie forte est fréquente en cas de transmission liée à l'X.

Point essentiel, il n'y a aucune indication à pratiquer une angiographie en cas de suspicion de dystrophie maculaire héréditaire (ou de rétinite pigmentaire) en l'absence de complications néovasculaires.



**J. BOULHIC**<sup>1</sup>, **B. BOCQUET**<sup>1</sup>,  
**S. DEFOORT-DHELLEMES**<sup>2</sup>,  
**F. AHARCHI**<sup>1</sup>, **M. BELTRAN**<sup>1</sup>,  
**I. AUDO**<sup>3</sup>, **I. MEUNIER**<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Centre National de référence Maladies Rares, Affections sensorielles génétiques, MONTPELLIER.

<sup>2</sup> Service d'Ophtalmologie et d'explorations fonctionnelles, Centre national de Compétence Maladies rares, CHU, LILLE,

<sup>3</sup> Centre national de référence Maladies rares, Centre REFERET, Institut de la vision, Hôpital des 15-20, PARIS.

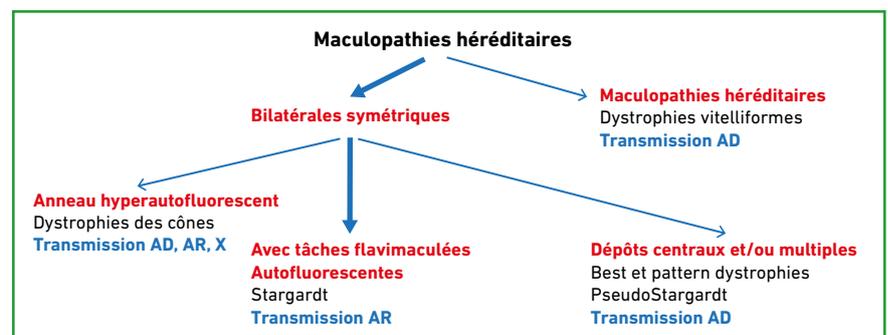
Ces trois structures sont membres de la filière nationale Sensgène et/ou de la filière européenne ERN-EYE qui fédèrent les centres ophtalmologiques Maladies Rares.

Les dystrophies maculaires héréditaires sont moins fréquentes que les rétinites pigmentaires et regroupent des entités très différentes, certaines étant mieux connues telles la maladie de Stargardt et la maladie de Best, d'autres probablement sous-estimées de part les difficultés diagnostiques notamment les dystrophies des cônes et les dystrophies mitochondriales.

En l'absence d'histoire familiale, l'hypothèse héréditaire est à considérer devant toute pathologie bilatérale symétrique (excepté les dystrophies vitelliformes), après avoir éliminé une cause inflammatoire, toxique ou dégénérative.

Les patients rapportent une baisse d'acuité visuelle, une photophobie variable, un scotome. Il n'y a pas d'héméralopie (à distinguer d'une lenteur d'adaptation aux variations de luminosité) et le champ visuel périphérique est respecté. Attention, si le patient est photophobe, l'examen du champ visuel peut être faussé par l'éblouissement généré par la lumière de la coupole. Dans ce cas, le champ visuel pourra être réalisé ou refait en ambiance mésopique.

On sépare sur la base de l'imagerie en autofluorescence les dystrophies maculaires (*fig. 1*):



**Fig. 1:** Arbre diagnostique simplifié des maculopathies héréditaires. AD : autosomique dominant, AR : autosomique récessif, X : transmission liée à l'X.

NOUVEAU

# Autorisation d'importation

# Hyalase® 1500 UI.

Poudre pour solution injectable  
sans excipient / sans conservateur

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

L'ANSM a accordé aux Laboratoires NEGMA le 18 décembre 2017 une autorisation d'importation de **HYALASE® 1500 UI, poudre pour solution injectable (boîte de 10 ampoules)**.

Ce médicament est réservé à l'usage professionnel et aux spécialistes en chirurgie plastique, reconstructive et esthétique, en chirurgie maxillo-faciale, en chirurgie orale, en oto-rhino-laryngologie-chirurgie cervico-faciale, en dermatologie et ophtalmologie, ainsi qu'aux établissements de santé dans lesquels exercent ces professionnels.

**Classe thérapeutique :**

**Hydrolyse des mucopolysaccharides de l'acide hyaluronique/hyaluronidase enzyme.**

**Indication thérapeutique :**

**Traitement des complications vasculaires graves au site d'injection de l'acide hyaluronique (nécroses liées à des embolies artérielles).**

Pour toute question sur l'approvisionnement de Hyalase® 1500 UI, poudre pour solution injectable, nous vous invitons à contacter les Laboratoires NEGMA par téléphone au 01 61 37 20 08, par fax au 01 61 37 20 35 ou par mail [advgrossistesdepositaires@wockhardt.fr](mailto:advgrossistesdepositaires@wockhardt.fr)

Pour toute information complémentaire, merci de contacter l'information médicale des Laboratoires NEGMA au 01 61 37 20 23. [www.laboratoiresnegma.fr](http://www.laboratoiresnegma.fr)

Veillez agréer, Madame, Monsieur, Cher Confrère, l'expression de nos sincères salutations.



Patrick DARSESES, Pharmacien Responsable

**NEGMA**  
LABORATOIRES



Boîte de 10 ampoules

Code CIP : 3400 959116864

Code UCD : 3400 894334798

## Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

– avec lésions hyperautofluorescentes i.e la maculopathie de Stargardt, les dystrophies vitelliformes, les pseudo-Stargardt, la *malattia leventinese*;  
 – sans lésions hyperautofluorescentes i.e. les dystrophies des cônes, le rétinosischisis juvénile.

Le pronostic de ces maculopathies est plutôt réservé en dehors de la maladie de Best et des dystrophies pseudovitelliformes où le patient garde le plus souvent une acuité visuelle de plus de 5/10<sup>e</sup> sur au moins un œil.

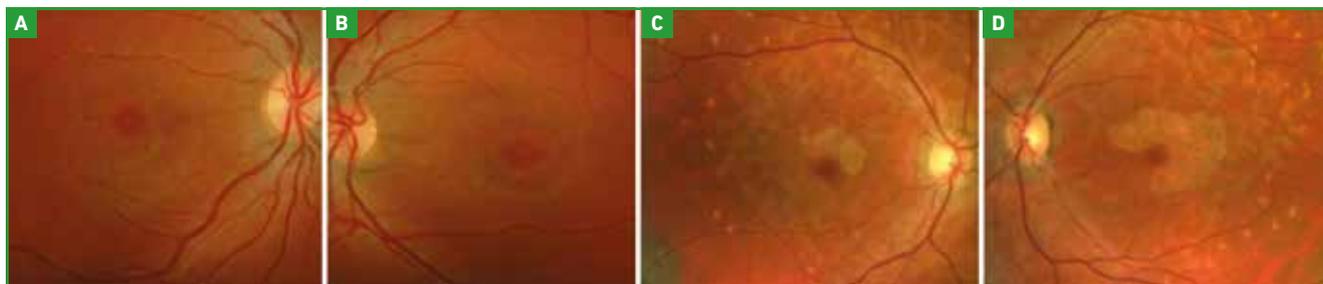
### Maculopathie de Stargardt

C'est la plus fréquente des maculopathies héréditaires avec deux pics de fréquence, le premier chez l'enfant ou l'adolescent, le deuxième chez l'adulte (**fig. 2**).

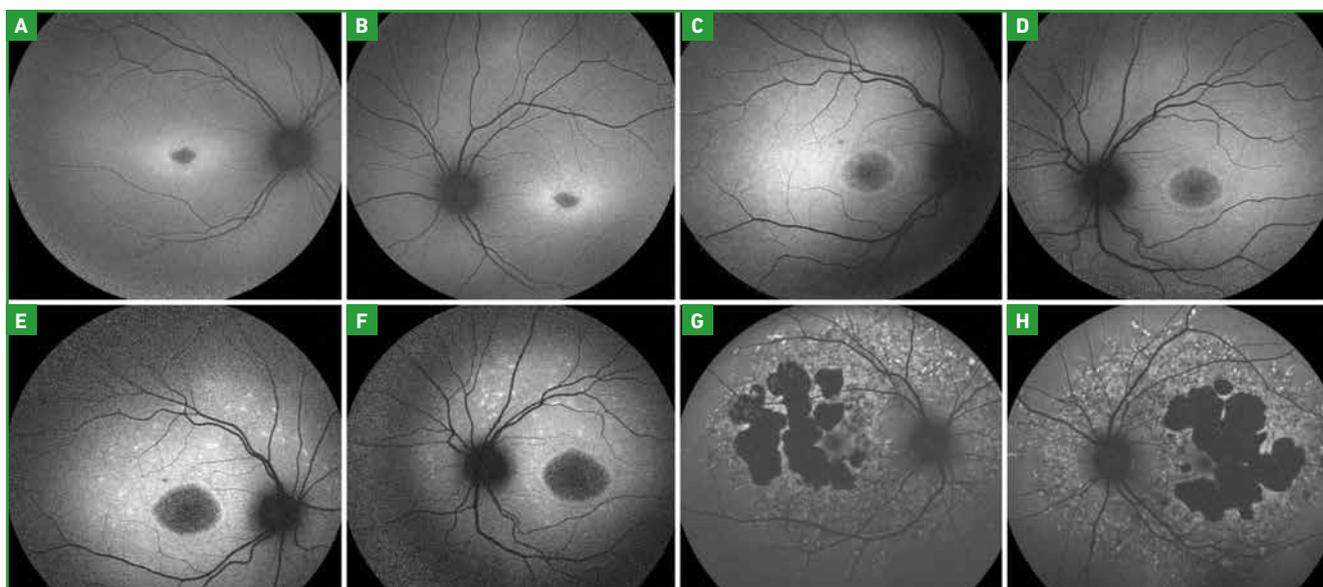
La baisse d'acuité visuelle est bilatérale, rapidement évolutive chez l'enfant (en quelques mois), plus lente chez l'adulte (en quelques années). Le scotome est central chez l'enfant, péricentral chez l'adulte. Les tests de vision des couleurs tels le 15Hue désaturé est peu altéré

ou en rapport avec la baisse d'acuité visuelle.

Au fond d'œil, les taches flavimaculées sont très évocatrices (autres diagnostics : le pseudo-Stargardt et les mitochondriopathies génétiques ou toxiques (anti-rétroviraux)). En l'absence de taches flavimaculées chez l'enfant à la phase précoce, la fovéola apparaît hypoautofluorescente ovale à grand axe horizontal. Puis, la macula devient hétérogène alternant des lésions de petites tailles hypo- et hyperautofluorescentes (**fig. 3**).



**Fig. 2 :** Maladie de Stargardt. **A-B :** clichés couleurs : enfant de 8 ans avec une acuité visuelle effondrée en 9 mois, chiffrée à 0,16 P3 œil droit et 1/10<sup>e</sup> P3 œil gauche. L'atteinte est fovéolaire centrale avec quelques taches pisciformes périfovéolaires. **C-D :** clichés couleurs : adulte de 55 ans avec une acuité visuelle de 10/10<sup>e</sup> mais un handicap lié au scotome périfovéolaire. Noter les plages d'atrophie périfovéolaires.



**Fig. 3 :** Clichés en autofluorescence de deux cas de maladie de Stargardt génétiquement prouvée chez des enfants (A-F) et chez un adulte (G-H). **A, B :** enfant de 9 ans, acuité de 0,16 aux deux yeux. L'enfant a perdu en 7 mois sa vision de lecture. Il n'est pas photophobe malgré une acuité très basse. La fovéola apparaît ovale agrandie. On note autour de la fovéola une couronne hyperautofluorescente. Il n'y a pas de taches flavimaculées satellites. **C, D-E, F :** enfant de 7 ans vu en 2015 puis 2017 avec une acuité visuelle de 0,1 P3 aux deux yeux. L'atteinte intéresse l'ensemble de la fovéola qui est hétérogène hypoautofluorescente avec un liseré hyperautofluorescent. Noter l'apparition de taches flavimaculées hyperautofluorescentes. L'épargne péripapillaire devient visible sur les clichés réalisés en 2017. **G, H :** adulte de 57 ans. L'atteinte est ici très différente extrafovéolaire et l'atrophie est complète chorioretinienne. L'acuité est de 10/10<sup>e</sup>; le handicap visuel est lié au scotome central et à la lenteur d'adaptation aux variations de luminosité.

En tomographie à cohérence optique, on recherche aux stades infracliniques chez l'enfant une hyperréflexivité fovéolaire de la couche nucléaire externe en regard de la limitante externe, un aspect granité discontinu de la ligne ellipsoïde, un amincissement de la couche nucléaire externe (fig. 4). Chez l'adulte, la topographie des lésions (discontinuité et disparition de la ligne ellipsoïde, amincissement de la couche nucléaire externe) est très différente, périfovéolaire (fig. 3GH et fig. 5).

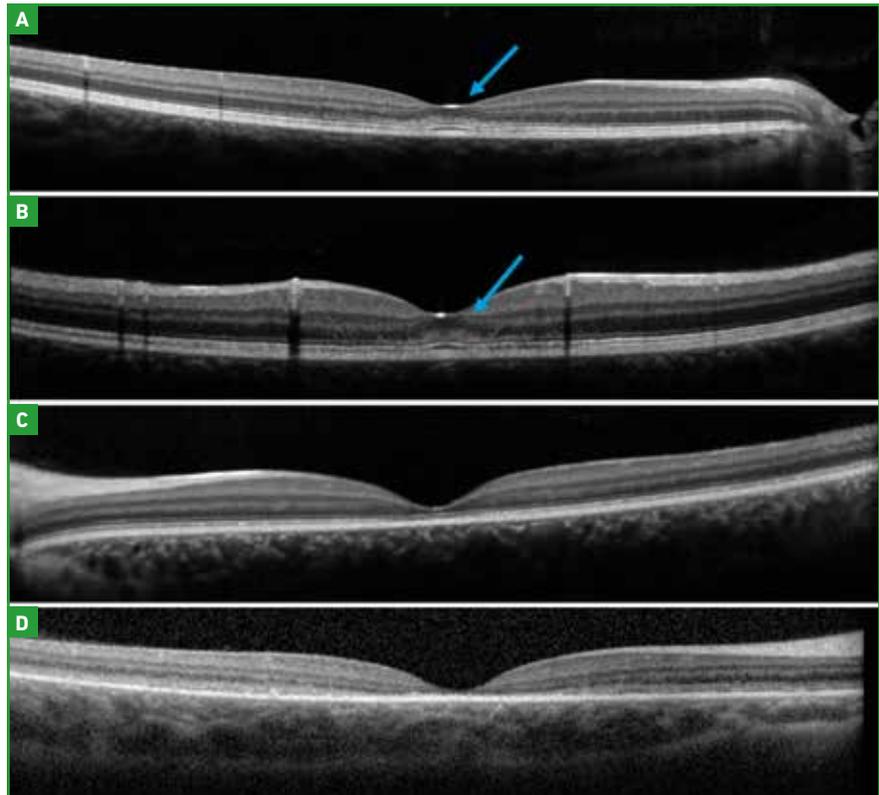
Si un seul message doit être retenu : tout sujet ayant une maculopathie de Stargardt (ou toute autre maculopathie) doit avoir un électrorétinogramme grand champ (suivant les recommandations de l'ISCEV). En effet, certaines pathologies plus rares peuvent simuler une maculopathie de Stargardt, notamment les céroïdes lipofuscinoses (ERG électronégatif) et le syndrome de Bardet-Biedl (avec des réponses issues des bâtonnets et des cônes diminuées) (fig. 6).

## ■ Maladie de Best

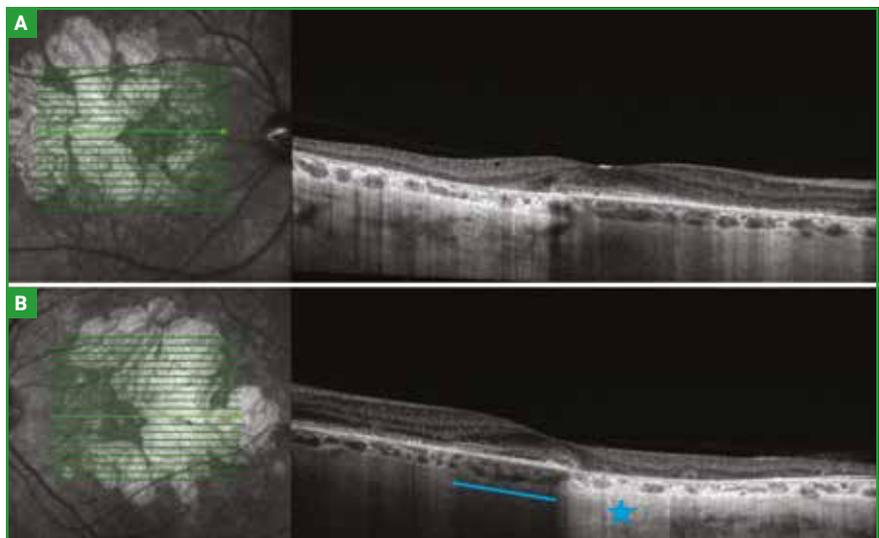
La maladie de Best est une maculopathie juvénile autosomique dominante dont le pronostic est plutôt favorable avec une acuité visuelle de plus de 5/10<sup>e</sup> sur au moins un œil dans la plupart des cas.

Les lésions sont découvertes de façon fortuite (matériel non fragmenté, acuité de 10/10<sup>e</sup>) ou lors d'une baisse d'acuité visuelle par fragmentation du matériel ou complication néovasculaire. La baisse d'acuité peut être unilatérale ou bilatérale, et réversible dans le temps, en partie ou en totalité après la résorption des dépôts.

Les lésions vitelliformes sont uniques ou multiples, maculaires ou extramaculaires. Elles sont arrondies ou ovalaires, déclives avec ou sans hypo-

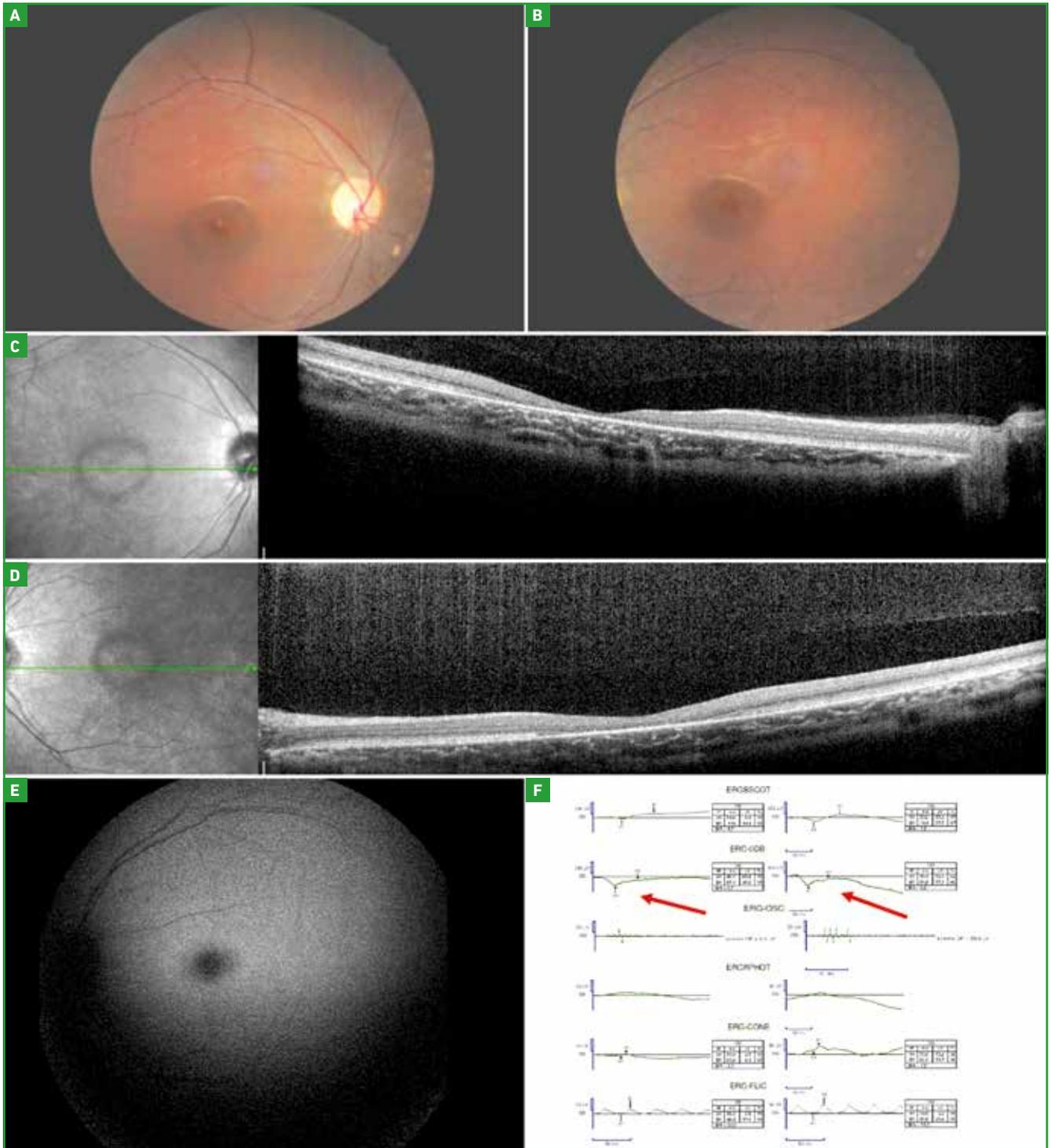


**Fig. 4 :** Aspects OCT dans la maculopathie de Stargardt. **A, B :** forme présymptomatique de l'enfant (acuité visuelle de 10/10<sup>e</sup>) avec une hyperréflexivité de la couche nucléaire externe adjacente à la limitante externe en fovéolaire (flèches bleues, **A :** œil droit, **B :** œil gauche). **C :** forme symptomatique chez un enfant avec une acuité visuelle diminuée. Noter l'amincissement de la couche nucléaire externe (zone des noyaux des photorécepteurs), l'aspect granité de la ligne ellipsoïde. **D :** enfant de 11 ans avec une acuité visuelle de 1/10<sup>e</sup>. Noter l'amincissement de la couche nucléaire externe et la disparition complète de la limitante externe, de la ligne ellipsoïde et d'interdigitations.

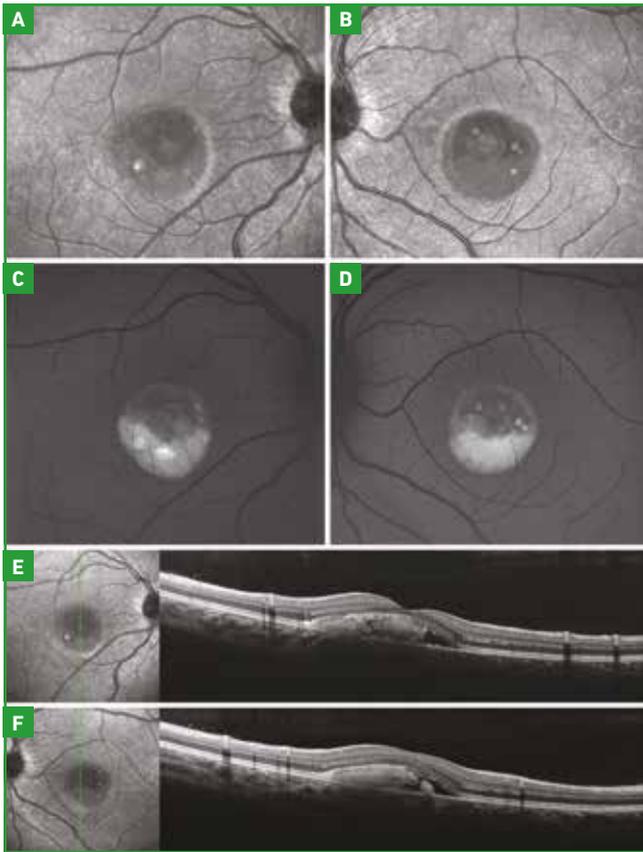


**Fig. 5 :** **A, B :** aspects en tomographie à cohérence optique de la périfovéopathie de Stargardt de l'adulte. Noter la persistance de la ligne ellipsoïde en rétrofovéolaire (**bande bleue**) et l'hyper-réflexivité de la choroïde dans la zone atrophique (**étoile bleue**).

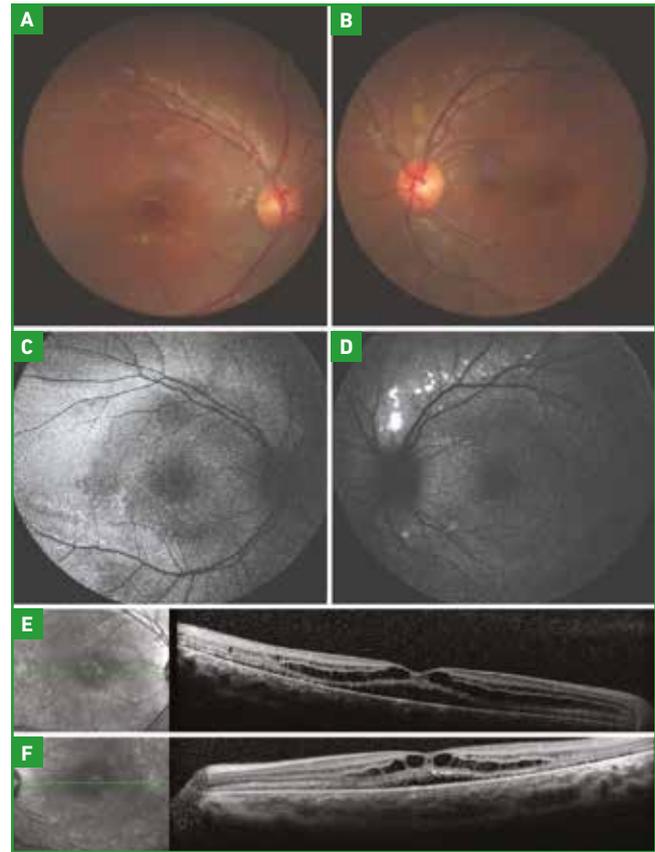
## Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine



**Fig. 6 :** Enfant de 9 ans adressé pour diagnostic génétique d'une "maculopathie de Stargardt". L'acuité visuelle a rapidement baissé, chiffrée à 1/20<sup>e</sup> aux deux yeux. **A, B :** sur les clichés couleurs la macula est remaniée. La réduction du calibre des vaisseaux rétiniens est en faveur d'une atteinte rétinienne diffuse allant contre le diagnostic de maculopathie de Stargardt. **C, D :** coupe maculaire en tomographie à cohérence optique : l'atteinte est très large avec une perte de la ligne ellipsoïde et une diminution de l'épaisseur de la couche nucléaire externe. **E :** aucune tache hyperautofluorescente n'est visible. **F :** dans l'hypothèse d'une maculopathie de Stargardt, les réponses issues des bâtonnets sont normales, plus rarement diminuées. L'aspect noté chez cet enfant est électronégatif. Ceci oriente vers une céroïde lipofuscinose. Il existait une épilepsie et des troubles du comportement avec une agressivité.



**Fig. 7 :** Maladie de Best forme classique de transmission autosomique dominante. La lésion est maculaire unifocale (A, B). Le matériel est décliné hyperautofluorescent (C, D). Le matériel est hyperréfléctif, la rétine neurosensorielle est préservée en tomographie à cohérence optique (E, F).



**Fig. 8 :** Maladie de Best multifocale de transmission autosomique récessive chez un enfant de 10 ans. L'acuité visuelle est de 3/10° œil droit et 6/10° œil gauche. A, B: clichés couleurs, C-D: clichés en autofluorescence, E-F: coupes en tomographie à cohérence optique. Noter les éléments kystiques (E, F) et les dépôts multiples (C, D).

pion, de stades identiques ou différents pour le même œil ou d'un œil à l'autre (fig. 7).

L'OCT est essentiel pour vérifier l'absence de néovaisseaux ou de fibrose, d'exsudation intrarétinienne. Toutefois, de tels signes peuvent être présents dans les formes de transmission autosomique récessive en l'absence de toute néovascularisation. Dans ces formes récessives et contrairement à la forme classique dominante, l'ERG grand champ est altéré et l'évolution est sévère vers une dystrophie mixte (fig. 8).

Les complications néovasculaires actives peuvent justifier des injections intraoculaires.

Dans la maladie de Best (mutations dans le gène *BEST1*) par opposition à la dystrophie pseudovitelliforme de l'adulte (mutations dans les gènes *PRPH2*, *IMPG1* ou *IMPG2*), on retrouve classiquement une histoire familiale, un âge de début avant 40 ans, de larges dépôts fortement hyperautofluorescents et un EOG altéré.

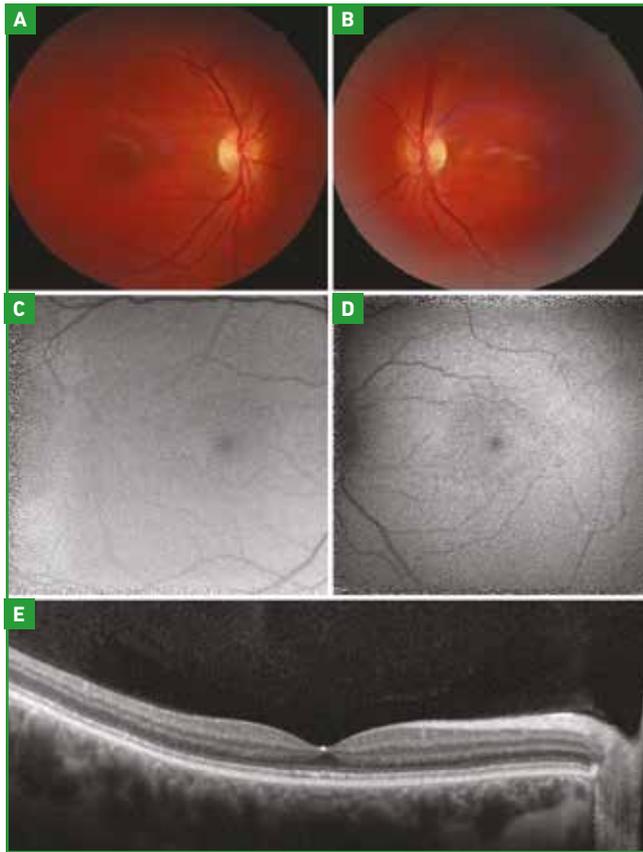
### ■ Dystrophie des cônes

Les gènes impliqués étant communs, les dystrophies des cônes se distinguent des dystrophies mixtes cônes-bâtonnets par l'absence d'héméralopie, de réduction du champ visuel périphérique, de lésions de la périphérie rétinienne en

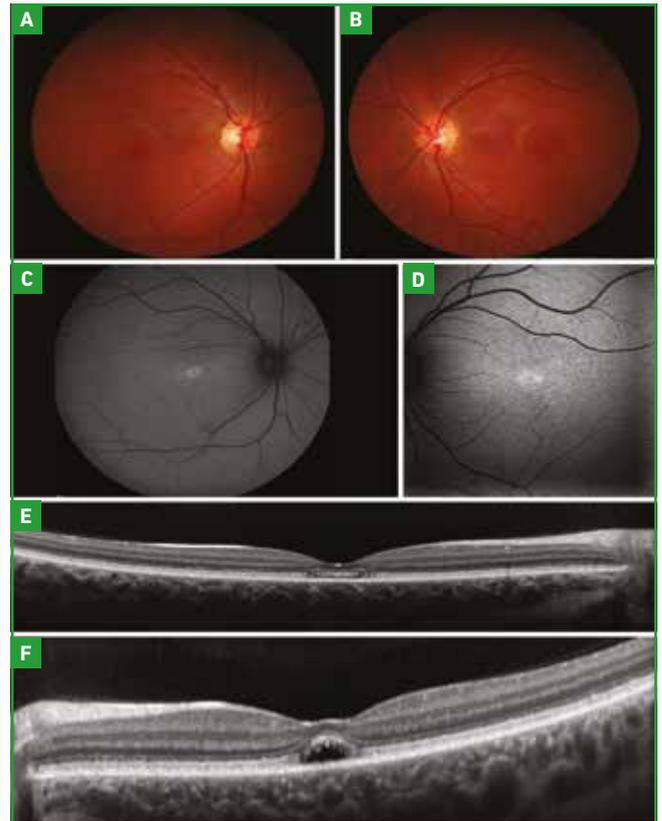
imagerie et à l'ERG avec une diminution des réponses issues des cônes et une préservation des celles issues des bâtonnets.

Les dystrophies des cônes pures sont rares et de diagnostic difficile à la phase précoce. Le patient rapporte une baisse d'acuité visuelle bilatérale variable avec un scotome central et des difficultés à distinguer certaines couleurs pâles. La photophobie est évocatrice car précoce et intense. Elle peut toutefois être peu marquée. Une myopie forte est fréquemment associée aux dystrophies des cônes de transmission liée à l'X. Mais contrairement aux rétinites pigmentaires liées à l'X et à la choroïdémie, les femmes conductrices n'ont pas de signes singuliers au fond d'œil.

## Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine



**Fig. 9 :** Dystrophie des cônes chez un patient de 32 ans avec une acuité de 8/10<sup>e</sup> aux deux yeux. Les altérations au fond d'œil et de l'autofluorescence restent discrètes (A, D). En imagerie à cohérence optique (E), la ligne ellipsoïde est continue et a un aspect granité. L'ERG vient confirmer le diagnostic de dystrophie des cônes avec une diminution des réponses issues des cônes.



**Fig. 10 :** Dystrophie des cônes chez la cousine du sujet de la figure 9. L'acuité est de 5/10<sup>e</sup>. La macula est remaniée. La fôvêa est hyperautofluorescente. L'aspect en OCT est évocateur d'une atteinte des cônes avec un aspect granité et un défaut rectangulaire à l'œil droit (E). À l'œil gauche, l'aspect est ici atypique et orienté à tort vers des dépôts (F). À l'ERG, les réponses issues des cônes sont modérément diminuées (G).

Les modifications rétinienne peuvent être très discrètes, non décelables au fond d'œil. Ceci justifie de réaliser une imagerie en autofluorescence et en OCT. On recherchera un anneau périfovéolaire entourant une zone hétérogène sans plages hypoautofluorescentes en périphérie. En SD-OCT, les altérations limitées à la zone maculaire peuvent être très discrètes et peu spécifiques : ligne ellipsoïde granitée irrégulière, discontinue ou plus spécifique : aspect rectangulaire optiquement vide (**fig. 9 et 10**).

L'ERG est incontournable en confirmant l'absence d'atteinte des bâtonnets mais

parfois déroutant car les réponses issues des cônes peuvent être très discrètement diminuées à la phase précoce.

### Les panels de gènes associés aux maculopathies

Nous pourrions croire que disposant de panels permettant d'analyser les principaux gènes associés aux maculopathies, nous serions désormais affranchis de l'analyse sémiologique et de la démarche diagnostique. Ce serait sans compter les difficultés de distinguer des variations rares dans la séquence du gène

n'altérant pas la protéine *in fine* (variants non pathogènes), de variations rares altérant la protéine (variants pathogènes ou mutations).

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

## ■ Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

# Dystrophies héréditaires de la rétine

**RÉSUMÉ:** Les dystrophies rétinienne héréditaires représentent un ensemble d'affections très hétérogènes sur le plan clinique, génétique et moléculaire. Les manifestations sont purement oculaires ou plus rarement associées à une maladie générale. Elles ont une faible prévalence, entraînant une atteinte le plus souvent symétrique et progressive. La démarche diagnostique prendra en compte l'anamnèse (histoire familiale avec arbre généalogique, signes de fonctionnels, progression de la maladie), et les données du fond d'œil, des examens morphologiques (cliché en autofluorescence, tomographie à cohérence optique) et fonctionnels (vision des couleurs, champ visuel, électrophysiologie). Les hérédo-dégénérescences rétinienne les plus fréquentes sont les suivantes : la rétinopathie pigmentaire (qui représente 50 % des dystrophies), la maladie de Stargardt, la dystrophie des cônes, et la maladie de Best.



**A. SIKORAV, R. BLANCO-GARAVITO**  
Service d'Ophtalmologie,  
CHI, CRÉTEIL.

Les dystrophies héréditaires de la rétine sont des maladies rares avec une prévalence estimée de 1 sur 3 000 à 5 000. Elles constituent un groupe hétérogène de pathologies dans lesquelles une défaillance génétique héréditaire entraîne une altération de la rétine, de façon plus ou moins symétrique et progressive. Du fait de leur faible prévalence et de leur grande hétérogénéité, l'étude de ces maladies est difficile.

Pour faciliter leur prise en charge, des regroupements de plusieurs spécialités médicales et paramédicales existent : ce sont les Centres de Référence Maladies Rares (CRMR). En effet, ces structures ont été créées spécifiquement afin de pouvoir partager des informations grâce à l'effort collaboratif de plusieurs experts dans le domaine. L'intégration des données de façon à la fois individualisée et collective constitue la meilleure manière de prendre en charge ces patients.

Cela dit, le premier diagnostic ou la première suspicion diagnostique a souvent lieu au cabinet, où l'ophtalmologiste doit savoir reconnaître les signes et symptômes qui évoquent une dystrophie rétinienne.

Les hérédo-dégénérescences rétinienne les plus fréquentes sont les suivantes : la rétinopathie pigmentaire (qui représente 50 % des dystrophies), la maladie de Stargardt, la dystrophie des cônes, et la maladie de Best sur lesquelles nous reviendrons dans ce dossier.

### ■ Rétinopathie pigmentaire

Les rétinopathies pigmentaires (RP) constituent un groupe de dystrophies rétinienne progressives secondaires à une production anormale de photorécepteurs. Leur fréquence est estimée à 1/5 000. Il en existe deux types, à savoir : les dystrophies type bâtonnets-cônes (*rod-cone*) et les dystrophies type cônes-bâtonnets (*cone-rod*) (aussi connue comme RP inverse).

Cette classification est fondée sur le degré d'atteinte des deux types de photorécepteurs à l'examen clé pour le diagnostic : l'électrorétinogramme. Dans le premier cas de figure, la réponse est d'abord altérée sur les bâtonnets (stimulations scotopiques) et puis, plus tard, la réponse tant des cônes comme des bâtonnets est altérée.

## Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

Dans les RP type cône-bâtonnets, il existe une atteinte prédominante sur les réponses photopiques (cônes). Ainsi, du fait de l'atteinte précoce centrale, il y a une diminution importante et rapide de l'acuité visuelle, par rapport aux RP type bâtonnet-cônes classiques, dont l'acuité visuelle peut rester conservée pendant longtemps. Dans les formes évoluées ou stades agoniques des deux types de RP, les réponses sont non discernables du bruit du fond tant pour le système scotopique que pour le système photopique.

Leur présentation peut varier selon les différents modes de transmission (à savoir autosomique récessive, autosomique dominante, récessive liée à l'X et sporadique); les RP dominantes sont en règle générale les formes les moins sévères et celles liées à l'X les plus sévères (*tableau I*).

### 1. Présentation clinique

La plainte principale du patient atteint d'une RP est souvent une héméralopie, mais ils peuvent aussi consulter pour une baisse d'acuité visuelle (dans le cas d'une atteinte maculaire précoce) ou pour une réduction du champ visuel (au stade évolué de la maladie).

L'examen à la lampe à fente peut retrouver un segment antérieur normal ou des cataractes précoces, d'avantage sous capsulaires. Le vitré peut être légèrement chargé. Au fond d'œil, la triade classique peut être présente de manière plus ou moins complète: pâleur papillaire avec un aspect "cireux", diminution du calibre vasculaire, dépôts pigmentaires périphériques (parfois même au pôle postérieur) connus comme des "pseudo ostéoblastes" (*fig. 1*).

### 2. Examens complémentaires

Un champ visuel (CV) type Goldman mettra en évidence des altérations allant d'un CV presque normal avec une diminution de la sensibilité rétinienne jusqu'à un CV tubulaire.

Mode de Transmission	Caractéristiques
Autosomique récessif (AR)	Le plus commun, pronostic variable
Récessif liée à l'X	Le moins commun, la forme la plus sévère
Autosomique dominant (AD)	La forme la moins sévère; début tardif
Sporadique	30-50 %, pronostic variable

Tableau I: Rétinopathies pigmentaires du type bâtonnets cônes.

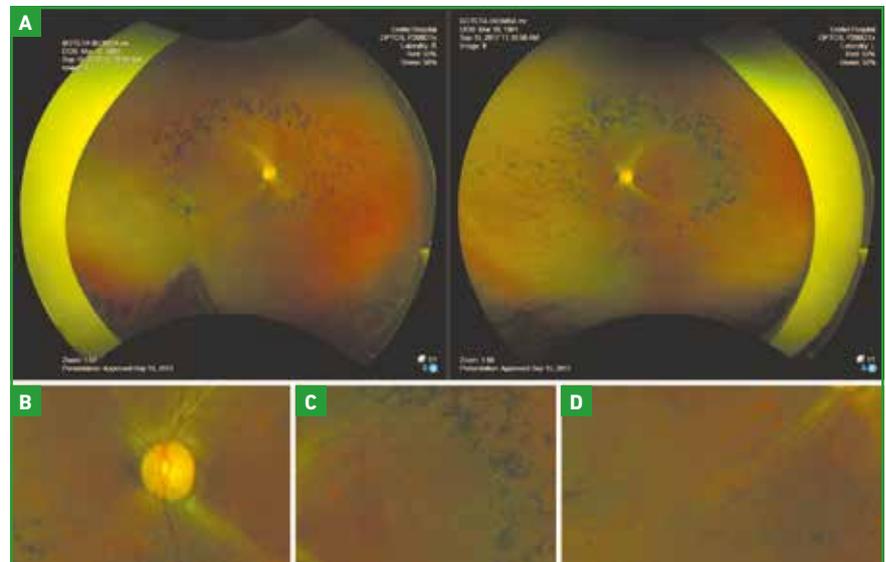


Fig. 1: Rétinopathie pigmentaire. A: photographie ultra grand champ des deux yeux d'une patiente de 36 ans atteinte d'une RP autosomique récessive. B: grossissement de la papille: forte pâleur et aspect cireux. C: grossissement de la moyenne périphérie: groupements pigmentaires connus comme ostéoblastes. D: atteinte vasculaire: diminution du calibre des artères.

L'examen clé pour le diagnostic est l'ERG, il nous permet de mettre en évidence un dysfonctionnement des photorécepteurs.

L'examen par autofluorescence permet de visualiser les plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine

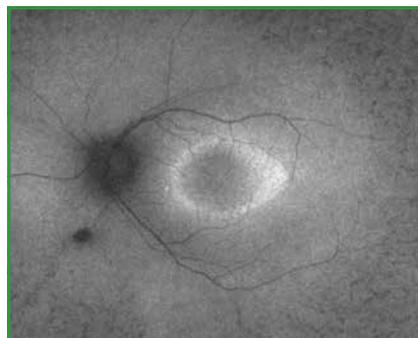


Fig. 2: Autofluorescence dans une rétinopathie pigmentaire. Atteinte périfovéolaire caractérisée par un anneau hyper-autofluorescent.

(hypoautofluorescence) ainsi que la présence d'un anneau hyperautofluorescent périfovéolaire souvent associé aux atteintes des cônes (*fig. 2*). D'autres types d'hyperautofluorescence peuvent être liés à des altérations génétiques spécifiques (dépôts périphériques dans les atteintes du gène *ABCA4* ou double anneau dans les atteintes liées au gène *NR2E3*).

L'examen en SD-OCT permet de visualiser l'extension de l'atteinte des photorécepteurs dans l'aire maculaire et au-delà. Il est très utile dans le cas de suivi des œdèmes maculaires liés à une rétinopathie pigmentaire.

### 3. Traitement

À ce jour il n'existe aucun traitement pour les RP avec une AMM en France.

Seul le dispositif de vision artificielle est disponible dans notre pays pour des cas particuliers. Aux États-Unis, le médicament Luxturna (voretigène néparvovec-rzyl, développé par Spark Therapeutics) vient de recevoir une approbation de la FDA pour le traitement des rétinoopathies pigmentaires liées à des mutations bialléliques sur le gène *RPE65*. Il s'agit d'une thérapie génique avec injection unique sous-rétinienne dans chaque œil et qui nécessite une immunosuppression orale pré- et post-injection. Les données sur les études cliniques réalisées avant l'obtention de l'AMM aux États-Unis sont disponibles sur le site internet de la compagnie. Une étude de phase 3 a été publiée dans le journal *Lancet* cet été [1].

## ■ Dystrophie de cônes

Les dystrophies pures des cônes sont des rétinoopathies bilatérales, le plus souvent très symétriques progressives touchant exclusivement les cônes. Elles peuvent être transmises de façon autosomique dominante, autosomique récessive ou liées à l'X.

### 1. Présentation clinique

L'atteinte à prédominance centrale est en rapport avec la physiologie des cônes. Leur disparition est en effet la cause de la baisse d'acuité visuelle centrale précoce dans cette pathologie. Un des symptômes prédominants est la photophobie. Les patients peuvent aussi se plaindre d'une vision des couleurs altérée. Le début des symptômes est vers l'adolescence ou chez le jeune adulte, les cas avec un début dans l'enfance se caractérisent par un nystagmus congénital.

L'examen du fond d'œil peut être normal au début ou déjà mettre en évidence une altération du reflet fovéolaire. Une atrophie maculaire limitée est présente dans les phases tardives. Le reste de l'examen de la rétine est normal.

### 2. Examens complémentaires

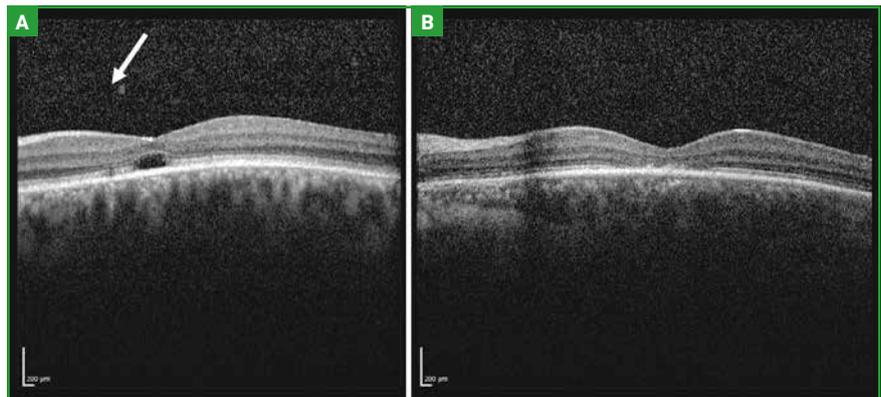
Le champ visuel Goldman mettra en évidence un scotome central absolu aux deux yeux, souvent présent en binoculaire (mais moins important). Les isoptères périphériques sont conservés. L'examen de la vision de couleurs est nettement altéré.

L'examen en SD-OCT nous met en évidence la perte de ces cellules très importantes et prédominantes dans l'aire rétrofovéolaire, une interruption de la ligne IS/OS peut être visible (lésion optiquement vide), mais aussi on peut voir aux stades plus évolués une perte totale de la rétine externe, avec un effondrement des couches internes vers la membrane de Bruch. L'entonnoir fovéolaire persiste (*fig. 3*).

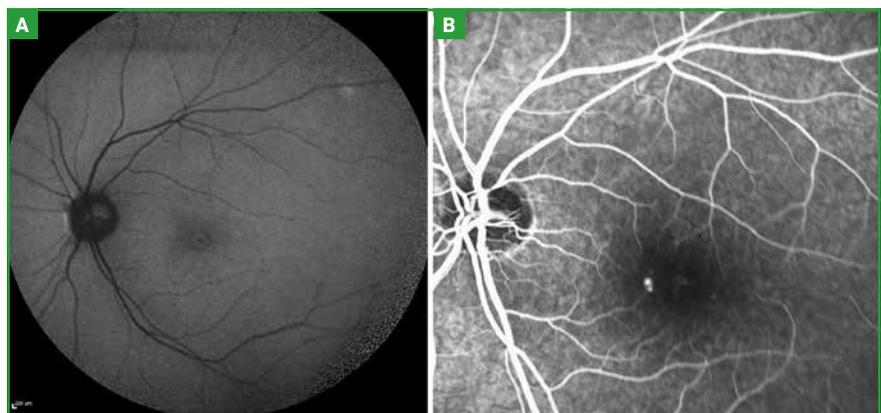
Le cliché en autofluorescence met en évidence des altérations de l'autofluorescence telles qu'un anneau périfovéolaire, une hypoautofluorescence centrale ou des plages d'hypoautofluorescence mouchetées dans l'aire fovéolaire, entre autres.

Une angiographie à la fluorescéine peut être utile dans les cas dont la présentation se chevauche avec des signes et symptômes évoquant une maladie de Stargardt sans flecks (maculopathie en œil de bœuf) ou en cas de doute diagnostique (*fig. 4*).

**L'examen incontournable est l'ERG global**, qui mettra en évidence des réponses photopiques altérées (adaptation à la lumière, système de cônes) : elles



**Fig. 3 :** SD-OCT dans les dystrophies des cônes. **A :** lésion sous fovéolaire avec perte des photorécepteurs, laissant un espace optiquement vide (*flèche blanche*). **B :** disparition des couches externes de la rétine. À noter que les couches internes sont légèrement épaissies avec encore la présence d'une dépression fovéolaire.



**Fig. 4 :** AF et FAF dans les dystrophies de cônes. **A :** altérations de l'autofluorescence mineures chez cette jeune patiente (SD OCT correspond à la *figure 3A*). **B :** angiographie à la fluorescéine de la même patiente.

## Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

peuvent être diminuées ou abolies. Les réponses scotopiques sont normales ou légèrement diminuées.

### 3. Traitement

Il n'y a pas de traitement à ce jour, mais il existe de grands espoirs dans la recherche des thérapies géniques. Une correction optique adéquate et le port des verres filtrants thérapeutiques sont indispensables.

### Maladie de Stargardt

La maladie de Stargardt ou *fundus flavimaculatus* [2] est la plus fréquente des dystrophies maculaires héréditaires.

#### 1. Présentation clinique

Elle se manifeste le plus souvent par une baisse d'acuité visuelle dans l'enfance. Certaines formes peuvent néanmoins survenir chez l'adulte de manière tardive, entre 20 à 40 ans, voire très tardive après 60 ans. Les anomalies de la vision des couleurs sont en rapport avec la sévérité de la baisse d'acuité visuelle. La photophobie est plus tardive.

Le fond d'œil au stade initial peut être normal ou retrouver un aspect granité associé une dépigmentation perifovéolaire. À la phase d'état, on observe des dépôts pisciformes jaunâtres d'abord perifovéolaires puis diffus : les flecks. Ces taches flavimaculées peuvent rester limitées à l'aire maculaire ou aller au-delà des vaisseaux temporaux. Enfin, une atrophie géographique maculaire est présente à la phase tardive ; les flecks sont alors mal définies (*fig. 5*).

#### 2. Examens complémentaires

En autofluorescence, au stade initial, la région fovéolaire est anormalement hypoautofluorescente et ovulaire (oblongue horizontale en "œil de boeuf"), plus étendue que chez le

sujet sain, avant de prendre un aspect inhomogène : les flecks sont hyperautofluorescentes lorsqu'elles sont récentes et actives, puis deviennent hypoautofluorescentes à la fin de leur évolution par effet fenêtré. La région péripapillaire est préservée.

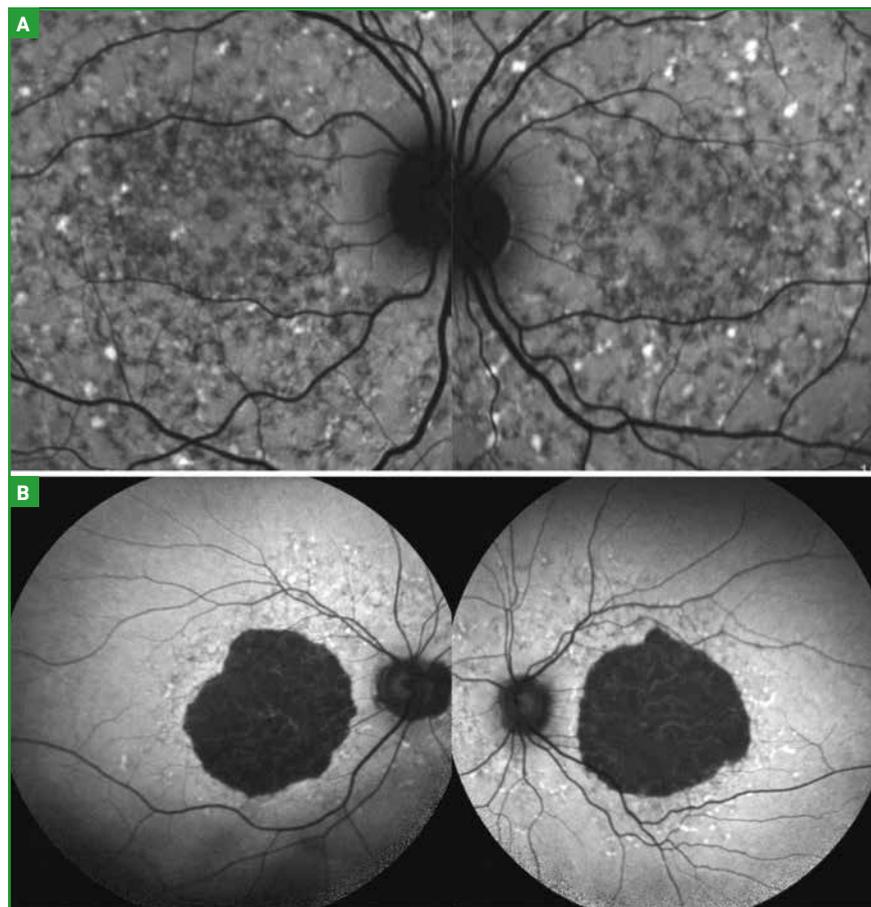
L'angiographie à la fluorescéine retrouve un silence choroïdien dans les cas typiques.

Les explorations électrophysiologiques sont essentielles pour grader le phénotype fonctionnel, avec une forte valeur pronostic (groupe 1 : maculopathie ; groupe 2 : maculopathie + dysfonction des cônes périphériques ; groupe 3 : maculopathie + dysfonction des bâton-

nets et des cônes périphériques). Selon la classification de Lois, l'ERG est normal dans la plupart des cas, éliminant une dystrophie des cônes. Cependant, l'ERG peut être altéré, soit par diminution des cônes, soit par diminution des cônes et des bâtonnets. Un risque de perte de la vision périphérique est ainsi rapporté dans ces formes avec ERG altérés [3,4].

#### 3. Transmission

La transmission est autosomale récessive, associée à une mutation du gène *ABCA4*, avec plus de 700 variants retrouvés [5]. Une autre forme plus rare est liée au gène *ELOVL4*, de transmission dominante.



**Fig. 5 :** Maculopathie de Stargardt. **A :** stade d'état. Les dépôts pisciformes sont composés principalement de lipofuscine. Les flecks actifs sont hyperautofluorescents ; les flecks en résorption sont hypoautofluorescents. **B :** stade avancé. La large plaque atrophique centrale peut mimer une DMLA atrophique. On note cependant la présence de nombreux flecks du pôle postérieur.

#### 4. Traitement

Aucun traitement curatif n'est disponible à ce jour mais plusieurs voies de recherche sont en cours. Des systèmes d'aide basse vision ainsi que le port de verres filtrants sont indispensables.

### ■ Maladie de Best

La maladie de Best [6,7], aussi appelée dystrophie vitelliforme, constitue la 2<sup>e</sup> maculopathie héréditaire en termes de fréquence. Elle est caractérisée par la présence de dépôts vitellins autofluorescents dont la séquence évolutive est stéréotypée, de l'apparition du matériel, à sa fragmentation et à sa résorption.

Sa transmission est de type autosomique dominant, à forte pénétrance, mais à expressivité variable. La mutation du gène *VMD2/BEST1* sur le chromosome 11q13 a été identifiée. Ce gène code pour la Bestrophine, une protéine située la membrane basale de l'épithélium pigmentaire et impliquée dans le fonctionnement de canaux chlorés calcium-dépendants.

#### 1. Présentation clinique

La maladie de Best survient le plus souvent dans l'enfance mais d'authentiques dystrophies maculaires de Best à début tardif ont été décrites. Les circonstances de découverte sont représentées une baisse visuelle chez un enfant d'âge scolaire ou un adulte jeune (< 40 ans) ou réalisées lors d'un examen systématique du fond d'œil. Les patients ne sont symptomatiques qu'à partir des stades de fragmentation et de résorption du matériel.

Différents stades évolutifs sont décrits selon la classification de Gass : prévitelliforme, vitelliforme, pseudohypopion, résorption avec aspect d'œuf brouillé, fibrose et atrophie. Les dépôts vitellins sont hyperau-

tofluorescents et peuvent être maculaires ou extra maculaires, uniques ou multiples, et présents de façon asymétrique à des stades évolutifs différents entre les deux yeux ou au sein du même œil (**fig. 6**). Cette asymétrie est très évocatrice d'une dystrophie vitelliforme.

#### 2. Examens complémentaires

Un bilan large d'imagerie multimodale doit être réalisé comprenant : clichés couleur, cliché en autofluorescence en lumière bleue, OCT, angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine et OCT angiographie (en cas de suspicion de néovascularisation).

L'autofluorescence met en évidence le matériel hyperautofluorescent, plus ou moins homogène selon le stade évolutif, parfois associés à des plages hypoautofluorescentes correspondant à des zones d'atrophie ou d'altération de l'épithélium pigmentaire.

En OCT, on observe une lésion hyper-réfléctive sous-rétinienne, pouvant être associée à des pseudo décollement séreux rétinien lors de la fragmentation du matériel.

L'électro-oculogramme est altéré avec une baisse du rapport Arden (dans 80 % des cas). Un électrorétinogramme sera réalisé en cas de formes de formes sévères et/ou dépôts multiples (faisant évoquer une bestrophinopathies : forme rare récessive).

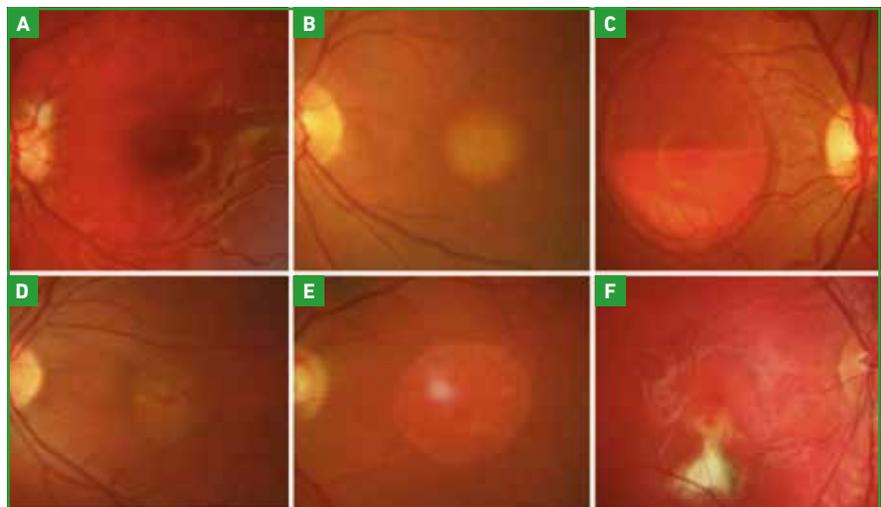
L'analyse génétique permet de retrouver la mutation de *BEST 1* dans 50 à 80 % des cas. Cependant, un résultat négatif n'exclut en effet pas la maladie car il existe d'autres gènes causals.

#### 3. Pronostic visuel

Le pronostic visuel de la maladie de Best est relativement favorable en comparaison avec les dystrophies rétinienne héréditaires : la plupart des patients conservent une acuité visuelle utile sur un des deux yeux.

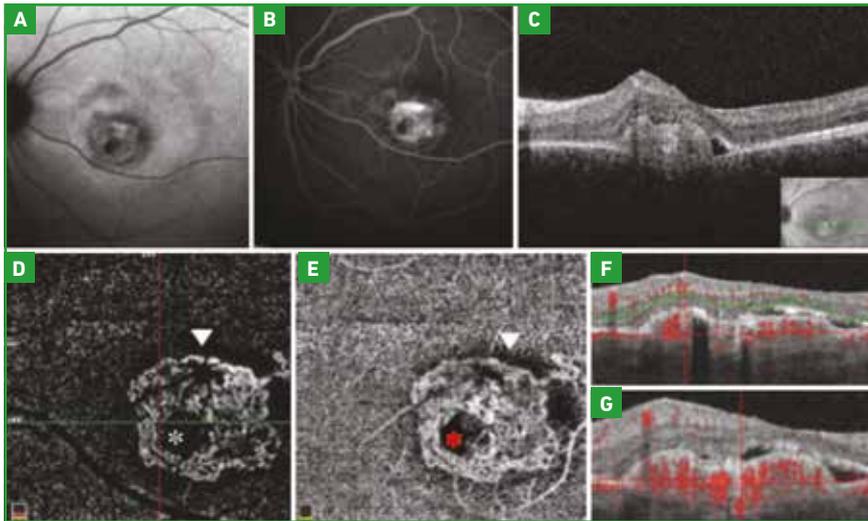
#### 4. Traitement

Aucun traitement curatif des dépôts vitellins n'est disponible à ce jour. Néanmoins, les patients doivent être informés de consulter en urgence en cas de baisse d'acuité visuelle rapide, survenue de scotome ou métamorphopsies, compte tenu du risque de



**Fig. 6 :** Maladie de Best : séquence évolutive des lésions vitelliformes. **A :** stade prévitellin. **B :** stade vitellin. **C :** stade de fragmentation avec pseudohypopion. Le matériel sédimente en inférieur. **D :** stade de résorption. **E :** stade d'atrophie. L'atrophie chorioretinienne peut être plus ou moins profonde, parfois d'aspect pigmentée. **F :** stade de fibrose.

## Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine



**Fig. 7 :** Maladie de Best au stade fibrotique compliquée de néovaisseau choroïdien. Patiente de 18 ans suivie pour une maladie de Best. Phase tardive de l'angiographie au vert d'indocyanine retrouvant une lésion hyperfluorescente dans la région fovéolaire (A), sans diffusion à l'angiographie à la fluorescéine (B). Lésion fibreuse irrégulière sous-rétinienne en dôme associée du liquide sous rétinien en SD-OCT (C). Les segmentations en OCT- angiographie de la rétine externe (D) et de la choriocapillaire (E) mettent en évidence un néovaisseau choroïdien. On note un masquage du flux au centre de la lésion (astérisque rouge) ainsi qu' un halo sombre périlésionnel (tête de flèche). Un signal hyperintense pathologique est retrouvé sur les B scans au niveau intralésionnel (F et G).

néovaisseaux choroïdiens, dans environ 5 à 20 % des cas, pouvant survenir à tous stades évolutifs [8,9] (fig. 7).

### Conclusion

Les dystrophies rétiniennes héréditaires sont des pathologies rares, à évoquer devant une atteinte le plus souvent évolutive, bilatérale et symétrique et après avoir éliminé des causes infectieuses, inflammatoires, toxiques, post-traumatiques, paranéoplasiques etc...

Devant toute suspicion de dystrophie rétiniennne héréditaire, un bilan complet doit ainsi être réalisé: l'interrogatoire comprendra une analyse fine des antécédents et de l'arbre généalogique du patient ainsi que de l'histoire de la maladie et de la symptomatologie. Des explorations complémentaires approfondies (morphologiques et fonction-

nelles) seront réalisées.

Le recours aux structures pluridisciplinaires des Centres de Référence Maladies Rares reste souhaitable, permettant une prise en charge optimisée de ces patients déficients visuels.

### BIBLIOGRAPHIE

1. RUSSELL S *et al.* Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;390:849-860. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31868-8. Epub, 2017.
2. TANNA P. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br J Ophthalmol*, 2017.
3. LOIS N. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol*, 2001.
4. ZAHID S. Clinical phenotypes and prognostic full-field electroretinographic findings in Stargardt disease. *Am J Ophthalmol*, 2013.
5. FUJINAMI K. A longitudinal study of stargardt disease: clinical and electrophysiologic assessment, progression, and genotype correlations. *Am J Ophthalmol*, 2013.
6. BESTF. Übereinehereditäre Macula- affektion. *Ophthalmologica*, 1905.
7. JOHN DONALD M. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases—Diagnosis and Treatment.
8. MILLER SA, BRESNICK GH, CHANDRA SR. Choroidal neovascular membrane in Best's vitelliform macular dystrophy. *Am J Ophthalmol*, 1976.
9. NOBLE KG, SCHER BM, CARR RE. Polymorphous presentations in vitelliform macular dystrophy: subretinalneovascularisation and central choroidal atrophy. *Br J Ophthalmol*, 1978.

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

## Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

# Génétique de la DMLA

**RÉSUMÉ :** La DMLA est une maladie multifactorielle, associant des facteurs de risque environnementaux et génétiques. La composante génétique est forte: 2 gènes majeurs de susceptibilité ont été identifiés (le gène *CFH* et le gène *ARMS2*). Un rôle essentiel de la voie du complément dans la physiopathologie de la maladie a été mis en évidence, permettant l'exploration de nouvelles thérapeutiques. Néanmoins, à ce jour, ces découvertes n'ont pas permis d'aboutir à des thérapeutiques ou des prises en charge spécifiques en fonction du génotype des patients.



**J. ZERBIB**  
Nice Retina, NICE.

La DMLA est une maladie multifactorielle associant des facteurs de risque environnementaux et des facteurs génétiques. Ces dernières années de grands progrès ont été réalisés pour déterminer la composante génétique de la DMLA, permettant une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie.

Les facteurs environnementaux sont représentés essentiellement par le tabac, puis obésité, alimentation... La composante génétique rend compte de près de 60 % de la survenue de la maladie [1]; celle-ci est non seulement forte et les variants génétiques fréquents dans la population générale pour un grand nombre de cas.

### Les facteurs génétiques

#### 1. Variants communs

En 2005, grâce aux progrès des techniques, 2 gènes forts de susceptibilité à la DMLA, *CFH* et *ARMS2* ont été identifiés sur les chromosomes 1 et 10 grâce à des études pangénomiques (*GWAS: Genome-Wide Association Studies*).

#### 2. Gène du facteur H du complément (*CFH*)

Le facteur H du complément est un élément majeur régulant la cascade du

complément. Le facteur de susceptibilité génétique correspond à un polymorphisme entraînant le remplacement d'une tyrosine par une histidine en position 402 (Y402H) de la protéine. Cette région est un domaine qui fixe la CRP, ce changement d'acide aminé altère son affinité pour la CRP ainsi que d'autres protéines et pourraient diminuer sa capacité à réguler le complément.

Il est important de noter que la fréquence de l'allèle à risque est élevée dans la population générale de l'ordre de 0,38, et qu'il s'agit d'un facteur fort de susceptibilité à la DMLA. En effet, les odds ratio sont aux alentours de 4,6 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour le gène *CFH* (hétérozygotes) et aux alentours de 7,4 chez les individus porteurs de 2 variants à risque pour ce gène (homozygotes). La découverte de ce facteur donne lieu à de nouvelles pistes thérapeutiques visant à réguler les phénomènes d'inflammation qui constituent un substrat physiopathologique de la maladie.

#### 3. Gène *ARMS2*

Plusieurs études d'association ont identifié un deuxième gène sur le chromosome 10 en 10q26, appelé *ARMS2* (*Age-Related Maculopathy Susceptibility 2*), porté par le polymorphisme A69S. Les fonctions précises de ces gènes dans la rétine sont peu connues. Comme pour le gène *CFH*, la fréquence de l'allèle à risque

## Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

pour le gène *ARMS2* est élevée dans la population générale, elle est estimée à 0,17 et il représente également un risque fort de susceptibilité. En effet, les odds ratio sont aux alentours de 2-3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour ce gène (homozygotes) et aux alentours de 7-8 chez les individus porteurs de 2 variants à risque (homozygotes) et même supérieurs dans certaines études.

Ces 2 gènes sont des facteurs forts de susceptibilité à la DMLA. Rivera *et al.* estiment que les individus doubles homozygotes porteurs des variants à risque de *ARMS2* et du *CFH* ont un OR de 57,6 de développer une DMLA. Scholl *et al.* [3] évaluent que les individus homozygotes pour les allèles à risque des gènes *CFH*, *ARMS2* et *C2* ont un risque multiplié par 250 de développer la maladie par rapports à des individus ne portant aucun variant à risque pour ces 3 gènes. Il estime que 10 % de la population ont un risque multiplié par 40 de développer la maladie et que 1 % de la population, homozygote pour les variants à risque de ces 3 gènes, un risque multiplié par 250 par rapport aux individus ne portant aucun variant à risque pour ces 3 gènes (environ de 2 % de la population).

### 4. Autres gènes impliqués

À l'instar du *CFH*, d'autres facteurs impliqués dans la cascade du complément apparaissent comme des facteurs de susceptibilité. Des études montrent en effet que des variants génétiques du facteur *B* ainsi que des composants *C2* et *C3* du complément sont associés à la DMLA. Un certain nombre d'autres gènes ont également été montrés comme associés à la maladie, impliqués dans l'angiogénèse, la voie des lipides, la matrice extracellulaire: *VEGF*, *TGFBR1*, *APOE*, *LIPC*, *SCARB1*, *COL10A1*, *COL8A1*...

### ■ Variants rares

Les études génétiques ont également permis d'identifier de rares variants [4].

Ils sont dits rares car leur fréquence allélique est faible dans la population générale (MAF  $\leq 1\%$ ), ils sont responsables d'une association très forte à la maladie. Le premier variant rare identifié dans la DMLA était le variant *CFHR1210C* avec un OR à 18,8. D'autres variants ont été identifiés tels le *CFI* impliqué dans la cascade du complément avec un OR à 22,2, ou encore *C3*, *C9* et également des gènes en dehors de la cascade du complément *TIMP3*, *SLC16A8*...

Ces variants rares présentent des effets fonctionnels clairs avec des phénotypes cliniques particuliers : début de la maladie plus précoce, nombre important de drusen en particulier présence de drusen extramaculaires, présence de drusen en nasal de la papille, avec drusen cristallins ou calcifiés. De plus, ces variants rares ont été associés plus fréquemment chez les patients avec atrophie géographique que DMLA exsudative.

Les dernières études internationales sur la génétique de la DMLA estiment qu'à peu près la moitié de l'héritabilité est identifiée, et qu'à ce jour, malgré les progrès dans ce domaine, beaucoup reste à découvrir [5].

### ■ Modèles prédictifs dans la DMLA

Différents modèles prédictifs ont été élaborés associant les facteurs de risque environnementaux, génétiques et les caractéristiques du fond d'œil, pour donner un risque statistique ultérieur de développer une DMLA [6]. Un modèle prédictif disponible en ligne a également été développé [7].

### ■ Pharmacogénétique et DMLA

De plus en plus d'études ont étudié la réponse aux différents traitements de la DMLA en fonction des facteurs de susceptibilité génétique en particu-

lier concernant les antioxydants et la réponse aux anti-VEGF. Une réponse différente en fonction du génotype des patients a pu être mise en évidence pour ces traitements, néanmoins plus controversé à ce jour pour les antioxydants.

Une première méta-analyse, regroupant 10 études et 1510 patients a été publiée dans *PlosOne* en 2012 et conclut à une association du variant *Y402H* du gène *CFH* avec la réponse au traitement, en particulier pour les anti-VEGF [8]. Ces résultats ont ensuite été répliqués par plusieurs méta-analyses récentes, néanmoins non confirmé dans les larges études randomisées CATT et IVAN [9]

Par ailleurs, la phase II de l'étude MAHALO analysant l'effet du lampalizumab, dans la DMLA atrophique, avait montré un rôle thérapeutique plus grand dans un sous-groupe de patients présentant un polymorphisme spécifique pour le gène *CFI*. Il sera intéressant de connaître les résultats complets postérieurs dans les différents sous-groupes génétiques.

Enfin, il est à noter que de premiers essais de thérapie génique pour la DMLA exsudative ont été menés avec pour cible le VEGF en générant des molécules endogènes antiangiogéniques par le biais de vecteurs viraux.

### ■ Que dire à notre patient ? Que faire ?

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

La génétique permet d'expliquer aux patients qu'il y a un risque plus grand

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

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

Les tests génétiques pour identifier les allèles à risque des principaux gènes associés à la DMLA existent, et selon des procédés simples (ex : écouvillon sali-

vaire) ainsi nous pouvons entrevoir les consultations futures en DMLA où nous réaliserons les tests génétiques après avoir examiné le fond d'œil des patients pour répondre aux questions de l'évolution de la maladie ou pour l'adoption de la stratégie thérapeutique en fonction du génotype.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. SCHAUMBERG DA, HANKINSON SE, GUO Q *et al.* A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. *Arch Ophthalmol*, 2007;125:55-62.
2. RIVERA A, FISHER SA, FRITSCHÉ LG *et al.* Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet*, 2005;14:3227-3236.
3. SCHOLL HP, FLECKENSTEIN M, CHARBEL ISSA P *et al.* An update on the genetics of age-related macular degeneration. *Mol Vis*, 2007;13:196-205.
4. WARWICK A, LOTERY A. Genetics and genetic testing for age-related macular degeneration. *Eye*, 2017.
5. FRITSCHÉ LG, IGL W, BAILEY JN *et al.* A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet*, 2016;48:134-143.
6. SEDDON JM, REYNOLDS R, YU Y *et al.* Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology*, 2011;118:2203-2211.
7. KLEIN ML, FRANCIS PJ, FERRIS FL *et al.* Risk assessment model for development of advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2011;129:1543-1550.
8. CHEN H, YU KD, XU GZ. Association between variant Y402H in age-related macular degeneration (AMD) susceptibility gene *CFH* and treatment response of AMD: a meta-analysis. *PLoS One*, 2012;7:e42464.
9. SCHWARTZ SG, BRANTLEY MA, KOVACH JL *et al.* Hot Topics in Pharmacogenetics of Age-Related Macular Degeneration. *Curr Pharm Des*, 2017;23:547-550.

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

## I Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

# Vitréorétinopathies héréditaires

**RÉSUMÉ :** Les vitréorétinopathies héréditaires (VRH) regroupent des maladies génétiques dont certaines sont relativement fréquentes comme le syndrome de Stickler. Leur fréquence est sous-estimée car le diagnostic clinique est parfois difficile. En effet, l'absence ou l'altération du vitré qui caractérise ces maladies se traduit cliniquement par un aspect "optiquement vide" du vitré qu'il faut apprendre à analyser à la lampe à fente. Ces maladies se compliquent de décollement de rétine particulièrement fréquents et graves tout particulièrement au cours du syndrome de Stickler.

Si le diagnostic de VRH est suspecté cliniquement, la notion d'antécédents personnels ou *a fortiori* familiaux de décollement de rétine sévère conforte le diagnostic. La réalisation d'une enquête familiale avec arbre généalogique et examen de la famille est essentielle ; finalement un test génétique est désormais disponible en routine.

Cette confirmation confère une certitude diagnostique qui est critique pour les familles afin de guider le conseil génétique, optimiser la prise en charge thérapeutique et préventive et faire bénéficier les patients des progrès et des études cliniques en cours.



**P.-R. ROTHSCHILD**  
OphtalmoPôle de l'AP-HP,  
Hôpital Cochin, PARIS.

Les vitréorétinopathies héréditaires (VRH) regroupent des maladies génétiques rares qui ont toutes en commun comme l'indique leur dénomination, une atteinte combinée du vitré et de la rétine. Bien souvent, ces lésions vitréorétiniennes sont également responsables d'une cataracte précoce et de décollements de rétine fréquents et qui font toute la gravité de la maladie. Bien que les limites nosologiques des VRH varient selon les auteurs, Berger *et al.* ont proposé une classification en 2 phénotypes distincts : le **phénotype érosif** comprenant essentiellement le syndrome de Stickler mais également le syndrome de Wagner et le **phénotype exsudatif** avec les vitréorétinopathies exsudatives familiales (VREF) [1]. Cette dernière entité étant essentiellement un diagnostic très spécialisé d'ophtalmopédiatrie ne sera pas abordé dans ce chapitre. Les autres VRH étant exceptionnelles, elles seront uniquement citées à la fin de ce document.

L'objectif principal de ce chapitre est de permettre au praticien généraliste de savoir reconnaître les signes cliniques et

le contexte qui peuvent faire suspecter le diagnostic de VRH. Bien souvent, le diagnostic n'est pas posé pendant de très nombreuses années malgré l'accumulation des signaux d'alerte dans une même famille, ce qui pose des problèmes de prise en charge optimale pour les patients. En cas de suspicion de VRH, il convient comme dans toute maladie génétique de réaliser un arbre généalogique, un examen ophtalmologique familial à la recherche d'autres membres atteints et finalement de proposer un test génétique. Désormais, les progrès spectaculaires de la génétique moléculaire permettent de séquencer, pour un même patient, des centaines de gènes impliqués dans les maladies de la rétine voire parfois de séquencer le génome entier si nécessaire.

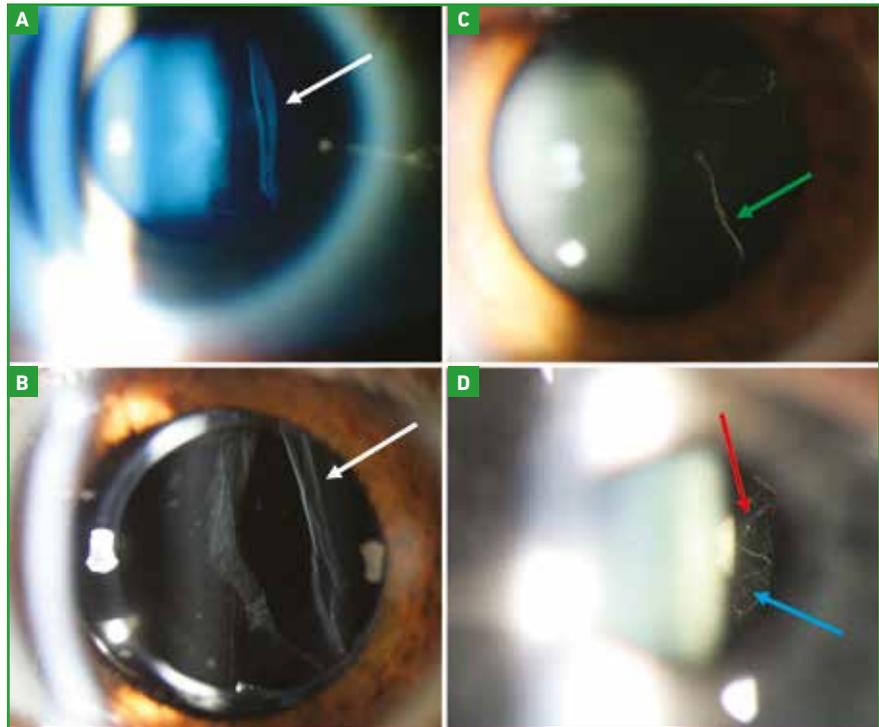
### ■ Syndrome de Stickler

Décrit par Gunnar Stickler aux États-Unis en 1965 sous le terme d'"**arthro-ophtalmopathie progressive héréditaire**", ce syndrome peut parfois associer, aux anomalies oculaires caractéristiques,

des atteintes extra-ophtalmologiques notamment ostéoarticulaires qui facilitent grandement sa reconnaissance.

L'atteinte oculaire très évocatrice débute par la notion d'une **myopie congénitale**. Bien que présente dès la naissance, cette myopie ne se révèle en général que vers l'âge de 12 à 18 mois parfois plus tard par des difficultés lors de l'acquisition de la marche. Une réfraction sous cycloplégie confirme la présence d'une myopie forte en générale supérieure à 6 dioptries de type axiale (allongement de la longueur du globe oculaire). Étonnamment, cette myopie a tendance à rester relativement stable au cours de la vie. En somme, la myopie congénitale au cours du syndrome de Stickler, s'oppose en tout point à la myopie développementale apparaissant plus tardivement et évoluant rapidement sur quelques années. De plus, à l'âge adulte, les lésions habituelles de la myopie dégénérative ne sont habituellement pas retrouvées au cours du syndrome de Stickler.

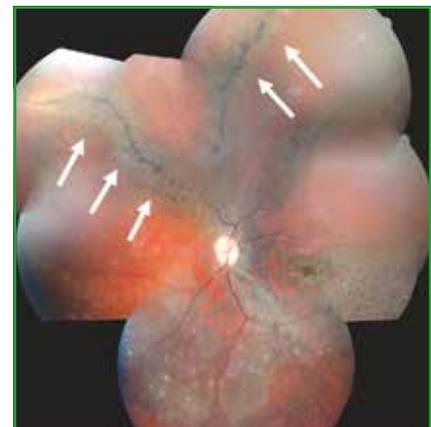
La confirmation du diagnostic clinique passe par la recherche d'un élément clinique pathognomonique et constant : la présence d'un vitré anormal d'aspect **optiquement vide**. Le caractère optiquement vide se détermine grâce à l'examen du vitré antérieur à la lampe-à-fente sans l'utilisation des lentilles additionnelles. Il existe en fait 2 types cliniques de vitré au cours du syndrome de Stickler qui correspondent à des mutations spécifiques au sein de gènes différents. Le syndrome de **Stickler type 1** (ou **type membraneux**) lié à des mutations du collagène majoritaire (*COL2A1*), correspond cliniquement à une persistance d'un simple reliquat de vitré en arrière du cristallin (**fig. 1A**) ou de la lentille en cas de pseudophaquie (**fig. 1B**) qui apparaît sous la forme d'une membrane rétrocrystallinienne (**fig. 1B, flèches blanches**). Le reste du corps vitré est optiquement vide au centre mais le cortex vitréen (hyaloïde) est bien présent en périphérie où il présente des zones d'adhérence très fortes et des rétractions



**Fig. 1 :** Différents aspects de vitré optiquement vide. **A et B :** dans le Stickler type 1 ou type membraneux, le reliquat vitréen se présente sous la forme d'une membrane rétrocrystallinienne caractéristique (**flèche blanche**). **C :** dans le Stickler de type 2 ou fibrillaire, les fibres de collagènes sont isolées au sein d'un vitré vide (**flèche verte**). **D :** dans le vitré normal, les fibres plus denses (**flèche rouge**) sont entourées de fibrilles plus fines en réseau arachnoïde (**flèche bleu**).

à l'origine des décollements de rétine. À l'inverse, au cours du syndrome de **Stickler type 2** (ou **type fibrillaire**) lié à des mutations du collagène minoritaire (*COL11A1*), il persiste quelques fibrilles de collagène au sein du vitré optiquement vide (**fig. 1C, flèche verte**). Le diagnostic pouvant alors être difficile et il convient de s'attacher à rechercher l'absence totale de fibrilles de collagène qui apparaissent sous la forme d'un réseau en toile d'araignée qui est caractéristique du vitre normal (**fig. 1D, flèche bleu**).

Bien que la rétine ne présente quasiment jamais les lésions dégénératives habituelles de la myopie forte comme les staphylomes, les ruptures de la membrane de Bruch, les atrophies en patch ou les néovaisseaux choroïdiens [2], d'autres lésions dégénératives sont en revanche très évocatrices du diagnostic bien que non constantes et non spécifiques. La principale est la **dégénérescence palis-**



**Fig. 2 :** Aspect de la dégénérescence palissadique radiaire périvasculaire (**flèches blanches**) caractéristique du syndrome de Stickler.

**sadique radiaire périvasculaire** (**fig. 2**). Tout comme les palissades typiques, il existe une atrophie de la rétine au sein de la palissade, une condensation des bords de la palissade avec une forte adhérence du vitré et une liquéfaction du vitré en

## Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

regard. Ce qui est en revanche très atypique est la disposition radiaire périvasculaire et la localisation très postérieure rétro-équatoriale pouvant parfois s'étendre jusqu'au nerf optique (**fig. 2**). Pour rappel, les palissades typiques sont en général circonférentielles, parallèles à l'*ora serrata* et très périphériques.

Le décollement de rétine rhégmato-gène fait toute la gravité de l'affection, il survient dans l'enfance avec un pic vers l'âge prépubertaire (11 ans) et se complique fréquemment de prolifération vitréorétinienne au diagnostic et au cours du suivi postopératoire [3]. Le taux de décollement de rétine en cas de syndrome de Stickler avéré est compris entre 60 et 90 % et le taux de bilatéralisation de 25 %.

La prise en charge chirurgicale nécessite souvent de multiples interventions idéalement par voie externe exclusive avec réalisation d'une indentation circulaire sur 360° et si nécessaire par voie endo-oculaire avec en général une indentation circulaire associée à la vitrectomie et l'utilisation d'un tamponnement par huile de silicone [3]. Le pronostic de ces décollements de rétine est sombre comparé au décollement de rétine rhégmato-gène idiopathique [3]. Dans ce contexte, une prévention du décollement de rétine a été logiquement proposée mais la meilleure stratégie n'est pas encore clairement établie [4]. Néanmoins, dans notre expérience, la photocoagulation laser isolée ne semble pas efficace voire délétère.

L'équipe anglaise de Martin Snead propose une cryoapplication sur 360° [5,6]. Dans notre expérience, il est préférable de mettre en place chirurgicalement une indentation 360° à titre préventif. Les résultats de cette stratégie utilisés depuis de nombreuses années est très encourageante et une étude française randomisée multicentrique est en cours pour la valider. Qu'une stratégie préventive soit ou non mise en place, dans tous les cas une surveillance rapprochée de

l'état vitréorétinien est conseillée classiquement tous les 6 mois par réalisation d'un fond d'œil dilaté et idéalement par l'obtention d'une imagerie ultra grand champ de la rétine type Optos afin de cartographier objectivement les éventuelles lésions périphériques et pouvoir documenter leur évolution (**fig. 3**). En cas d'aggravation des lésions dégénératives et/ou d'apparition de déchirures, une indentation chirurgicale préventive sera discutée avec les familles (**fig. 3**).

Les atteintes du vitré et de la rétine sont souvent accompagnés d'une cataracte précoce souvent de type **cataracte corticale en "quartier"** ou parfois non spécifiques à type de **cataracte nucléaire**. Ces atteintes précoces du cristallin sont probablement liées à la synérèse (liquéfaction) du vitré dont la physiopathologie est alors équivalente à celle d'un œil vitrectomisé.

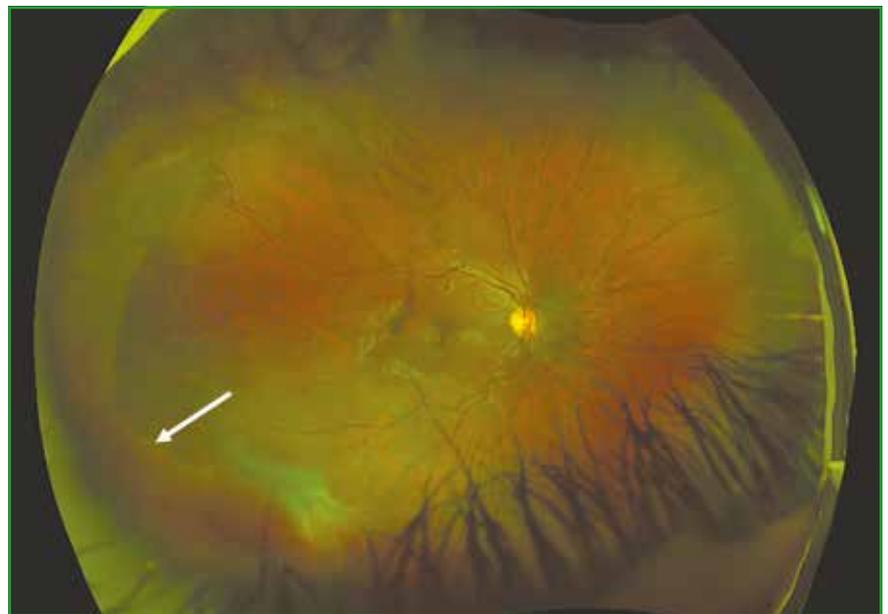
La présence d'une atteinte extra-oculaire chez le cas index et/ou *a fortiori* dans sa famille est fortement évocatrice et conforte considérablement le diagnostic d'arthro-ophtalmopathie progres-

sive héréditaire de type Stickler. Elles concernent le système ostéoarticulaire, crânio-facial et ORL.

Les **atteintes articulaires** évoluent classiquement en deux temps, avec une **hyperlaxité ligamentaire** dans l'enfance, puis une **arthrose précoce** touchant préférentiellement les grosses articulations (hanche, genoux) avant l'âge de 40 ans.

La dysmorphie faciale prédomine dans l'enfance sous la forme d'une **hypoplasie de la partie moyenne de la face** (pommettes effacées, base du nez large), d'un **rétrognathisme** (effacement du menton) ainsi que d'une **fente palatine**. Parfois, une véritable séquence de Pierre-Robin est présente à la naissance. Ces anomalies ont tendance à s'atténuer avec l'âge et deviennent quasiment imperceptibles à l'âge adulte, compliquant le diagnostic.

L'**atteinte ORL** est représentée par une **surdité de transmission** suite à des otites à répétition elles-mêmes favorisées par les anomalies craniofaciales ou par une **surdité de perception** spécifique de la maladie de mécanisme mal élucidé.



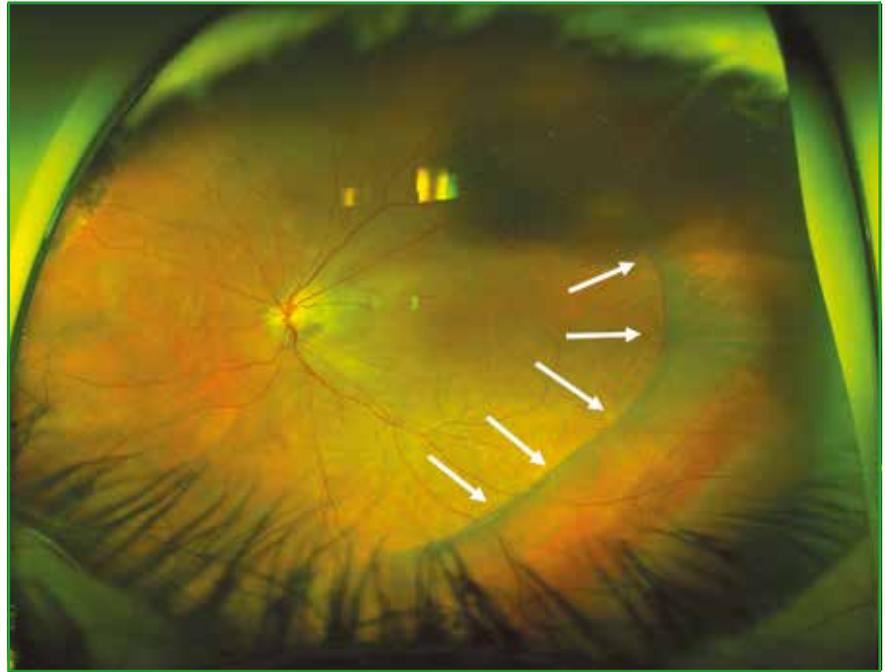
**Fig. 3 :** Rétinophotographie ultra grand champ (OPTOS) permettant de visualiser une indentation circulaire sur 360° chez une patiente présentant un syndrome de Stickler génétiquement confirmé, ayant bénéficié d'une chirurgie d'indentation circulaire préventive. À noter, le trou bien porté par l'indentation (**flèche blanche**).

## ■ Syndrome de Wagner

Décrit par Hans Wagner en 1938 à partir d'une grande famille Suisse, ce n'est qu'en 2006 que l'anomalie génétique a été identifiée sur le gène *VCAN* codant la versicane qui est un protéoglycane présent dans le vitré et la rétine [7]. Bien que moins de vingt familles avec confirmation moléculaire aient été publiées jusqu'à présent, il est fort probable que la fréquence de cette maladie, tout comme le syndrome de Stickler, soit sous-estimée [8-11].

Cliniquement, le syndrome de Wagner partage avec le syndrome de Stickler le caractère optiquement vide du vitré. En effet, la versicane et plus généralement les protéoglycanes sont de grosses molécules très hydratées qui participent au bon espacement des fibres de collagène du vitré. Leur altération conduirait à une désorganisation de celui-ci qui apparaît cliniquement **“optiquement vide” mais fibrillaire** probablement par agrégation de paquets de fibrilles de collagène mal espacées. Contrairement au syndrome de Stickler, le cortex vitréen au cours du syndrome de Wagner prend un aspect pathognomonique avec la présence d'un **voile avasculaire équatorial circonférentiel** (fig. 4). Les anomalies rétiniennes sont essentiellement représentées par une **ectopie fovéale** temporale responsable d'un **pseudo strabisme divergent** par augmentation de l'angle kappa. La **dégénérescence chorioretinienne progressive** quasi constante, responsable d'anomalies au champ visuel et à l'électrorétinogramme, peut parfois être extrêmement sévère. Cette forme sévère, initialement décrite sous le terme de **“vitrorétinopathie érosive”** est liée aux mêmes mutations et représente donc une simple variation de présentation du syndrome de Wagner [12].

Les décollements de rétine sont classiques au cours du syndrome de Wagner contrairement à la description princeps initiale mais leur fréquence est difficile à estimer car c'est souvent cet événement



**Fig. 4 :** Rétinophotographie ultra grand champ (OPTOS) montrant la présence d'une membrane avasculaire circonférentielle équatoriale pathognomonique du syndrome de Wagner (flèches blanches). À noter également, l'ectopie maculaire et la discrète dégénérescence chorioretinienne débutante.

grave qui conduit à suspecter ce diagnostic. Dans notre expérience, la fréquence est moindre qu'au cours du syndrome de Stickler.

La myopie est en général moins importante que dans le syndrome de Stickler et en règle générale inférieure à 6 dioptries.

Une **cataracte précoce** est quasi constante, elle peut être évocatrice avec un aspect d'opacités punctiformes (*Dot-like cataract*) ou aspécifique cortico-nucléaire.

Un **glaucome à angle ouvert** pourrait également constituer une des manifestations de la maladie.

Finalement, plusieurs cas d'**uvéites** ont été décrits dans la littérature et semblent être spécifiques de la maladie bien que le mécanisme soit à ce jour inconnu [11].

Il est important de noter qu'aucune manifestation extraoculaire n'a été décrite jusqu'à présent au cours du syndrome de

Wagner. Le pronostic dépend essentiellement de la survenue d'un décollement de rétine qui est de mauvais pronostic car fréquemment compliqué d'inflammation postopératoire sévère. À ce jour, aucune étude n'a évalué l'intérêt d'un traitement préventif dans le syndrome de Wagner.

## ■ Autres vitrorétinopathies héréditaires

Les autres VRH sont représentées par les VREF dont le mécanisme physiopathogénique est un défaut de vascularisation de la rétine périphérique. La rétine périphérique avasculaire est ischémique est responsable des lésions exsudatives, néovasculaires et tractionnelles secondaires. Toutes les mutations décrites concernent plusieurs gènes qui ont tous en commun d'appartenir à la même voie de signalisation, la voie Wnt- $\beta$ caténine, qui est la voie gouvernant le programme de vascularisation de la rétine [13]. Le diagnostic est très rarement fait à l'âge adulte.

## Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

Les autres VRH sont quasi anecdotiques tant leur fréquence est faible, pour les citer : la *snowflake vitreoretinal degeneration* [14], syndrome de Goldmann-Favre ou *enhanced S-cone syndrome* [15], l'ADVIRC (*Autosomal dominant vitreo-retinochoroidopathy*) [15].

### Conclusion

Les vitréorétinopathies héréditaires décrites ici peuvent parfois avoir des présentations typiques évocatrices, mais dans la majorité des cas, l'existence d'une grande hétérogénéité clinique y compris au sein d'une même famille rend le diagnostic clinique difficile. Longtemps confondue, comme en témoigne l'usage dans la littérature du terme impropre de syndrome de "Wagner-Stickler" pendant des décennies, il est désormais clair grâce au diagnostic génétique, disponible en routine, que ces deux entités sont bien distinctes. L'analyse génétique permet de confirmer le diagnostic, de guider le conseil génétique et surtout de prendre en charge ou de prévenir de façon la plus adaptée les décollements de rétine pour le syndrome de Stickler voire d'inclure les patients dans des protocoles d'études nationales.

### BIBLIOGRAPHIE

1. BERGER W, KLOECKENER-GRUISSEM B, NEIDHARDT J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res*, 2010;29:335-375.
2. HAYASHI K, OHNO-MATSUI K, SHIMADA N *et al*. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology*, 2010;117:1595-1611.
3. ALSHAHRANI ST, GHAZI NG, AL-RASHAED S. Rhegmatogenous retinal detachments associated to Stickler syndrome in a tertiary eye care center in Saudi Arabia. *Clin Ophthalmol*, 2016;10:1-6.
4. CARROLL C, PAPAIOANNOU D, REES A *et al*. The clinical effectiveness and safety of prophylactic retinal interventions to reduce the risk of retinal detachment and subsequent vision loss in adults and children with Stickler syndrome: a systematic review. *Health Technol Assess*, 2011;15:1-62.
5. FINCHAM GS, PASEA L, CARROLL C *et al*. Prevention of retinal detachment in Stickler syndrome: the Cambridge prophylactic cryotherapy protocol. *Ophthalmology*, 2014;121:1588-1597.
6. ANG A, POULSON AV, GOODBURN SF *et al*. Retinal detachment and prophylaxis in type 1 Stickler syndrome. *Ophthalmology*, 2008;115:164-168.
7. KLOECKENER-GRUISSEM B, BARTHOLDI D, ABDOU MT *et al*. Identification of the genetic defect in the original Wagner syndrome family. *Mol Vis*, 2006;12:350-355.
8. BURIN-DES-ROZIERS C, ROTHSCHILD PR, LAYET V *et al*. Deletions Overlapping VCAN Exon 8 Are New Molecular Defects for Wagner Disease. *Hum Mutat*, 2017;38:43-47.
9. ROTHSCHILD PR, BURIN-DES-ROZIERS C, AUDO I *et al*. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Wagner Syndrome: Characterization of Vitreoretinal Interface and Foveal Changes. *Am J Ophthalmol*, 2015.
10. ROTHSCHILD PR, BRÉZIN AP, NEDELEC B *et al*. A family with Wagner syndrome with uveitis and a new versican mutation. *Mol Vis*, 2013;19:2040-2049.
11. BRÉZIN AP, NEDELEC B, BARJOL A *et al*. A new VCAN/versican splice acceptor site mutation in a French Wagner family associated with vascular and inflammatory ocular features. *Mol Vis*, 2011;17:1669-1678.
12. MUKHOPADHYAY A, NIKOPOULOS K, MAUGERI A *et al*. Erosive vitreoretinopathy and wagner disease are caused by intronic mutations in CSPG2/Versican that result in an imbalance of splice variants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006;47:3565-3572.
13. RAO FQ, CAI XB, CHENG FF *et al*. Mutations in LRP5, FZD4, TSPAN12, NDP, ZNF408, or KIF11 Genes Account for 38.7% of Chinese Patients With Familial Exudative Vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:2623-2629.
14. LEE MM, RITTER R, HIROSE T *et al*. Snowflake vitreoretinal degeneration: follow-up of the original family. *Ophthalmology*, 2003;110:2418-2426.
15. EDWARDS A. Clinical features of the congenital vitreoretinopathies. *Eye*, 2008;22:1233-1242.

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

## Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

# Le rétinoblastome, une tumeur à prédisposition génétique

**RÉSUMÉ :** Le rétinoblastome, tumeur intraoculaire la plus fréquente de l'enfant, apparaît lorsqu'une mutation survient sur chaque allèle du gène *RB1*, dans une cellule précurseur rétinienne.

Dans les formes bilatérales, l'une des mutations est constitutionnelle, parfois héritée d'un parent, et sera susceptible d'être transmise à la descendance. Le diagnostic repose sur le fond d'œil dilaté en urgence devant tout signe d'appel tel que leucocorie ou strabisme. Une ou plusieurs masses blanches, avec ou sans calcifications, doivent faire évoquer le diagnostic, ainsi qu'un décollement de rétine avec infiltration sous-rétinienne et un essaimage vitréen dans les formes avancées. La prise en charge spécialisée est multidisciplinaire.

Tout apparenté d'un patient atteint doit être surveillé dès la naissance, à une fréquence qui dépend de la présence de mutations du gène *RB1* chez le cas index.



**A. MATET<sup>1</sup>, C. LÉVY-GABRIEL<sup>1</sup>,  
M. GAUTHIER-VILLARS<sup>2</sup>,  
L. LUMBROSO-LE ROUIC<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Service d'Ophtalmologie,  
Institut Curie, PARIS,

<sup>2</sup> Service de Génétique,  
Institut Curie, PARIS.

Le rétinoblastome est la tumeur oculaire maligne de l'enfant la plus fréquente. Son incidence est estimée à 1 cas pour 20 000 naissances, soit environ 50 cas/an en France. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique. Son diagnostic doit en effet être porté le plus précocement possible pour augmenter les chances de conservation du globe oculaire, et de préservation de la fonction visuelle dans les cas de petites tumeurs n'atteignant pas le pôle postérieur. Le rétinoblastome non traité présente un risque métastatique qui met en jeu la vie de l'enfant, mais le taux de mortalité est, de nos jours, inférieur à 2 % dans les pays occidentaux. Toutefois, en 2018, le rétinoblastome menace encore le pronostic vital de nombreux enfants dans les pays du tiers-monde.

Le diagnostic doit être évoqué et le rétinoblastome recherché par examen du fond d'œil dilaté dans deux situations précises :

– la présence des signes d'appel évocateurs, notamment leucocorie ou strabisme ;

– un antécédent familial de rétinoblastome qui impose un dépistage systématique, dès la naissance, à un rythme et pour une durée dépendant du degré de parenté avec le sujet atteint et de la connaissance ou non d'une mutation du gène *RB1* (fig. 1).

Dans ces deux cas de figure, le diagnostic précoce est donc une priorité absolue, car il permettra de guérir l'enfant avec la préservation d'une vision presque normale dans au moins 1 des 2 yeux. Cependant, malgré les signes cliniques bien connus, le rétinoblastome est encore souvent diagnostiqué à un stade avancé, nécessitant un traitement agressif avec risque élevé d'énucléation, ou de basse vision du globe atteint.

### Diagnostic

Le rétinoblastome survient presque exclusivement chez les enfants de moins de 15 ans. L'âge médian au diagnostic est de 12 mois pour les formes bilatérales, et d'environ 24 mois pour les formes unila-

## Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

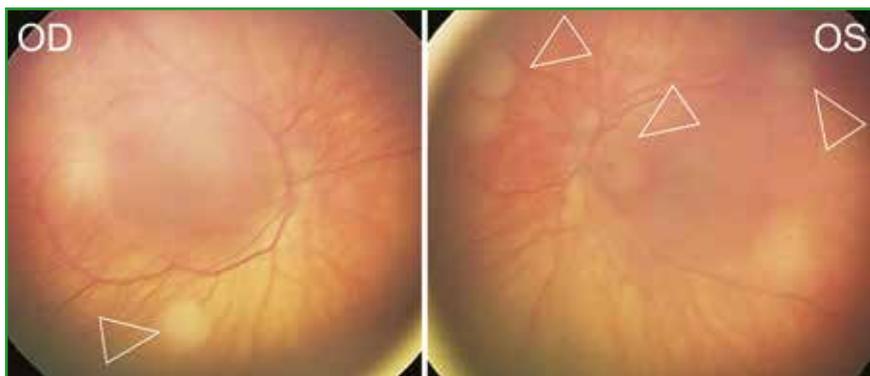
térales. Les signes cliniques devant faire suspecter un rétinoblastome en urgence doivent être impérativement reconnus afin de ne pas retarder le diagnostic :

- la leucocorie est le signe de présentation dans 60 % des cas, mais elle apparaît souvent tardivement quand la ou les tumeurs sont volumineuses ;
- l'autre signe précoce fréquemment rencontré est le strabisme, généralement dû à une tumeur à localisation maculaire avec perte de fixation. La réalisation d'un fond d'œil est essentielle pour le différencier d'autres causes, comme le strabisme accommodatif, et pour rechercher d'autres pathologies pédiatriques [1] ;
- des manifestations moins fréquentes peuvent également être observées en cas de forme avancée détectée à un stade tardif : buphtalmie, glaucome néovasculaire, inflammation orbitaire, phtyse, qui en général ne permettent pas de conserver le globe oculaire [2].

Tout signalement d'une leucocorie ou d'un strabisme observé par l'entourage, même fluctuant ou détecté sur photo, et non présent à l'examen, a la même valeur symptomatique que s'il était observé par le médecin, et doit motiver un fond d'œil dilaté en urgence. Au stade de tumeur débutante, leucocorie et strabisme sont souvent intermittents.

### Présentation clinique

La présentation clinique dépend du stade au diagnostic, du nombre de tumeurs par œil, du caractère uni- ou bilatéral, et du degré d'asymétrie de l'atteinte dans les formes bilatérales. Les tumeurs se présentent comme des masses rétinienne blanches, parfois légèrement grisâtres, à surface lisse, parfois multilobée, associées à un réseau vasculaire plus ou moins dilaté et tortueux en fonction de leur taille. Elles peuvent présenter des calcifications visibles dès le diagnostic, qui apparaîtront plus nettement avec la fragmentation tumorale au cours du traitement. Le rétinoblastome peut être endophytique, lorsqu'il s'étend dans



**Fig. 1 :** Fond d'œil d'un nouveau-né dont la mère a eu un rétinoblastome unilatéral dans l'enfance. Le dépistage systématique a permis d'identifier un rétinoblastome bilatéral multifocal à un stade précoce (**groupe A à droite, et B à gauche**), donc encore accessible à un traitement conservateur.

le vitré, exophytique, lorsqu'il envahit le compartiment sous-rétinien avec un décollement de rétine, ou mixte (**fig. 2**). Des formes cliniques plus rares, comme le rétinoblastome infiltrant diffus associant une infiltration diffuse de la rétine, une hyalite et un hypopyon, sont de diagnostic difficile mais ne doivent pas être méconnues. En effet, dans ce contexte, la réalisation de gestes invasifs (ponction de chambre antérieure, vitrectomie diagnostique) entraînent un risque important de dissémination tumorale orbitaire et systémique, avec un impact catastrophique sur le pronostic [3].

Le risque de développement de nouvelles tumeurs est maximal les deux premières années de vie puis diminue. Les nouvelles tumeurs se développent à proximité du pôle postérieur chez les nouveau-nés (**fig. 1**), puis apparaîtront de plus en plus à la périphérie au cours des premiers mois de vie, probablement en raison de la migration centrifuge de cellules souches rétinienne avec la maturation des tissus oculaires. Vers 18-24 mois, les nouvelles tumeurs apparaîtront systématiquement près de l'*ora serrata*, et ne pourront être détectées que par un examen rigoureux avec indentation de toute la périphérie rétinienne. Une surveillance régulière est donc indispensable, comprenant un examen sous anesthésie générale avec fond d'œil dilaté et indentation périphérique, en centre spécialisé.

À partir de l'âge de 4 ans, la surveillance pourra être progressivement être réalisée sans anesthésie générale, si l'état cognitif de l'enfant permet une bonne collaboration. Néanmoins, les enfants développant un rétinoblastome dans un contexte de délétion partielle ou complète du chromosome 13, sont souvent atteints d'un retard mental nécessitant la poursuite des examens sous anesthésie.

### Diagnostiques différentiels

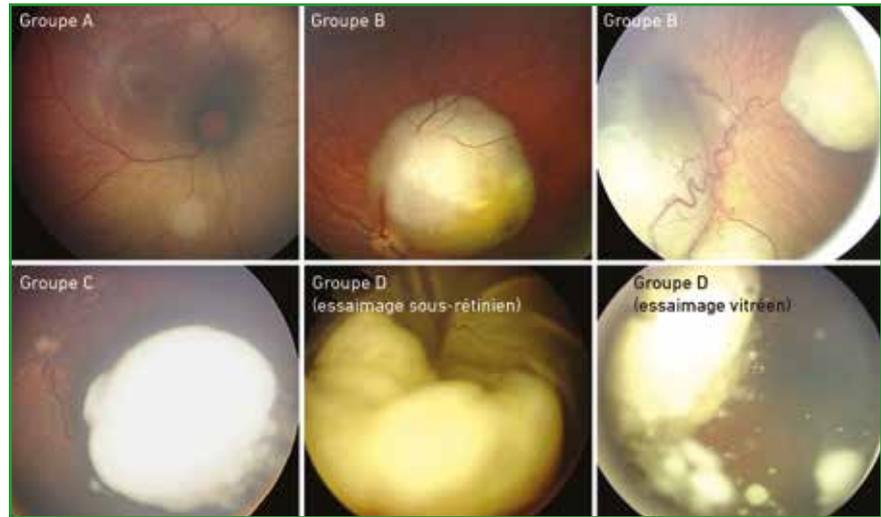
Plusieurs pathologies vitréorétiniennes du jeune enfant ont une présentation proche du rétinoblastome, notamment : la maladie de Coats, la persistance ou l'hyperplasie du vitré primitif, le médullo-épithéliome, le mélanome uvéal de l'enfant, le décollement de rétine secondaire à d'autres causes, la toxocarose [5]. Un examen en milieu spécialisé et une imagerie par IRM et échographie Doppler permettent d'orienter le diagnostic dans la grande majorité des cas. En cas de doute persistant, et d'atteinte sévère sans potentiel visuel, l'énucléation est préférable à la non-détection d'un rétinoblastome. Celle-ci permettra de ne pas ignorer le diagnostic, et de déterminer si une chimiothérapie systémique adjuvante est nécessaire en fonction du degré d'envahissement éventuel de la sclère et du nerf optique.

## ■ Classification

Plusieurs classifications pronostiques ont été proposées sans qu'aucune ne soit à ce jour parfaite. La première a été conçue par Reese-Ellsworth à l'époque de la radiothérapie externe pour évaluer les chances de conservation du globe après radiothérapie. Elle est devenue obsolète dans la mesure où le recours à la radiothérapie est désormais évité au maximum (risque important de second cancer et de dysmorphie orbitofaciale). La classification internationale du rétinoblastome, développée à l'ère de la chimiothérapie systémique, est la plus largement utilisée (**fig. 2**). Classant la maladie en 5 groupes, de A à E (**tableau I**), elle estime la probabilité de préservation du globe après chimiothérapie systémique combinée à un traitement local (thermothérapie transpupillaire ou cryothérapie) [6]. Cette classification tend également à devenir obsolète en raison des avancées récentes de la thérapie locale. Par exemple, le groupe D, considéré auparavant à risque élevé d'énucléation en raison de l'envahissement du vitré, même localisé, ne constitue plus systématiquement un obstacle au traitement conservateur du globe en raison des progrès récents de la chimiothérapie intravitréenne [7]. D'autres classifications, comme la classification TNM (8<sup>e</sup> mise à jour) ou la classification des sous-types d'essaimage vitréen [8], ont un intérêt en recherche clinique.

## ■ Génétique du rétinoblastome

Historiquement, le rétinoblastome est la première tumeur dont l'origine génétique a été démontrée [9]. Selon la théorie développée par Knudson, sa survenue est liée à une mutation sur chacun des deux allèles du gène *RB1*, un des premiers gènes suppresseurs de tumeur identifiés, situé sur le chromosome 13. Chez les enfants porteurs d'une mutation sur l'un des deux allèles du gène *RB1* (mutation constitu-



**Fig. 2 :** Exemples de rétinoblastomes de différents groupes au diagnostic.

<b>Groupe A</b>	Petites tumeurs intrarétiniennes (<3 mm) Distantes de > 3 mm de fovéa et NO
<b>Groupe B</b>	Tumeurs ≥ 3 mm ou distantes de < 3 mm de fovéa ou NO ou avec DSR < 5 mm autour de la tumeur
<b>Groupe C</b>	Essaimage sous-rétinien ou vitréen distant de < 3 mm de la tumeur
<b>Groupe D</b>	Tumeur avec essaimage sous-rétinien ou vitréen diffus situé ≥ 3 mm de la tumeur
<b>Groupe E</b>	Rétinoblastome extensif occupant > 50 % du globe ± GNV ± hémorragie ± extension au NO ou à chambre antérieure ± phtyse ± inflammation orbitaire
NO = nerf optique ; DSR = décollement séreux rétinien ; GNV = glaucome néovasculaire	

**Tableau I :** Classification internationale du rétinoblastome.

tionnelle), un rétinoblastome survient si une seconde mutation apparaît sur l'autre allèle (mutation somatique), dans une cellule rétinienne dont la nature exacte est encore inconnue (**fig. 3**). Il s'agit probablement d'une cellule souche rétinienne ou d'un précurseur de photorécepteur de type cône [10]. Cette mutation constitutionnelle prédisposant au rétinoblastome peut être héritée d'un parent porteur (formes familiales dans lesquelles la première mutation est dite germinale) ou survenir *de novo* (aucune des deux mutations

n'est héritée d'un parent). Dans les cas sporadiques, les deux mutations surviennent au cours du développement. Lorsque la mutation génétique constitutionnelle est présente, le rétinoblastome est généralement plus sévère, avec une atteinte bilatérale, ou unilatérale multifocale. De plus, cette mutation génétique prédispose par ailleurs au développement d'autres tumeurs (sarcome des tissus mous, ostéosarcome, gliome de haut grade, ou mélanome malin) [11, 12]. La stratégie thérapeutique doit donc tenir compte de ce

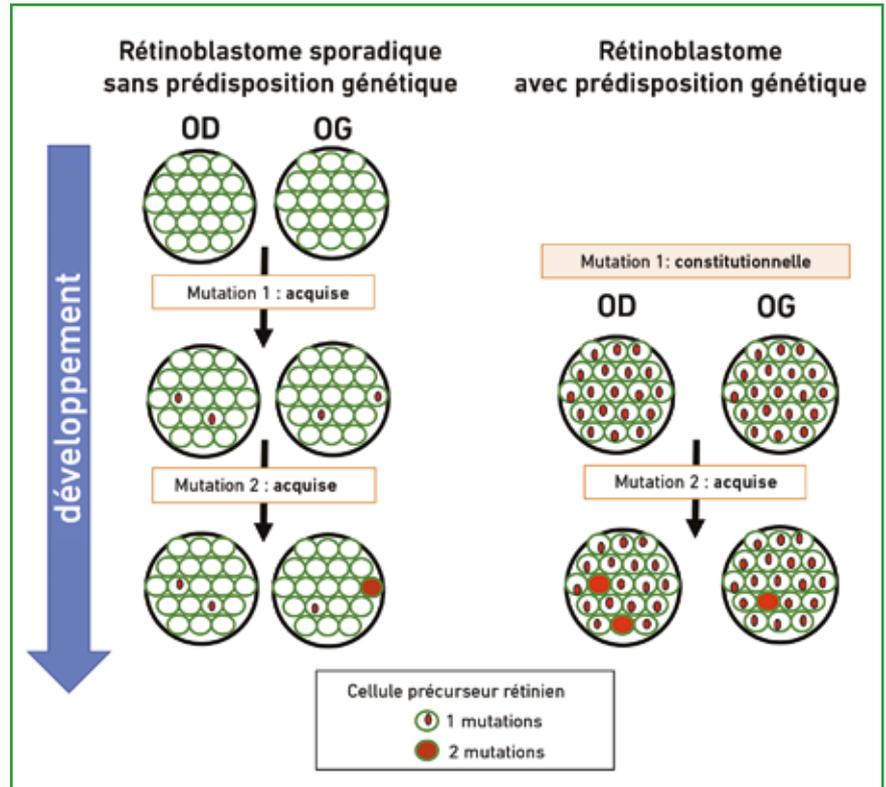
## Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

risque de nouvelles tumeurs, en évitant au maximum les thérapeutiques mutagènes, en particulier la radiothérapie externe, mais aussi la chimiothérapie (doses les moins toxiques possibles, voies d'administration locale).

Le calendrier de dépistage, en cas d'antécédent familial de rétinoblastome, et donc de possible prédisposition génétique, dépend comme indiqué plus haut de la connaissance ou non de mutations identifiées du gène *RB1*, du degré de parenté avec le sujet atteint, et de l'âge de l'enfant à dépister. Les probabilités théoriques de survenue d'une tumeur et les schémas de suivi de ces enfants sont synthétisés dans les **tableaux II et III**.

### Modalités de traitement

La prise en charge thérapeutique est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, en tenant compte de multiples facteurs cliniques (sévérité, uni-/plurifocalité et uni-/bilatéralité), radiologiques, histologiques, génétiques, des antécédents médicaux, et du contexte socio-familial.



**Fig. 3 :** Modèle de Knudson de la prédisposition génétique dans le rétinoblastome. Une mutation constitutionnelle prédispose génétiquement à la survenue de rétinoblastomes bilatéraux et/ou multifocaux (**droite**). Cette mutation est parfois héritée d'un parent (forme familiale). Elle est transmissible à la descendance et nécessitera donc un suivi génétique et l'organisation d'un dépistage dès la naissance pour la fratrie puis pour la future descendance. Dans les formes sporadiques, les tumeurs sont plus souvent unilatérales et unifocales (**gauche**).

	Risque chez l'enfant à dépister	Schéma de surveillance	
L'enfant à dépister est...	Le descendant d'un patient atteint de rétinoblastome bilatéral ou unilatéral multifocal, familial (donc <i>a priori</i> porteur d'une mutation du gène <i>RB1</i> )	50 %	1 <sup>re</sup> semaine de vie Tous les mois jusqu'à 18 mois Tous les 3 mois jusqu'à 4 ans Tous les 4-6 mois jusqu'à 20 ans Annuel à vie
	Le descendant d'un patient ayant un rétinoblastome unilatéral, unifocal, non familial	5 %	1 <sup>er</sup> mois de vie Tous les 2 mois jusqu'à 2 ans Tous les 6 mois jusqu'à 4 ans Tous les ans jusqu'à 20 ans
	Le frère/la sœur d'un patient ayant un rétinoblastome bilatéral ou unilatéral multifocal, non familial		
	Le frère/la sœur d'un patient ayant un rétinoblastome unilatéral, unifocal, non familial	0,0125 %-0,5 %	1 <sup>er</sup> mois de vie Tous les 3 mois jusqu'à 2 ans Tous les 6 mois jusqu'à 4 ans
	Le cousin germain d'un patient ayant un rétinoblastome bilatéral, non familial		
	Le neveu d'un patient ayant un rétinoblastome bilatéral ou unilatéral, non familial		

**Tableau II :** Probabilité d'un rétinoblastome chez un enfant à dépister, apparenté d'un sujet atteint de rétinoblastome dont l'étude génétique du gène *RB1* n'a pas été réalisée.

Situation	Risque chez l'enfant à dépister	Schéma de surveillance
Mutation du cas index constitutionnelle retrouvée chez l'enfant	Rechercher la mutation	En fonction de la présence de la mutation
Descendance d'un cas index dont la mutation n'est pas retrouvée	0,1 %	1 <sup>er</sup> mois de vie Tous les 3 mois jusqu'à 2 ans Tous les 6 mois jusqu'à 4 ans
Fratrie d'un cas index dont la mutation n'est pas retrouvée	0,01 %	1 <sup>er</sup> mois de vie Tous les 3 mois jusqu'à 1 an Tous les 6 mois jusqu'à 4 ans

**Tableau III :** Probabilité d'un rétinoblastome chez un enfant à dépister, apparenté d'un sujet atteint de rétinoblastome dont l'étude génétique du gène *RB1* a été réalisée.

Différents traitements sont disponibles, ils sont énumérés ci-après :

– **l'énucléation reste souvent nécessaire** en cas d'atteinte très évoluée (groupe E), et est réalisée d'emblée ou après chimioréduction (pour les yeux buphtalmes ou hypertones);

– **la chimiothérapie systémique intraveineuse** : les protocoles combinent 2 ou 3 molécules (carboplatine +/- vincristine +/- étoposide). Les cures de chimiothérapie sont souvent associées à des traitements locaux oculaires à partir de la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> cure. La toxicité systémique est en général acceptable [13];

– **les traitements locaux oculaires** sont des modalités essentielles en complément de la chimiothérapie. Ils comprennent pour les tumeurs postérieures la thermothérapie trans-pupillaire par laser diode, et pour les tumeurs antérieures la cryoapplication ou la brachythérapie par disque d'iode (en seconde intention). En cas de petite tumeur (détection précoce ou petite récurrence), les traitements locaux pourront parfois être utilisés seuls [14];

– **la chimiothérapie locale intra-artérielle** est administrée par cathétérisme de l'artère ophtalmique. Elle permet d'administrer la chimiothérapie (melphalan ou topotécan) directement dans l'artère ophtalmique, limitant ainsi leurs effets indésirables systémiques [15]. Cette voie d'administration n'est pas dépourvue de toxicité locale oculaire, notamment sur le réseau vasculaire sanguin choroïdien et rétinien, et doit être réalisée par une

équipe de neuroradiologistes pédiatriques spécialisée;

– **la chimiothérapie locale intravitréenne** a été développée pour traiter les essaimages vitréens. Cette modalité repose sur une technique rigoureuse avec ponction de chambre antérieure hypotonisante et triple cryothérapie sur le point d'injection, en raison du risque de dissémination des cellules tumorales le long de la trajectoire de l'aiguille et de propagation tumorale extraoculaire [7].

### Surveillance après le traitement

Un antécédent de rétinoblastome impose un suivi ophtalmologique à vie, et concernera également la descendance et les apparentés. Lorsque la maladie est stabilisée, la surveillance du fond d'œil et des éventuelles complications peut être assurée en ville à partir de l'âge de 8 ans, et ce à un rythme au moins annuel. Les ophtalmologistes jouent donc un rôle essentiel dans cette surveillance, ainsi que pour l'information des patients et de leur famille.

### Conclusion

Le diagnostic précoce du rétinoblastome est essentiel. Il repose sur la réalisation rapide d'un fond d'œil dilaté devant tout signe évocateur. La prise en charge multidisciplinaire nécessite une

étroite collaboration entre ophtalmologistes, oncologues pédiatriques, radiologues, généticiens et pathologistes. Une étude génétique doit être systématiquement effectuée afin de reconnaître les formes familiales, et d'adapter le dépistage de la future fratrie et de la descendance.

### BIBLIOGRAPHIE

- BALMER A, MUNIER F. Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma. *Clin Ophthalmol*, 2007;1:431-439.
- WALINJKAR J, KRISHNAKUMAR S, GOPAL L *et al.* Retinoblastoma presenting with orbital cellulitis. *J AAPOS*, 2013;17:282-286.
- BALMER A, ZOGRAFOS L, MUNIER F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene*, 2006;25:5341-5349.
- GALLIE BL, ELLSWORTH RM, ABRAMSON DH *et al.* Retinoma: Spontaneous regression of retinoblastoma or benign manifestation of the mutation? *Br J Cancer*, 1982;45:513-521.
- SHIELDS JA, PARSONS HM, SHIELDS CL, SHAH P. Lesions simulating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991;28:338-340.
- SHIELDS CL, MASHAYEKHI A, AU AK *et al.* The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. *Ophthalmology*, 2006;113:2276-2280.
- MUNIER FL, SOLIMAN S, MOULIN AP *et al.* Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilisation of the needle track. *Br J Ophthalmol*, 2012;96:1084-1087.
- FRANCIS JH, ABRAMSON DH, GAILLARD MC *et al.* The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan. *Ophthalmology*, 2015;122:1173-1179.
- DIMARAS H, CORSON TW, COBRINIK D *et al.* Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Prim*, 2015;1.
- MALLIPATNA A, MARINO M, SINGH AD. Genetics of Retinoblastoma. *Asia-Pacific J Ophthalmol*, 2016;5:260-264.

## Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

11. FRIEND SH, BERNARDS R, ROGELJ S *et al.* A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature*, 1986;323:643-646.
12. TEMMING P, ARENDT M, VIEHMANN A *et al.* Incidence of second cancers after radiotherapy and systemic chemotherapy in heritable retinoblastoma survivors: A report from the German reference center. *Pediatr Blood Cancer*, 2017;64:71-80.
13. FRIEDMAN DL, KRAILO M, VILLALUNA D *et al.* Systemic neoadjuvant chemotherapy for Group B intraocular retinoblastoma (ARET0331): A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 2017;64.
14. LUMBROSO-LE ROUIC L, AERTS I, LÉVY-GABRIEL C *et al.* Conservative Treatments of Intraocular Retinoblastoma. *Ophthalmology*, 2008;115.
15. YAMANE T, KANEKO A, MOHRI M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*, 2004;9:69-73.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article. Ils remercient le Professeur Nathalie Cassoux et le Docteur Laurence Desjardins pour les discussions fructueuses sur les sujets abordés dans cet article.

**réalités**  
OPHTALMOLOGIQUES

ACCUEIL DOSSIERS ARTICLES PHOTO/VIDÉOTHÈQUE REVUE DE PRESSE PATRIMOINE CONTACT

**Y-a-t-il une urgence à opérer un décollement de rétine adressé un vendredi à 19 h ?**  
Par A. Couturier  
REVUES GÉNÉRALES

REVUES GÉNÉRALES

Comment adapter la panphlocoagulation rétinienne au cas par cas ?

Technique de correction ReLEx SMILE : Indication, technique et résultats

**www.realites-ophtalmologiques.com**  
La FMC de l'ophtalmologiste d'aujourd'hui  
pour préparer la médecine de demain

## Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### Les dystrophies maculaires

- La maculopathie de Stargardt reste la maculopathie la plus fréquente touchant le jeune enfant avec une évolution très rapide: l'acuité visuelle s'effondre en quelques mois pour se stabiliser entre 1/20<sup>e</sup>-2/10<sup>e</sup>.
- L'ERG grand champ est obligatoire devant toute maculopathie présumée héréditaire. Il peut même être subnormal dans une dystrophie des cônes aux stades débutants justifiant de revoir l'enfant et de traquer des altérations de la ligne ellipsoïde fovéolaire et/ou maculaire.
- La maladie de Best reste la seule maculopathie qui peut être unilatérale et/ou asymétrique, avec lors de l'évolution une possible amélioration de l'acuité visuelle. Aucune autre dystrophie rétinienne n'a un tel profil évolutif.
- Les dystrophies des cônes sont de diagnostic plus difficile aux stades précoces où les examens cliniques, l'imagerie et l'électrorétinogramme grand champ peuvent être "subnormaux".
- Les résultats génétiques des panels dédiés aux maculopathies sont interprétés en revenant aux données cliniques et d'imagerie, puis expliqués au patient (avis généticien ou centres maladies rares).

#### Dystrophies héréditaires de la rétine

- Une dystrophie rétinienne héréditaire est à évoquer devant une atteinte visuelle évolutive, bilatérale et symétrique (sauf les dystrophies vitelliformes et pattern dystrophies), même en l'absence d'histoire familiale (cas simplex unique dans une forme récessive).
- Les diagnostics différentiels, notamment les causes infectieuses, inflammatoires, paranéoplasiques, toxiques ou traumatiques devront être éliminés.
- Les rétinopathies pigmentaires représentent 50 % des dystrophies, les maculopathies près de 20 %.

#### Génétique de la DMLA

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



## Revue générale

# OCT-angiographie et pronostic des OVR

**RÉSUMÉ :** Les occlusions veineuses rétiniennes (OVR) sont une cause fréquente de baisse d'acuité visuelle. Le pronostic anatomo-fonctionnel se fait sur la survenue de deux principales complications : l'œdème maculaire et/ou le développement d'une ischémie rétinienne. Le développement de l'OCT-angiographie a permis, en séparant les plexus capillaires rétiniens superficiels et profonds, de mieux comprendre les remodelages vasculaires secondaires aux OVR.

Des anomalies microvasculaires maculaires ont été décrites en OCT-A dans cette pathologie et pourraient même être le reflet de l'état rétinien périphérique. Cependant, cette technique très prometteuse nécessite encore des améliorations dans la segmentation et la résolution avant de pouvoir remplacer l'angiographie.



**F. DE BATS** <sup>1,2</sup>, **B. WOLFF** <sup>3</sup>,  
**P.-L. CORNUT** <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre Pôle vision,  
Clinique du Val d'Ouest, ÉCULLY,  
<sup>2</sup> Service d'Ophtalmologie,  
Hôpital de la Croix Rousse, LYON,  
<sup>3</sup> Centre Ophtalmologique Maison Rouge,  
STRASBOURG.

Les occlusions veineuses rétiniennes (OVR) sont la deuxième cause la plus fréquente d'atteintes vasculaires rétiniennes après la rétinopathie diabétique. C'est une importante cause de baisse d'acuité visuelle avec une prévalence de 16 millions de cas dans le monde. Le pronostic anatomo-fonctionnel des occlusions veineuses est conditionné par le risque de survenue de 2 principales complications : l'œdème maculaire et/ou le développement d'une ischémie rétinienne (ischémie maculaire et/ou périphérique).

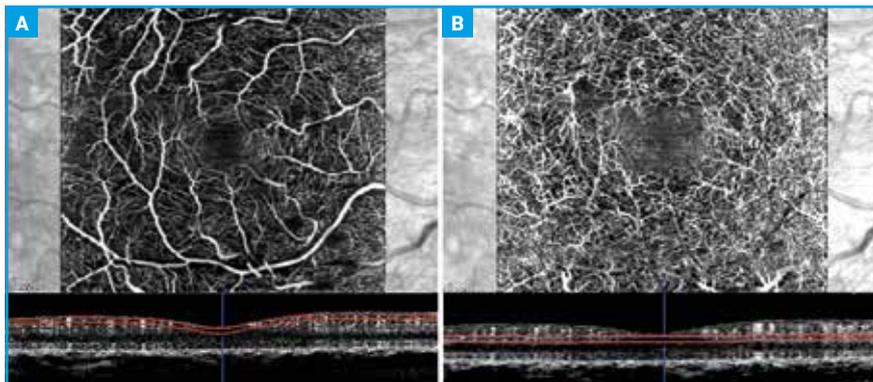
Pour le diagnostic et le suivi de l'œdème maculaire des OVR, la tomographie à cohérence optique (OCT) en mode B-scan s'est imposée comme l'examen non invasif de référence. Si l'utilisation des anti-VEGF et de la dexaméthasone à libération prolongée en intravitréen a largement amélioré le pronostic fonctionnel des OVR en traitant l'œdème maculaire, l'importance de l'ischémie et son risque évolutif reste un challenge diagnostique et thérapeutique important, parfois difficile à imager. En effet,

lors de l'examen initial, ces signes ischémiques sont souvent occultés si l'œdème ou les hémorragies gênent la visualisation du lit capillaire en angiographie à la fluorescéine (AGF) ou empêchent la visualisation de la zone ellipsoïde en OCT-B scan.

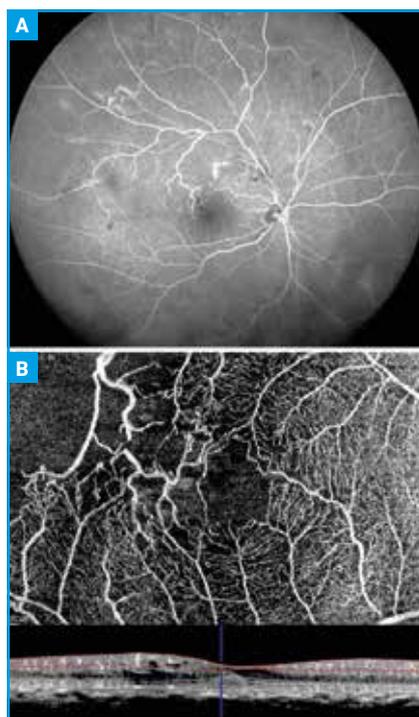
L'émergence récente de l'OCT-angiographie (OCT-A) dont le principe repose sur l'imagerie OCT "en face" et sur une acquisition rapide et répétée à même intervalle de temps de plusieurs B-scan au même endroit de la rétine, offre de nouvelles perspectives diagnostiques. L'analyse des différences entre ces B-scan (correspondant au signal de décorrélation) va refléter l'écoulement des globules rouges à l'intérieur des vaisseaux sanguins [1].

Il s'agit donc d'une imagerie vasculaire sans injection de produit de contraste, éliminant les risques de l'angiographie habituelle (malaises, allergie). Le développement de l'OCT-A a permis de visualiser séparément les plexus capillaires rétiniens superficiels et profonds qui se retrouvent superposés et confondus sur

## Revue générale



**Fig. 1 :** OCT-angiographie au niveau des *slabs* des plexus capillaires rétiniens superficiel et profond d'un patient atteint d'une occlusion veineuse centrale de la rétine de l'œil droit de type A ou ischémique. **A :** OCT-angiographie au niveau du *slab* du plexus capillaire superficiel de l'œil droit avec de nombreux territoires en hyposignal de flux traduisant l'existence de nombreuses zones de raréfactions microvasculaires. **B :** OCT-angiographie au niveau du *slab* du plexus capillaire profond de l'œil droit avec de nombreux territoires en hyposignal de flux évoquant aussi une raréfaction microvasculaire. Les deux plexus capillaires sont bien individualisés séparément par l'analyse des *slabs* à des profondeurs intrarétiniennes différentes. Imagerie OCT-angiographie réalisée avec l'appareil Spectralis d'Heidelberg.



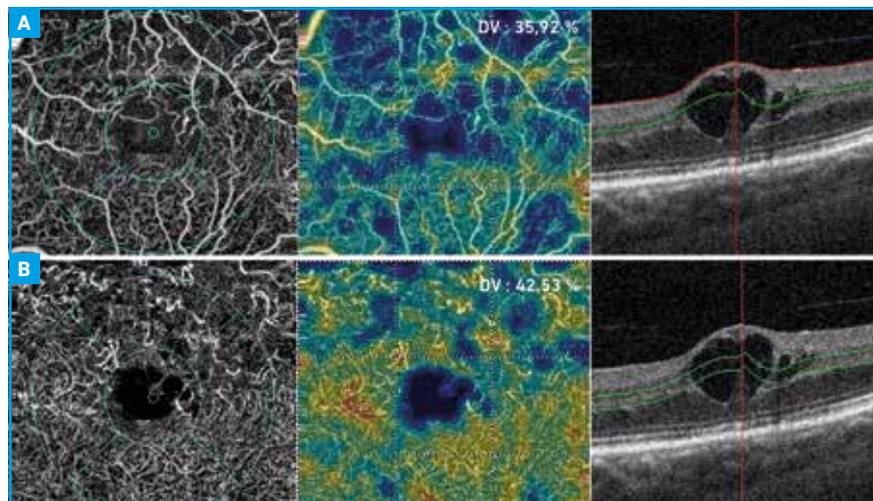
**Fig. 2 :** Patient atteint d'une occlusion de branche veineuse de la rétine droite. **A :** cliché grand champ en angiographie à la fluorescéine permettant de visualiser des zones d'ischémie périphérique et de guider une éventuelle photocoagulation. **B :** cliché en OCT-angiographie au niveau du *slab* du plexus capillaire rétinien superficiel mettant en évidence un élargissement de la zone avasculaire centrale et une irrégularité de l'arcade anastomotique centrale. Il existe de larges zones de non perfusion capillaire en hyposignal de flux. Imagerie OCT-angiographie réalisée avec l'appareil Spectralis d'Heidelberg.

les clichés d'AGF (*fig. 1*). En effet, l'AGF ne permet pas d'individualiser précisément le plexus capillaire profond qui est souvent atteint dans ces pathologies vasculaires rétiniennes. Appliquée aux OVR, l'évaluation en OCT-A des pertes et remodelages microvasculaires parafovéolaires au niveau des deux plexus capillaires rétiniens, pourrait non seulement apporter une information fonction-

nelle mais aussi pronostique sur le degré d'ischémie au-delà du pôle postérieur. Actuellement, l'OCT-A est un examen non invasif qui permet l'évaluation des conséquences microcirculatoires maculaires secondaires aux OVR. Il s'agit d'un examen fiable qui possède une bonne corrélation avec les clichés en AGF [2], examen de référence, pour l'évaluation des zones ischémiques maculaires et du remodelage microvasculaire (*fig. 2*).

Des anomalies maculaires [3-5] ont été décrites en OCT-A dans cette pathologie telles que :

- un élargissement de la zone avasculaire centrale (surtout dans le plexus capillaire profond) en comparaison avec l'œil adelphe ;
- une augmentation de la non perfusion des capillaires parafovéaux ;
- une diminution de la densité vasculaire parafovéolaire évaluée par des logiciels de quantification de flux disponibles sur certains appareils tels que l'Angiovue de chez Optovue (*fig. 3*) ou le Cirrus Angioplex de Zeiss ;
- la présence de *shunts* de dérivation entre les réseaux vasculaires rétiniens supérieurs et inférieurs ou au niveau papillaire.



**Fig. 3 :** Cas d'occlusion de branche veineuse rétinienne. **A :** plexus capillaire rétinien superficiel au sein duquel est calculée par un logiciel la densité vasculaire (DV). **B :** plexus capillaire rétinien profond au sein duquel est aussi calculée par un logiciel la densité vasculaire (DV). Les zones en hypoperfusion sont dans les territoires supérieurs plutôt de couleur grise sur l'OCT-angiographie et les kystes intrarétiniens sont plutôt noirs en asignal. Le logiciel de calcul de la DV ne fait pas la différence entre l'œdème et les zones de raréfaction sur son échelle couleur. Imagerie OCT-angiographie réalisée avec l'Angiovue d'Optovue. Remerciements au Dr Florence Coscas pour ces images.

# SPECTRALIS

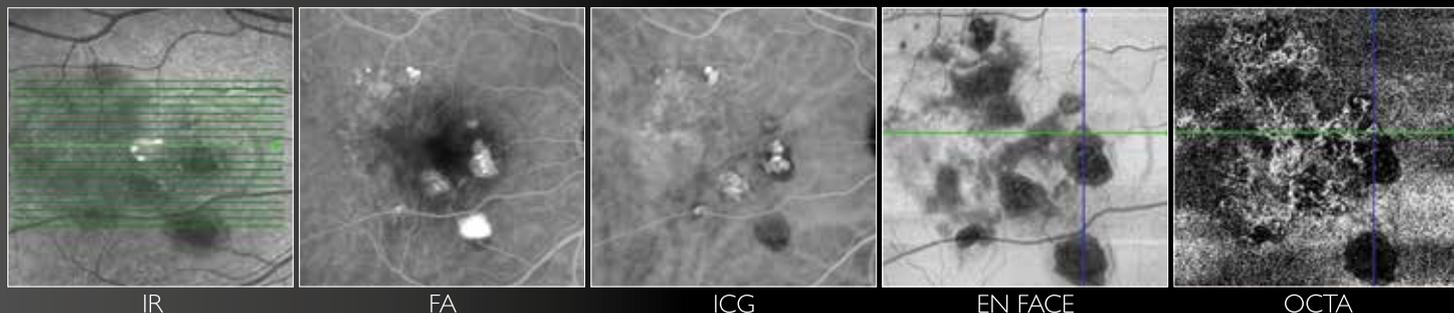
LA PLATEFORME MULTIMODALE EVOLUTIVE

Diagnostic et suivi - Rétine, Glaucome, Cornée, Neurologie

HEIDELBERG  
ENGINEERING



✓ Résolution unique : 5,7 µm ✓ Correction des artefacts ✓ Mode Follow-up ✓ Segmentations optimisées ✓ Hybrid Angiographie : FA/ICG + OCTA



IR

FA

ICG

EN FACE

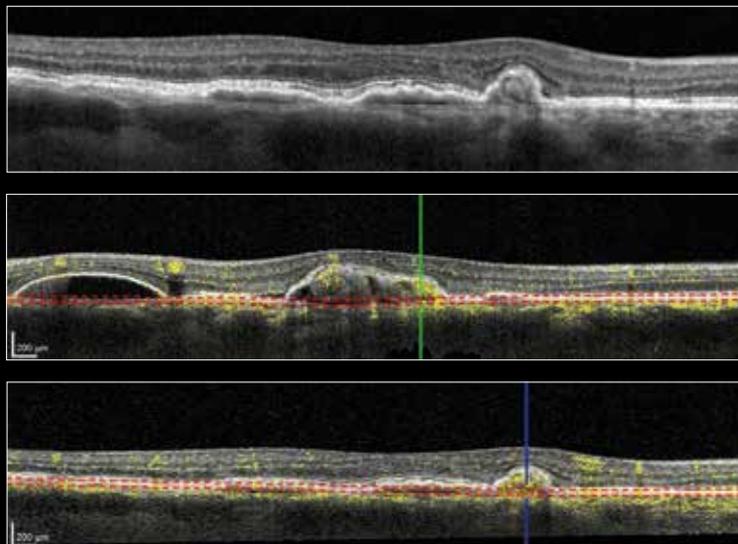
OCTA

## Imagerie angiographique et OCT angiographique d'une vasculopathie polypoïdale

L'OCT angiographie met en évidence un réseau néovasculaire anormal («Branching vascular network») en hypersignal mais aussi dans ce cas les dilatations anévrismales polypoïdales associées qui apparaissent en hypersignal plus inhomogène.

L'appareil Spectralis grâce à sa multimodalité permet de confirmer le diagnostic de vasculopathie polypoïdale et de colocaliser ces lésions en hypersignal de flux en OCT angiographie avec les polypes vus en OCT B-scan et sur l'angiographie au vert d'indocyanine.

D<sup>r</sup> Flore De BATS - Centre Pôle Vision (Lyon)



Mentions Légales : « HEIDELBERG, DM de classe IIa destiné aux médecins ophtalmologistes uniquement. Habilitation CE0482 - distribué par la société SANOTEK. Selon l'article L165-1 du code de la sécurité sociale, l'acte lié à ce dispositif médical est soumis au remboursement par la sécurité sociale. Avant toute utilisation, lire attentivement la notice. Créé le 09/02/2018. »

Sanotek  
équipement

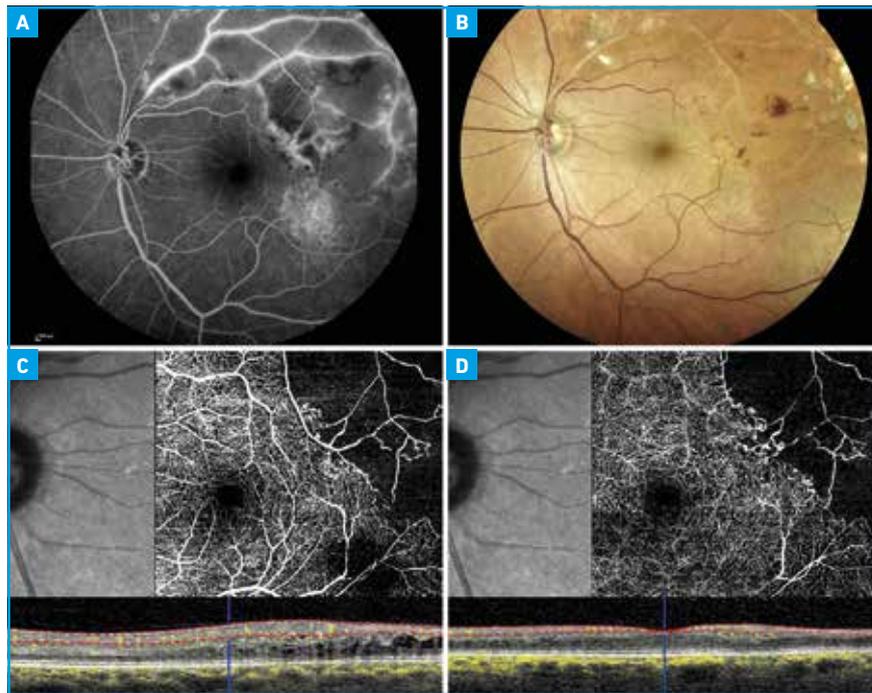
tél : 09.54.180.305  
mail : info@sanotek.com  
web : www.sanotek.com

## Revue générale

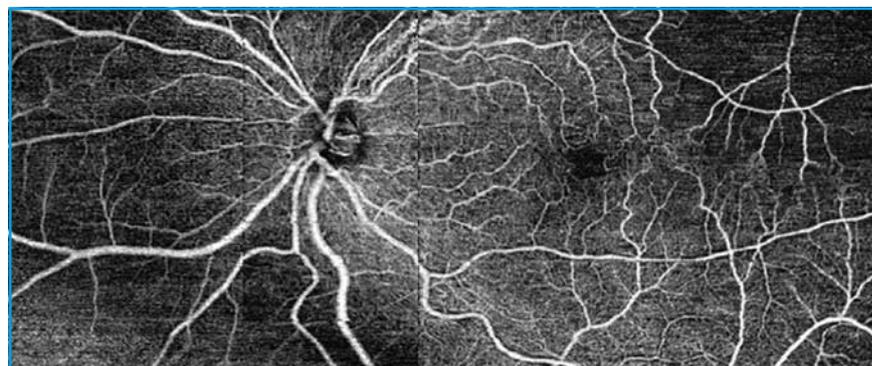
Ces anomalies peuvent exister peu importe la topographie (occlusion veineuse rétinienne centrale, de branche ou hémio-cclusion) ou le type (A ou ischémique et B ou œdémateuse) de l'occlusion veineuse. De plus, l'OCT-A permettrait une meilleure analyse par rapport à l'AGF de l'intégrité ou non de l'arcade périfovéolaire, des zones de non perfusion au niveau des plexus capillaires rétiens surtout profond et des logettes d'œdème maculaire intrarétinien (fig. 4).

Alors qu'il a toujours été difficile de corréler l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire centrale en OCT B-scan, cela semble possible avec l'analyse de la microvascularisation en OCT-A. Récemment, il a été décrit dans la littérature une corrélation quantitative entre les zones de non perfusion capillaires maculaires, la densité vasculaire parafovéolaire (calculée par un logiciel), l'élargissement de la zone avasculaire centrale et l'acuité visuelle dans les OVR [4-6]. Kadomoto *et al.* [7] ont également décrit chez des patients atteints d'occlusion de branche veineuse une forte corrélation statistique entre la présence de zones de non perfusion, analysées en OCT-A après résolution de l'œdème maculaire traité par injections intravitréennes d'anti-VEGF et le résultat fonctionnel en termes de chiffre d'acuité visuelle et de sensibilité maculaire évaluée en micropérimétrie. Des travaux ont étudié les anomalies maculaires en OCT-A en mode *follow-up*, avant et après traitement intravitréen par anti-VEGF ou dexaméthasone à libération prolongée. Malgré l'amélioration après traitement de l'œdème maculaire et de l'ischémie au niveau du plexus capillaire profond, la densité vasculaire restait plus faible dans les yeux atteints d'OVR [8-10]. Ces paramètres pourraient expliquer pourquoi la récupération fonctionnelle peut être incomplète alors que l'œdème maculaire est résolu anatomiquement.

Pour l'imagerie de la périphérie, l'évaluation du degré d'ischémie rétinienne secondaire et le guidage du traitement par photocoagulation de ces zones, l'AGF reste encore l'examen le plus



**Fig. 4 :** Patient présentant une occlusion de branche veineuse temporale supérieure de l'œil gauche ayant été traité par photocoagulation sectorielle et injection intravitréenne d'anti-VEGF. **A :** cliché en angiographie à la fluorescéine. **B :** rétinographie confocale en lumière blanche. **C et D :** OCT-angiographie au niveau des *slabs* des plexus capillaires rétiens superficiel et profond. Le cliché couleur montre la topographie de l'occlusion de branche avec des vaisseaux blancs déshabités. On note une bonne corrélation topographique des territoires ischémiques sur les clichés d'angiographie à la fluorescéine (territoires hypofluorescents sans capillaire) et sur l'OCT-angiographie (territoires en hyposignal de flux) au niveau des deux plexus capillaires rétiens superficiels et profonds. Imagerie OCT-angiographie réalisée avec l'appareil Spectralis d'Heidelberg.



**Fig. 5 :** Occlusion de branche rétinienne temporale supérieure de l'œil gauche. Reconstitution mosaïque automatique grand champ à partir de cube de 9 mm par 9 mm. Imagerie OCT-angiographie réalisée avec le DRI Triton de Topcon.

exhaustif. Cependant, certains appareils d'OCT-A permettent à l'aide de reconstructions mosaïques automatiques une visualisation grand champ (fig. 5) permettant d'explorer bien au-delà du pôle postérieur. Des travaux récents montrent que les atteintes microvasculaires maculaires en OCT-A seraient

corrélées au degré d'ischémie périphérique. F. Coscas *et al.* ont montré que ces altérations maculaires observées en OCT-A (diminution de la densité vasculaire parafovéolaire et élargissement de la zone avasculaire centrale) étaient statistiquement corrélées à la présence d'ischémie périphérique retrouvée en

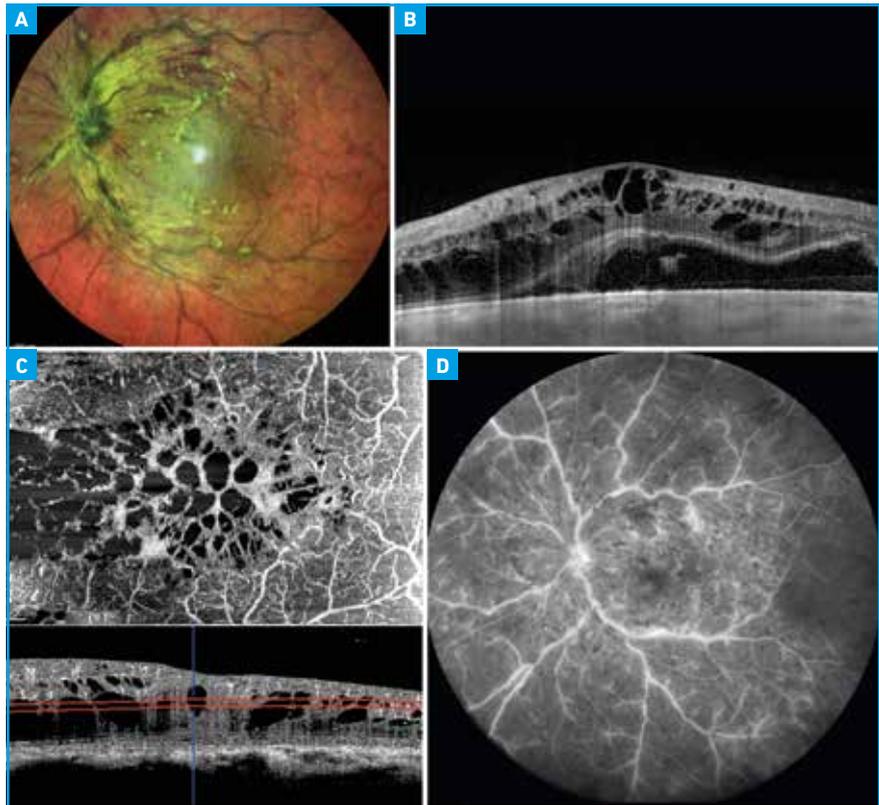
AGF [11]. Cependant, il reste très difficile de déterminer un niveau “seuil” entre le degré d’atteinte de la densité microvasculaire maculaire et le risque de développer un glaucome néovasculaire.

L’OCT-A est une technique en plein essor mais qui présente encore des limites en fonction du tableau clinique en particulier si celui-ci est très exsudatif. Dans les OVR de type A ou ischémique, l’analyse de la raréfaction capillaire et le calcul de la densité vasculaire au niveau maculaire en OCT-A peuvent être masqués par la présence de blanc périveinulaire. En effet, ce blanc qui est hyperréfléctif sur l’OCT B-scan gêne la visualisation des deux plexus capillaires rétiniens. De même, cette analyse est difficile en présence d’œdème maculaire cystoïde ou d’hémorragies rétiniennes importantes compliquant l’OVR œdémateuse de type B (**fig. 6**). De plus, dans les œdèmes maculaires chroniques où l’étiologie est souvent liée au développement secondaire de macroanévrismes veineux, la réalisation de l’angiographie au vert d’indocyanine (ICG) garde encore toute sa place [12]. En effet, la visualisation de ces dilatations vasculaires n’est pas facile en OCT-A probablement en raison du faible flux circulant à l’intérieur du macroanévrisme qui ne peut pas toujours être imagé avec les appareils actuels (**fig. 7 et 8**).

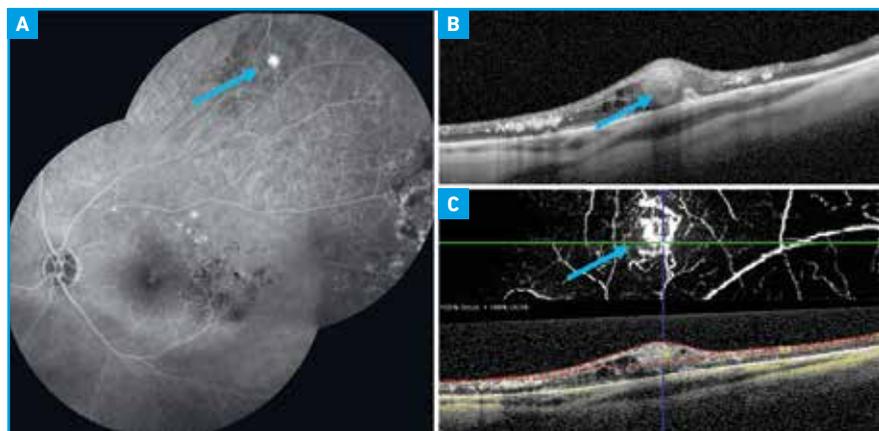
Une baisse visuelle importante peut être enfin expliquée par une occlusion concomitante de l’artère ciliorétinienne secondaire à un ralentissement veineux majeur. Dans ce cas, l’OCT-A permet de visualiser l’atteinte du territoire artériel occlus en montrant une disparition totale des plexus capillaires superficiels et profonds (**fig. 9**).

## ■ Conclusion

Dans l’évaluation diagnostique et le suivi thérapeutique de l’œdème maculaire secondaire aux OVR, la mesure de l’acuité visuelle et la réalisation de l’OCT en mode B-scan restent suffisants. Pour la visualisation et le guidage thérapeutique (laser



**Fig. 6 :** Occlusion de la veine centrale de la rétine de l’œil gauche compliquée d’œdème maculaire et d’une ischémie périphérique. **A :** cliché en multicolor montrant les hémorragies, les dilatations veineuses et les nodules cotonneux. **B :** cliché en OCT B-scan maculaire montrant les logettes hyporéfléctives d’œdème maculaire intrarétinien. **C :** cliché en OCT angiographie au niveau du *slab* capillaire rétinien profond montrant des logettes d’œdème maculaire en hyposignal de flux. Ces logettes gênent la visualisation des zones de raréfaction capillaire. L’angiographie à la fluorescéine montre de larges territoires hypofluorescents en périphérie temporale non imagés par l’OCT-angiographie limitée au pôle postérieur. Imagerie OCT-angiographie réalisée avec l’appareil Spectralis d’Heidelberg.



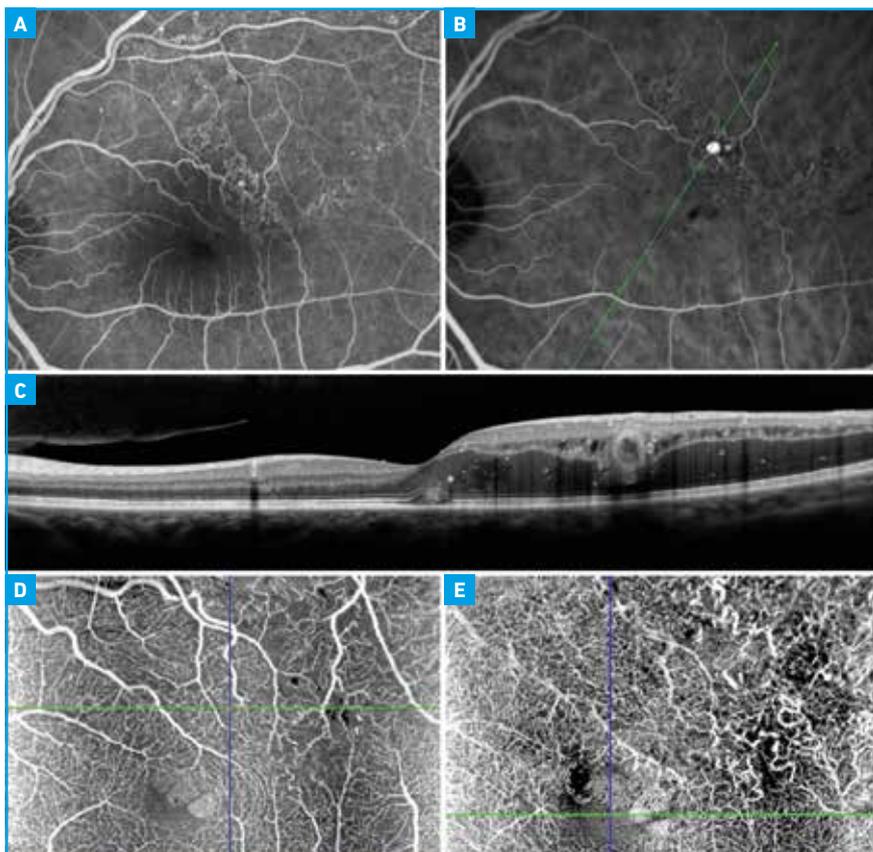
**Fig. 7 :** Patient atteint d’une occlusion de branche veineuse de la rétine de l’œil gauche qui présente un œdème maculaire chronique traité par injections intravitréennes d’anti-VEGF itératives sans succès. **A :** le cliché en angiographie à la fluorescéine montre une lésion vasculaire hyperfluorescente signe d’un macroanévrisme veineux (**flèche bleue**) secondaire à l’occlusion. **B :** cliché en OCT B-scan montrant la lésion ronde intrarétinienne hyperréfléctive (**flèche bleue**). **C :** l’OCT-angiographie au niveau de la lésion visualise la lésion vasculaire en hypersignal de flux. Imagerie OCT-angiographie réalisée avec l’appareil Spectralis d’Heidelberg.

## Revue générale

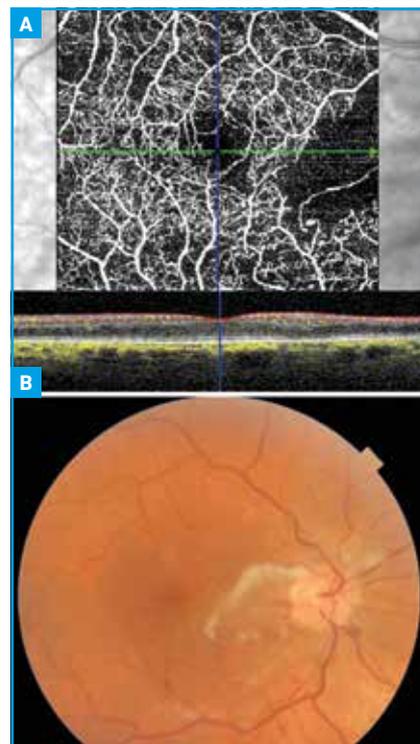
focal) de macroanévrismes veineux, la place de l'ICG reste encore incontournable. En revanche, l'OCT-A est une technique très prometteuse dans l'évaluation des anomalies microvasculaires maculaires et leur corrélation avec l'acuité visuelle et le degré d'ischémie rétinienne périphérique. Tant que l'on ne peut corréler quantitativement ces anomalies en OCT-A au risque de survenue d'un glaucome néovasculaire, l'examen attentif de l'iris et la réalisation d'une AGF restent nécessaires à la recherche de signes d'ischémie rétinienne. L'avenir est dans le développement de logiciels plus performants pour une segmentation et une résolution plus précises ainsi que la possibilité d'obtenir de plus grands champs d'acquisition pour atteindre la périphérie rétinienne.

### POINTS FORTS

- En OCT-A, des anomalies microvasculaires maculaires sont retrouvées dans :
  - un élargissement de la zone avasculaire centrale ;
  - une augmentation de la non perfusion des capillaires parafovéaux ;
  - une diminution de la densité vasculaire parafovéolaire.
- Des travaux récents montrent que les atteintes microvasculaires maculaires en OCT-A seraient corrélées au degré d'ischémie périphérique. Mais pour l'instant, l'examen attentif de l'iris et la réalisation d'une angiographie à la fluorescéine restent nécessaires à la recherche de signes d'ischémie rétinienne.
- Pour la visualisation et le guidage thérapeutique de macroanévrismes veineux, la place de l'angiographie au vert d'indocyanine reste encore incontournable.



**Fig. 8 :** Occlusion de branche veineuse de l'œil gauche. **A :** cliché en angiographie à la fluorescéine montrant le remodelage vasculaire secondaire à l'occlusion. **B :** cliché en angiographie au vert d'indocyanine mettant en évidence un macroanévrisme veineux hypercyanescent. **C :** cliché OCT B-scan montrant une lésion ronde au contour hyperréfléctif au sein de l'œdème intrarétinien. **D et E :** clichés en OCT angiographie au niveau des *slabs* des plexus capillaires rétiniens superficiel et profond ne mettant pas en évidence le macroanévrisme veineux. Imagerie OCT-angiographie réalisée avec l'appareil Spectralis d'Heidelberg.



**Fig. 9 :** Patient présentant une occlusion de la veine centrale de la rétine, compliquée d'une occlusion de l'artère ciliorétinienne secondaire au ralentissement veineux important. **A :** cliché en OCT-angiographie au niveau du *slab* capillaire rétinien superficiel montrant une large plage en hypersignal de flux au niveau de l'artère ciliorétinienne secondaire. **B :** rétinothotographie couleur montrant un œdème blanc ischémique avec nodules cotonneux dans ce même territoire artériel occlus. Imagerie OCT-angiographie réalisée avec l'appareil Spectralis d'Heidelberg.

## BIBLIOGRAPHIE

1. KASHANI AH, CHEN CL, GAHM JK *et al.* Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res*, 2017;60:66-100.
2. NOBRE CARDOSO J, KEANE PA, SIM DA *et al.* Systematic Evaluation of Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*, 2016;163:93-107.
3. COSCAS F, GLACET-BERNARD A, MIERE A *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Superficial and Deep Capillary Plexa. *Am J Ophthalmol*, 2016;161:160-171.
4. WONS J, PFAU M, WIRTH MA *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography of the Foveal Avascular Zone in Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmologica*, 2016;235:195-202.
5. KANG JW, YOO R, JO YH *et al.* Correlation of microvascular structures on optical coherence tomography angiography with visual acuity in retinal vein occlusion. *Retina*, 2017;37:1700-1709.
6. BALARATNASINGAM C, INOUE M, AHN S *et al.* Visual Acuity Is Correlated with the Area of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*, 2016;123:2352-2367.
7. KADOMOTO S, MURAOKA Y, OOTO S *et al.* Evaluation of macular ischemia in eyes with branch retinal vein occlusion: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Retina*, 2017. [Epub ahead of print]
8. SUZUKI N, HIRANO Y, TOMIYASU T *et al.* Retinal hemodynamics seen on optical coherence tomography angiography before and after treatment of retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:5681-5687.
9. 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.
10. 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.
11. 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. [Epub ahead of print]
12. PAQUES M, PHILIPPAKIS E, BONNET C *et al.* Indocyanine-green-guided targeted laser photocoagulation of capillary macroaneurysms in macular oedema: a pilot study. *Br J Ophthalmol*, 2017;101:170-174.

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

# NOUVEAU

# Compact Touch<sup>®</sup>

**COMPACT DANS LE DESIGN,  
PRÉCIS DANS LE DIAGNOSTIC**



Echographe A/B/P



**EN SAVOIR PLUS**

SIÈGE SOCIAL :  
Tél : +33 (0)4 73 745 745  
info@quantel-medical.fr

**Quantel**  
medical  
www.quantel-medical.fr

L'échographe COMPACT TOUCH destiné à des applications ophtalmologiques, est un dispositif médical de classe IIa fabriqué par QUANTEL MEDICAL et dont l'évaluation de conformité a été réalisée par l'organisme certifié LNE/G-MED « CE 0459 ». Il est destiné aux professionnels de santé dans le cadre du diagnostic de certaines affections oculaires. Pour le bon usage de ce produit, il est recommandé de suivre les indications et contre-indications détaillées dans la notice d'utilisation du produit. Document publicitaire à destination des professionnels de santé.  
Date de réalisation : FEVRIER 2018

XX\_CTT\_PUB\_FR\_FEVRIER2018

## Revue générale

# Cataracte et petites pupilles

**RÉSUMÉ :** L'association d'une cataracte à une petite pupille est assez fréquente. Elle augmente la difficulté opératoire et le risque de complications. Les causes ont évolué avec la moindre utilisation des collyres myotiques. Pour faciliter l'intervention, la pupille doit être agrandie et maintenue à un diamètre suffisant par des moyens pharmacologiques ou mécaniques. Les spécificités liées à la cause doivent être considérées (flacidité irienne, subluxation, adhérences iridocristalliniennes...).

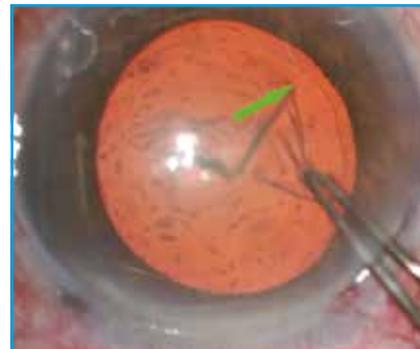


**T. AMZALLAG**  
Institut ophtalmique Nord de France,  
SOMAIN.

### Étiologie

Les causes de myosis préopératoires sont multiples et ont évolué ces dernières années. Parmi les plus fréquentes en pratique, on retrouve :

- Les myotiques au long cours sont de plus en plus rares.
- La pseudo-exfoliation capsulaire (PEC) est une atteinte systémique d'étiologie inconnue, liée à l'âge, définie par la production et de dépôts anormaux de matériel fibrillaire pseudo-exfoliatif dans le segment antérieur (**fig. 1**). Ces dépôts doivent systématiquement être recherchés avant l'intervention. La PEC serait relativement commune de l'ordre de 20 % [1]. Elle se distingue par deux types de complication possibles (**fig. 2**) :
  - en cours d'intervention : mauvaise dilatation pupillaire d'emblée et pouvant se dégrader et aboutir à un myosis serré en cours de procédure ou de subluxation pouvant aboutir à une luxation peropératoire [2]. Des hernies iriennes peropératoires par les incisions sont à craindre, elles peuvent être évitées par l'utilisation de conformateurs iriens au moindre doute. En cas de subluxation, une dilatation suffisante est nécessaire à une bonne prise en charge ;
  - après l'intervention : luxation du sac à distance de l'intervention car la zonulopathie est évolutive et apparition ou



**Fig. 1 :** Dépôts de matériel pseudo-exfoliatif.



**Fig. 2 :** Myosis peropératoire.



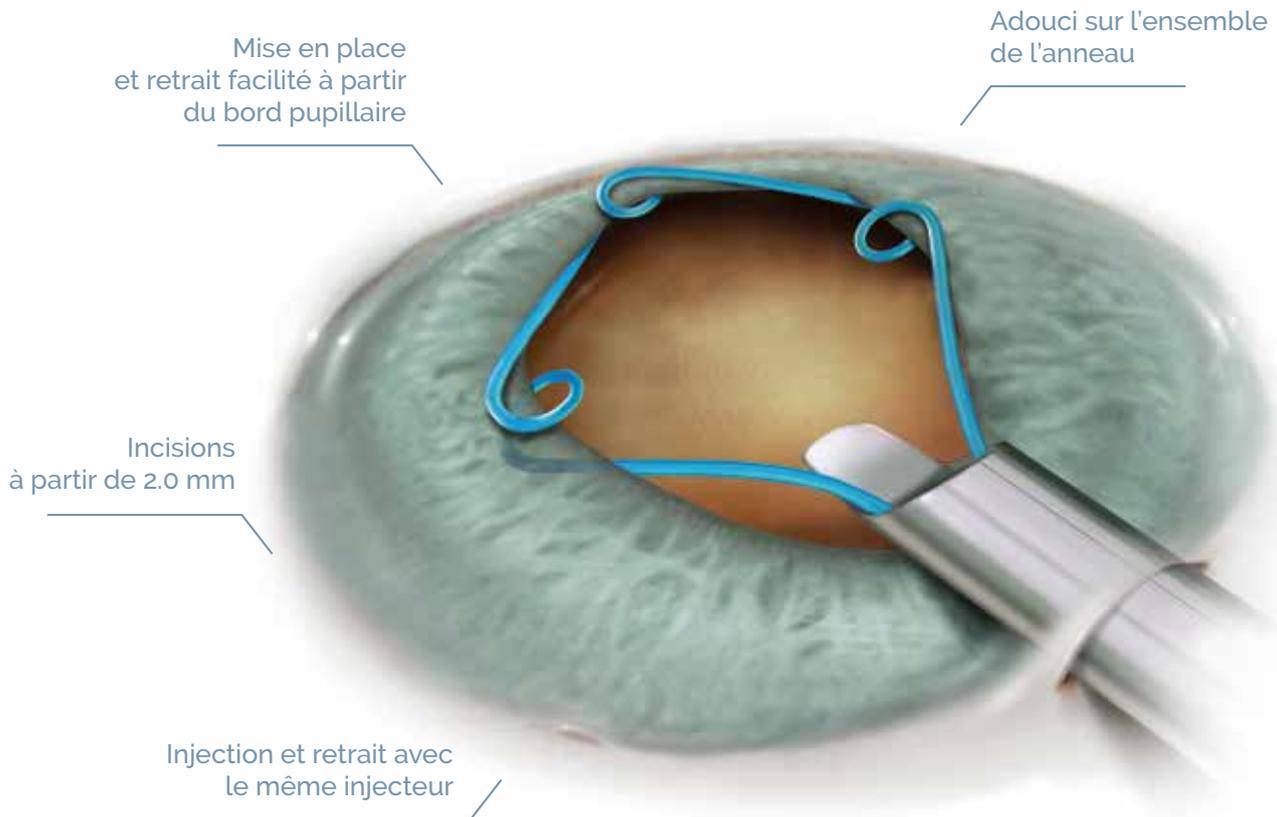
**Fig. 3 :** IFIS sévère, mis en place délicate d'un anneau de Malyugin accrochant la marge irienne.



CUTTING EDGE  
sense of innovation

# ANNEAU DE MALYUGIN 2.0 mm

*Pour le management des petites pupilles*



Design Couleur-citron.com

Lire attentivement la notice d'utilisation.

Dispositifs médicaux CE  
Non remboursable 0473

**DISTRIBUÉ PAR : CUTTING EDGE**

Immeuble Le Nobel, 770 rue Alfred Nobel - 34000 Montpellier - France  
Tel : +33 (0)5 62 24 65 03 – Fax : +33 (0)5 62 24 65 05  
commandes@cutting-edge.fr - www.cutting-edge.fr

**FABRIQUÉ PAR : MICROSURGICAL TECHNOLOGY**  
www.microsurgical.com



Vidéo de démonstration

## I Revues générales

aggravation d'un glaucome chronique à angle ouvert.

- L'*intra operative floppy iris syndrome* (IFIS) [3] [4] (Tamsulosin  $\alpha_1$ -, Flomax) est de plus en plus fréquent, il pose des problèmes de myosis mais également de flaccidité irienne favorisant les hernies de l'iris par les incision (**fig. 3**). Il représente une très bonne indication de conformateur irine, d'autant que la dilatation initiale est moyenne et que l'intervention s'annonce délicate.

- Les inflammations intraoculaires et leurs séquelles peuvent être associées à des synéchies et de membranes cyclitiques qu'il faudra lever. Des antécédents et des signes d'inflammation doivent être recherchés afin d'adapter la stratégie pré-, per- et postopératoire. Un délai maximal doit séparer la dernière poussée de la chirurgie (3 mois minimum). Une injection sous-ténonienne de 40 mg de triamcinolone acétonide est fréquemment utilisée pour éviter les rebonds postopératoires. L'injection intravitréenne peropératoire d'implant à libération prolongée de dexaméthasone (Ozurdex) constitue une autre possibilité. Le tonus oculaire sera particulièrement surveillé.

- Âge, atrophie irienne, diabète.

- Le laser femtoseconde génère des myosis.

### ■ Dilatation préopératoire

L'utilisation de collyres ou d'inserts préopératoires constitue un prérequis. La dilatation sera vérifiée en salle de préparation :

- tropicamide, chlorhydrate de phényléphrine 10 % une heure avant la procédure ;
- allergie : chlorhydrate de cyclopentolate 0,5 % ;
- mydriasset (Théa) (phényléphrine chlorhydrate 5,4 mg + tropicamide 0,28 mg), maximum 2 heures avant la procédure.



Fig. 4 : Dilatation pupillaire pharmacologique par injection intracaméculaire de Mydrane (Théa).

### ■ Dilatation peropératoire

Si des morphiniques (alfentanyl, sulfentanyl) sont utilisés par l'anesthésiste, ils peuvent favoriser un myosis.

#### 1. Dilatations pharmacologiques

L'injection intracaméculaire de soluté adrénaliné est utilisée par certains chirurgiens afin d'améliorer la dilatation en début ou en cours d'intervention. Elle peut être utilisée à la demande ou dans le soluté d'irrigation :

- 1 ampoule de 0,25 mg dans une cupule ;
- 2 ampoules 0,25 mg dans 500 cc de soluté.

Le Mydrane intracaméculaire (phényléphrine, tropicamide, lidocaïne) (Théa) 0,2 mm (**fig. 4**) constitue un nouveau mode de dilatation à part entière. Il ne requiert aucune dilatation préopératoire. Son efficacité est réelle [5] et durable lors de la procédure. Après injection de SVE, elle correspond à l'efficacité maximale obtenue lors de l'examen préopératoire dilaté.

#### 2. Dilatations pupillaires chirurgicales non réversibles

Elles ont été abandonnées car inutiles, mutilantes et hémorragiques. Elles peuvent générer des lambeaux flottants pendant l'intervention et des synéchies entre l'iris et la lentille intraoculaire (LIO). La technique est délicate et ces dilatations peuvent provoquer des diplopies monoculaires ou des photophobies.

#### ● Sphinctérotomies

La substance viscoélastique (SVE) est injectée derrière l'iris. 5 à 8 sphinctérotomies d' $1\frac{1}{2}$  mm chacune sont réalisées aux ciseaux de Vannas ou ciseaux à rétine à commande distale par 3 incisions.

#### ● Iridotomie sectorielle

Elle est généralement pratiquée sur le méridien vertical à 12 heures. Elle peut générer des lambeaux flottants très gênants pendant la phacoémulsification. Elle est suturée en fin d'intervention au polypropylène 10/0 à l'aide de plusieurs points de Mac Cannel (ou Siepser).

#### 3. Dilatations pupillaires mécaniques réversibles

##### ● Substances viscoélastiques (**fig. 5**)

Les outils viscoélastiques ont toujours constitué des dilateurs d'appoint [6]. Ils permettent de gagner entre 1 et 2 mm (parfois plus) de diamètre pupillaire. Ils agissent par approfondissement de la chambre antérieure et mécaniquement sur la marge irienne en la repoussant. L'injection sera effectuée de manière circulaire le long de la marge irienne afin de la repousser. L'injection peut être renouvelée pendant la chirurgie en cas de besoin. En revanche, l'effet cesse quand la SVE est aspirée.

##### ● Étirement pupillaire ou stretching

Les étirements pupillaires constituent une très bonne technique de base. Ils peuvent être réalisés à l'aide de deux

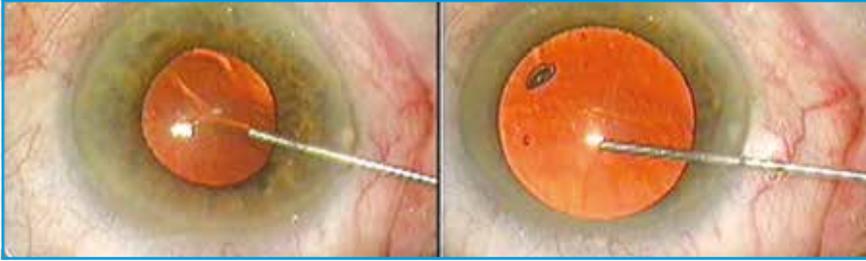


Fig. 5: Dilatation pupillaire par injection intracaméculaire substance viscoélastique.

manipulateurs pouvant maintenir la marge irienne ou à l'aide du dilateur de Beelher à 3 ou 4 points d'appuis.

#### >>> Les manipulateurs (fig. 6)

Ils sont maniables, bon marché et faciles à manier. Leur stérilisation est aisée et

ils sont peu volumineux ce qui est commode si la chambre antérieure (CA) est étroite (association fréquente). À travers deux incisions, sous SVE, la marge irienne est étirée à 180° dans plusieurs secteurs. L'étirement doit être suffisant mais pas excessif afin de ne pas léser l'iris.

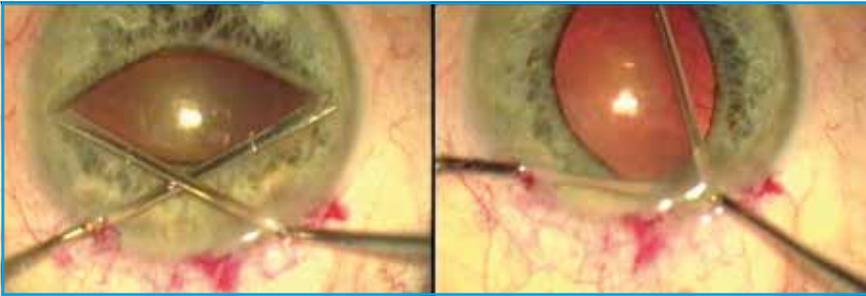


Fig. 6: Dilatation pupillaire mécanique par stretching.

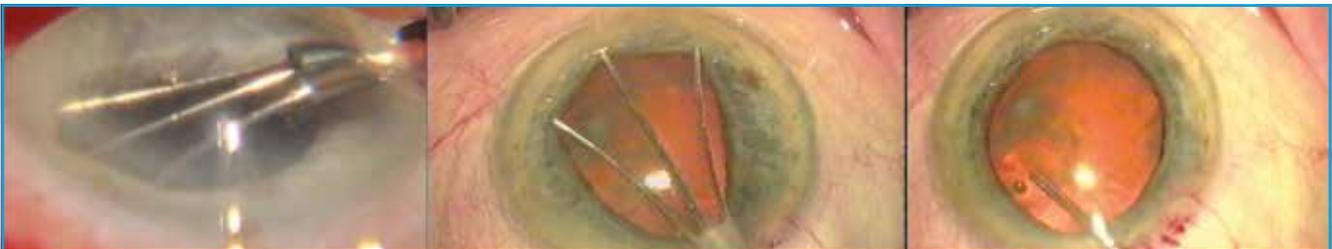


Fig. 7: Dilatation pupillaire mécanique à l'aide du dilateur de Beelher (Distribution Moria).



Fig. 8: Dilatation pupillaire mécanique à l'aide de rétracteurs à iris (distribution Alcon, FCI).

Cependant, la technique peut être délicate et les résultats parfois insuffisants, surtout en cas de PEC, d'IFIS ou de chirurgie compliquée. Les étirements n'évitent pas les hernies de l'iris même si elles les limitent du fait de la meilleure dilatation. Ils peuvent provoquer de micro-hémorragies et des marques iriennes.

#### >>> Le dilateur de Beelher, distribution Moria (fig. 7)

Il permet une action simultanée sur 3 ou 4 quadrants mais il est volumineux (CA étroite, la technique est parfois délicate, sa stérilisation n'est pas aisée, les branches sont fragiles et le crochet proximal peut accrocher l'incision).

#### ● Les dispositifs de conformation pupillaire

Ils permettent de maintenir la dilatation en toutes circonstances et de stabiliser l'iris limitant le risque de hernie irienne. Ils sont très nombreux sur le marché. Cependant, l'anneau de Malyugin tend à s'imposer. Ces dispositifs sont à usage unique.

#### >>> Rétracteur à iris (distribution Alcon, FCI) (fig. 8)

## Revue générale

C'est un set de 4 crochets mis en place sous SVE par 4 incisions régulièrement réparties et venant rétracter l'iris. Les avantages des crochets sont leur faible volume et une bonne dilatation mais ils nécessitent 6 incisions, demandent du temps, peuvent laisser des marques iriennes et provoquer des hémorragies.

### >>> Anneaux de Malyugin (MST, Distribution Cutting Edge)

Ils constituent une solution de dilatation très élégante et facile à mettre en œuvre.

#### > Description (fig. 9)

Ils sont faits d'un fil de prolène 5/0. Ces anneaux sont composés de 4 encoches reliées par 4 segments. Les encoches sont destinées à enfourcher la marge irienne de manière non traumatique. L'anneau est mis en place et retiré grâce à un injecteur dédié muni d'un crochet maintenant l'anneau proximal. Ils sont compatibles avec des incisions de 2 mm. Il existe deux tailles 6,25 mm et 7 mm en fonction du diamètre pupillaire initiale et du diamètre souhaité, mais le diamètre 6,25 est le plus commode.

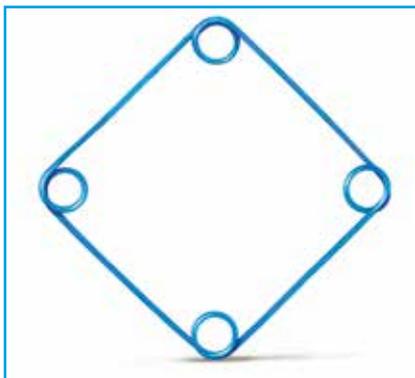


Fig. 9: Anneau de Malyugin (MST, Distribution Cutting Edge).

#### > Mise en place (fig. 10):

- une SVE est injectée afin approfondir la CA et faciliter la mise en place;
- l'iris est légèrement surélevé par de la SVE;
- l'anneau est injecté lentement tout en engageant la marge irienne opposée en premier lieu puis les deux marges latérales. On peut s'aider d'un manipulateur par l'incision de service;
- libérer l'encoche proximale éventuellement en utilisant un manipulateur (souvent inutile avec l'expérience);

- recentrer l'anneau de Malyugin et placer l'encoche proximale avec un crochet manipulateur de type lester par l'incision de service.

Si les encoches ne se mettent pas en place directement lors de l'injection, il suffit d'injecter l'anneau dans la chambre antérieure puis de le mettre en place à l'aide du manipulateur-crochet. Commencer par l'encoche distale, les encoches latérales puis proximales. Par ailleurs, certains chirurgiens utilisent l'injecteur biseau en bas pour faciliter la mise en place des encoches en un temps.

#### > Retrait de l'anneau (fig. 11)

Il doit être effectué avant le retrait de la SVE:

- retirer l'encoche distale à l'aide du manipulateur;
- retirer les encoches latérales l'une après l'autre (on peut également s'appuyer sur les segments);
- retirer l'encoche proximale en la déplaçant vers le centre pour faciliter son accrochage par le crochet de l'injecteur;
- engager l'encoche proximale dans le crochet de l'injecteur et le rétracter;

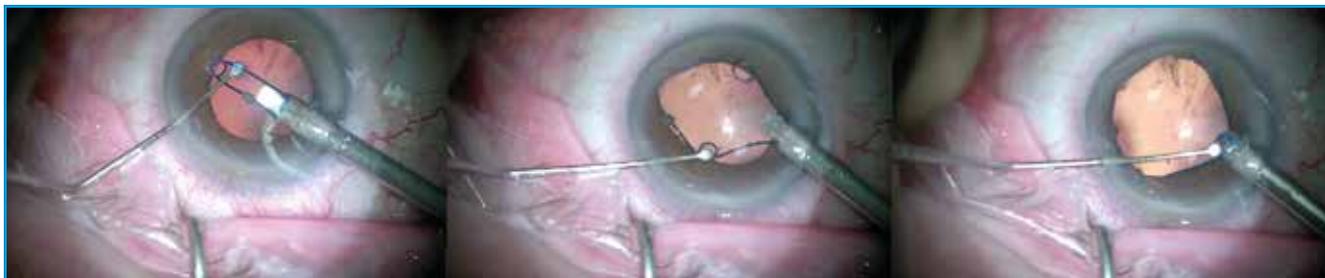


Fig. 10: Pose de l'anneau de Malyugin.



Fig. 11: Retrait de l'anneau de Malyugin.



Fig. 12: I-Ring (Beaver, Visitec).

– utiliser un second instrument pour permettre de rétracter les encoches droite et gauche simultanément (sinon elles peuvent se bloquer);  
– retirer l'injecteur.

En cas d'échec ou de difficulté, il suffit de tirer sur l'anneau proximal avec une pince à griffe et de tirer car l'anneau est très déformable.

### >>> I-Ring (Beaver, Visitec) (fig. 12)

Il s'agit d'un anneau circulaire de 6,3 mm fait de polyuréthane injectable. Il est pourvu d'une rigole destinée à conformer l'iris. Injecté devant l'iris, il est ensuite positionné en commençant par l'orifice distal, proximal puis latéral. Le retrait s'effectue de la même manière, orifice distal, proximal puis latéral droit et gauche. L'anneau est ensuite rétracté avec l'injecteur en saisissant la branche et non l'orifice comme pour l'anneau de Malyugin.

### >>> Rétracteur à iris d'Assia (APX Ophthalmology)

Il s'agit de deux dispositifs mis en place par deux incisions de 1,2 mm opposées de 180° à l'aide de pinces spécifiques. Lors de leur ouverture, les deux crochets viennent rétracter l'iris formant une pupille carrée.

### Techniques complémentaires : levée des synéchies

#### 1. Adhérences iridocristalliniennes

Elles peuvent être levées par hydrodissection à l'aide de la canule à hydrodissection

- ## POINTS FORTS
- Les petites pupilles sont associées à un plus fort taux de complications et doivent être dilatées.
  - Il existe pour cela des moyens pharmacologiques et mécaniques.
  - L'injection de soluté intracaméculaire de produit dilateur et de substance viscoélastique est systématique.
  - S'il existe des synéchies iridocristalliniennes ou une membrane cyclitique, elles doivent être levées.
  - Si la dilatation demeure insuffisante, un étirement irien (*stretching*) est pratiqué.
  - Si son effet est insuffisant ou si la procédure nécessite un maintien de la dilatation (procédure longue et difficile, PEC ou IFIS mal dilatés), un système de conformation est mis en place.
  - La technique chirurgicale doit également être adaptée à chaque étape.

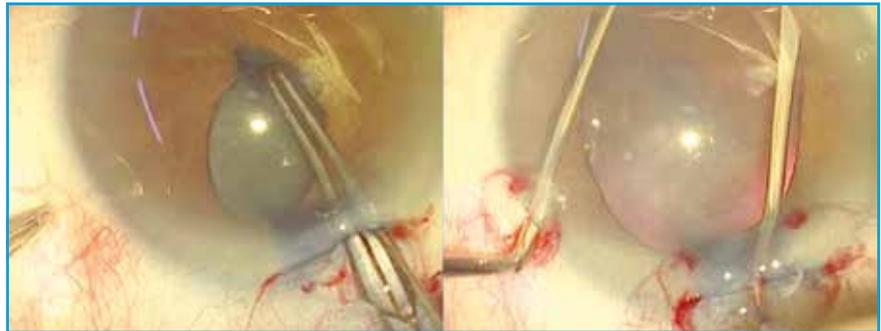


Fig. 13: Synéchiorexise puis étirements iriens.

mais également par visco-section à l'aide d'une SVE. Dans certains cas, une section mécanique à la spatule rétro irienne est nécessaire.

#### 2. Membrane cyclitique

La technique de synéchiorexise est très adaptée (fig. 13). Elle est réalisée à l'aide d'une pince à capsulorhexis après avoir repéré le plan de clivage entre la membrane et l'iris.

#### ■ Technique opératoire

Elle est surtout délicate si la pupille se resserre, bien qu'il soit toujours possible

de mettre en place un conformateur en cours d'intervention.

#### 1. Incisions

L'incision cornéenne doit être bien construite, suffisamment large et étanche pour éviter les fuites de soluté, source de hernies de l'iris. Il en va de même de l'incision de service. Les micro ( $\leq 2,2$  mm) et mini incisions de 2,2 sont bien adaptées. Une construction en 3 plans est recommandée.

#### 2. Capsulorhexis

Son diamètre idéal doit être de 5 mm. Pour cela, une dilatation supérieure est

## I Revues générales

souhaitable. Dans certains cas, on peut s'appuyer sur le rebord irien pour guider le capsulorhexis. Parfois, tout ou partie du capsulorhexis est réalisé sous l'iris.

### 3. Hydrodissection

Elle doit être prudente, lente et n'utiliser que peu de volume de soluté afin d'éviter une hernie de l'iris d'emblée et la canule placée à l'équateur fréquemment sans contrôle de la vue.

### 4. Ultrasons

L'énergie délivrée peut être augmentée afin de réduire le temps de procédure. Un sillon de base large et profond permet de s'assurer de pouvoir casser le noyau en deux, dans l'éventualité d'une fermeture de l'iris en cours de procédure. La hauteur de perfusion ou la PIO seront diminuées pour limiter le risque de hernie.

### 5. Irrigation-aspiration (IA)

Sa facilité de réalisation dépend de la qualité de l'hydrodissection, du dia-

mètre du capsulorhexis et du diamètre irien en fin d'intervention. Elle peut être facilitée par une IA bimanuelle. On peut s'aider d'un manipulateur muni d'une rigole pour repousser l'iris dans les secteurs souhaités, y compris en regard de l'incision principale (par l'incision de service). Enfin, si certaines masses demeurent inaccessibles, elles pourront être aspirées sous SVE cohésive par l'incision principale, l'incision de service ou une paracentèse créée sur un site adapté aux masses résiduelles.

### ■ Conclusion

Les petites pupilles sont fréquentes et peuvent assez facilement prises en charge par des moyens pharmacologiques et mécaniques. Parmi ces derniers, l'anneau de Malyugin occupe une place de choix du fait de sa facilité d'utilisation. La stratégie de dilatation ne peut être envisagée que sous dilatation maximale et après injection de substance viscoélastique. La technique opératoire sera par ailleurs adaptée à la cause du myosis.

### BIBLIOGRAPHIE

1. RINGVOLD A. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*, 1999;77:371-375.
2. VAZQUEZ-FERREIRO P *et al*. Intraoperative complications of phacoemulsification in pseudoexfoliation: Metaanalysis. *J Cataract Refract Surg*, 2016;42:1666-1675.
3. CHANG DF, CAMPBELL JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg*, 2005;31:664-673.
4. CHANG DF *et al*. Prospective masked comparison of intraoperative floppy iris syndrome severity with tamsulosin versus alfuzosin. *Ophthalmology*, 2014;121:829-834.
5. LABETOULLE M *et al*. Evaluation of the efficacy and safety of a standardised intracameral combination of mydriatics and anaesthetics for cataract surgery. *Br J Ophthalmol*, 2015.
6. DICK HB, SCHWENN O. Viscoelastics in Ophthalmic. *Surgery*, 2000.

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

#### Information solutions d'entretien CooperVision

Pour des raisons commerciales, le laboratoire CooperVision a pris la décision d'arrêter la commercialisation de la solution multifonctions Synergi à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018. Cette décision ne remet en aucun cas en question les performances ou l'innocuité du produit utilisé depuis près de 10 ans par des milliers d'utilisateurs.

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018, CooperVision offre deux solutions alternatives: la solution multifonctions Hy-Care à base d'acide hyaluronique pour assurer décontamination, nettoyage et confort au naturel ainsi que la solution oxydante Refine One Step, alternative aux solutions multifonctions.

Pour obtenir de plus amples informations sur les solutions CooperVision, n'hésitez pas à contacter votre délégué commercial ou votre conseiller clientèle au 04.92.96.62.62.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire CooperVision

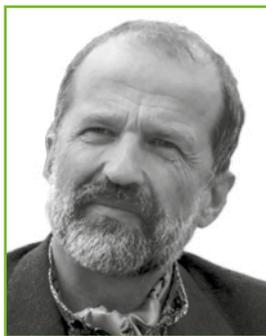
## Revue générale

# Place et indications de l'orthokératologie pour la correction des amétropies courantes

**RÉSUMÉ :** L'orthokératologie (OK) est le remodelage temporaire de l'épithélium cornéen par la pose d'une lentille de géométrie spéciale combinant, dans les zones que l'on veut remanier, des forces d'aspiration (pression négative) et de pression positive, paupières fermées pendant au moins 6 heures, permettant de s'affranchir tout au long de la journée de tout moyen de correction optique. Elle s'adressait traditionnellement aux myopes en alternative à la chirurgie réfractive, mais les indications ont évolué depuis quelques années, en particulier depuis la constatation d'un effet freinateur de l'évolution de la longueur axiale, ce qui en fait la méthode de choix pour limiter la progression myopique de l'enfant et de l'adolescent.

Les astigmatismes et les hypermétropes peuvent également être équipés dans certaines limites, ainsi que certains presbytes et quelques formes de kératocônes frustes.

L'OK vient en complément de la chirurgie réfractive surtout dans les cas de cornée à risque (pachymétrie insuffisante, asymétrie) ou de résultat incomplet sans possibilité ou volonté de reprise, et est un moyen d'étendre les indications du port de lentilles en cas d'inconfort ou d'impossibilité du port journalier.



**J.-P. COLLIOT**  
Centre médical d'Ophtalmologie,  
CHANTILLY,  
Unité de Contactologie des 15-20,  
PARIS.

### L'indication principale est la freination de la myopie

#### 1. Pourquoi la myopie apparaît-elle, et pourquoi évolue-t-elle ?

Côté génétique, on sait que la myopie est plus probable si au moins l'un des 2 parents est myope, et les jumeaux monozygotes partagent plus leur myopie que les "faux" jumeaux. Mais ce n'est pas un locus précis mais une combinaison de plus de 40 loci qui ont été déterminés jusqu'à présent [1,2].

Côté environnement, l'accommodation a été longtemps mise en cause dans la progression myopique, avec comme conséquence des sous corrections et la prescription de verres bifocaux. Bien que l'on soupçonne le travail rapproché comme facteur de risque, peu d'études ont trouvé une forte corrélation avec

l'apparition ou la progression de la myopie [3]. Sous corriger est une stratégie accusée maintenant d'aggraver la progression [4,5].

On a montré que, si 2 heures quotidiennes d'exposition à la lumière du jour (40 000 lux) permettent une diminution significative de la survenue d'une myopie par rapport à la lumière artificielle (1000 lux) [6], cette distinction n'a plus d'effet une fois le processus myopique engagé [7]. Et il faut être vigilant sur la prescription de filtres sur les lunettes : l'absence de lumière bleue-violette (longueurs d'onde de 460-520 nm) serait un facteur d'augmentation de l'évolution myopique [8].

L'atropine topique a été testée à plusieurs dosages (0,5 ; 0,1 et 0,01 %) ainsi que la pirenzépine (qui a moins d'affinité avec les récepteurs muscariniques

## I Revues générales

iriens et ciliaires, donc moins dilatante et moins cycloplégique). Les courbes d'évolution myopiques s'aplatissent bien, mais les longueurs axiales continuent d'augmenter, suggérant que l'effet est uniquement cristallinien, par des changements de courbure secondaires à la réduction au repos de l'accommodation tonique [9,10].

L'hypothèse actuellement admise est celle du défocus hypermétropique en périphérie : la focalisation par une correction optique "classique" sur la macula s'accompagne, du fait de la courbure du pôle postérieur, d'une mise au point en arrière de la rétine en périphérie. Ce serait le signal de croissance du globe, pour "rattraper" l'emmétropie périphérique.

Les systèmes permettant un défocus myopique, lentilles bifocales à correction centrale de loin ou orthokératologie, sont efficaces dans la freination de la myopie de ce fait [11,12].

### 2. Qui est concerné par la freination myopique ?

L'enfant, dès l'âge "de raison" en cas de myopie rapidement évolutive confirmée par cycloplégie, est la cible de l'adaptation en orthokératologie. Il est inutile d'attendre, comme pour les lentilles cosmétiques, l'âge de 15 ou 16 ans, la plupart des myopies à potentiel évolutif démarrant entre 8 et 12 ans [13-15].

La présentation objective à l'enfant et à ses parents (surtout s'ils sont eux mêmes myopes) de l'effet freinateur et la remise d'un dossier explicatif vont donner matière à discussion familiale. S'il n'y a pas d'âge limite inférieur, on peut avoir à l'esprit les contraintes de l'adaptation pédiatrique : les parents gèrent seuls chaque soir et chaque matin la pose et la dépose des lentilles, ainsi que l'entretien, jusqu'à ce que l'enfant soit en âge de s'affranchir de leur aide. Bien souvent, il est surprenant de voir le relais pris en quelques mois chez des enfants de moins de 8 ans. Ils doivent être édu-

qués, et surtout totalement informés des contraintes : le coût, à la fois des lentilles, initial et de renouvellement, et de l'entretien quotidien et de la déprotéinisation hebdomadaire. Ils doivent savoir ce qui peut arriver et les mesures à prendre en cas de douleur, en cas d'œil rouge, d'infection de la sphère ORL, le mieux étant qu'ils aient un protocole écrit et un numéro de téléphone d'urgence.

S'agissant de lentilles portées uniquement la nuit, l'acceptation est moins difficile que pour le port continu. La motivation étant la freination de la myopie, si celle-ci est effectivement ralentie au bout d'un an, les parents comme l'enfant sont confortés dans le bien-fondé de la démarche. Contrairement à un port continu pour, par exemple un strabisme accommodatif, le fait de ne rien porter sur l'œil dans la journée avec une bonne vision est plébiscité par les jeunes porteurs

**Après l'âge de 8 ans**, l'éducation va concerner en premier lieu l'enfant, les parents l'aidant bien entendu, mais étant assez vite présents ensuite uniquement pour la surveillance, qui ne devra cependant pas être relâchée.

Si pour les enfants, une adaptation contactologique est une aventure qui nécessite la participation active de l'enfant et de chacun des deux parents, surtout en cas de garde alternée, on ne peut l'imposer.

Les arguments pour l'OK devront être avancés, mis en balance avec la probabilité d'évolution spontanée, la conviction du bien fondé de la démarche avec pour but la freination de la myopie étant le moteur d'un port régulier et respectueux des règles fondamentales. Les manipulations se passant à la maison, les parents gardent leur rôle de surveillance active.

### 3. Quelles sont les limites de puissance ?

La limite supérieure de myopie dépend de l'excentricité et de la géométrie de la

lentille. Une cornée à kératométrie plate est moins propice à s'aplatir qu'une cornée cambrée et donc la myopie maximum corrigée sera moins importante. Rappelons que l'excentricité est le gradient de courbure cornéenne entre le centre et la périphérie, et que pour corriger une myopie, on a recours à une diminution de celle-ci, l'effet orthokératologique ayant pour but de rendre le centre de la surface cornéenne sphérique. Une cornée est habituellement prolate, c'est-à-dire plus courbe au centre qu'en périphérie.

Les aberrations d'ordre élevé sont d'autant plus gênantes que la myopie est forte (au delà de -6), avec une diminution parallèle de sensibilité aux contrastes. L'aventure peut être tentée au delà de -7  $\delta$  avec l'expérience, il faut également prendre en compte l'effet freinateur d'une correction incomplète avec un complément en lunettes qui peut être une solution moins aléatoire.

### Et en dehors de la freination myopique ?

**La correction de certaines amétropies** par cette technique est parfois demandée par les patients

#### 1. La myopie est toujours la première indication

Pour les adolescents, le mode d'entrée est parfois une demande ponctuelle (activité sportive en particulier), et l'indication logique serait une lentille jetable journalière. Mais c'est certainement l'occasion de proposer une lentille de remodelage nocturne : la qualité de vision et le côté pratique du port de lentilles comparé à celui de la correction en lunettes transforment souvent la fréquence réelle du port des lentilles. Il est nécessaire de bien expliquer cela au moment de la consultation pré-adaptation, et de donner l'OK comme une alternative. Avec l'expérience de l'adaptateur, environ 75 % des jeunes

dans la situation de première demande choisissent d'essayer. En cas d'abandon, ils auront eu une expérience et n'auront plus l'appréhension des lentilles rigides dont on connaît l'efficacité optique et le moindre risque infectieux, et pourront en être rééquipés.

L'explication du fonctionnement de l'OK sera donnée sans rien omettre : adaptation plus rigoureuse, nécessité d'un port quotidien, coût de l'entretien et de la déprotéinisation, risque majoré d'infection par le port nocturne si les consignes ne sont pas suivies, mais aussi freina-tion de la myopie, sécurité d'un matériau perméable aux gaz, diminution du risque de perte, possibilité d'activités interdites avec des lentilles classiques, coût connu (la plupart des fabricants ont un tarif junior et le budget annuel est, entretien compris, inférieur à celui de lentilles jetables journalières portées quotidiennement), amélioration de la qualité de vie.

Parfois, la demande est celle d'une chirurgie réfractive pour laquelle la limite d'âge n'est pas atteinte et l'OK sera une solution d'attente.

Pour les adultes, l'écueil principal est l'organisation de l'adaptation avec ses rendez-vous incompressibles (prises de mesure, premier essai, contrôle au lendemain du port nocturne, confirmation après quelques semaines) et les quelques jours nécessaires à la stabilisation de la correction tout au long de la journée chez un sujet en activité professionnelle (d'autant plus long que la myopie est importante).

Les aberrations optiques entraînant les premières semaines une gêne à la conduite nocturne, on peut privilégier la belle saison pour les premiers essais, en avertissant bien le patient de cet inconvénient.

Attention toutefois au rythme de vie : il faut au minimum 6 heures de sommeil pour un effet durable. Toutefois, l'expérience montre que certains patients ne

portent pas leur lentille toutes les nuits et se satisfont de la vision obtenue.

## 2. L'astigmatisme

L'astigmatisme, s'il est interne ou a une composante non cornéenne antérieure importante, peut être un frein à une réussite de l'adaptation. La limite n'est pas franche, on peut considérer cependant qu'au-delà d'une dioptrie d'astigmatisme cristallinien ou cornéen postérieur, les résultats optiques subjectifs sont moins probants.

Rappelons que l'astigmatisme total (réfractif) est la résultante de l'astigmatisme de la face antérieure de la cornée, mesurable par les kératomètres ou les topographes spéculaires, et de l'astigmatisme interne (face postérieure de la cornée, cristallin voire sclère au pôle postérieur) qui se déduit de la différence des 2 premiers à défaut de moyens de mesure en pratique courante.

Un astigmatisme cornéen est par contre une excellente indication, la géométrie de la lentille est à dégagements toriques si l'astigmatisme intéresse la périphérie de la cornée, mais pour un astigmatisme uniquement central, on fabriquera une lentille de révolution. Dans la zone optique de traitement, le changement d'épaisseur de l'épithélium sera variable afin de venir compenser les disparités de courbure. Les puissances "raisonnables" de traitement vont jusqu'à 4  $\Delta$  de cylindre, mais le cylindre résiduel au delà peut ne pas être pénalisant.

Ce qui peut, à l'extrême, être une solution pour certains astigmatismes irréguliers et kératocônes frustes, sous réserve que les lentilles soient correctement alignées sur le profil cornéen, avec présence d'un film lacrymal d'au moins 10  $\mu\text{m}$  et sans aucun contact.

Le stroma et l'endothélium cornéens ne sont pas ou peu modifiés, mais les opacités centrales restent pénalisantes

contrairement aux lentilles rigides à port diurne qui améliorent l'acuité dans ce cas.

## 3. L'hypermétropie est compensable en OK.

Les adolescents peuvent être équipés, y compris en cas de strabisme accommodatif, s'ils sont éligibles : hypermétropie sous cycloplégie inférieure à 4 ou 5 dioptries, en fonction du rayon de courbure central et de l'excentricité cornéenne. L'hypermétrope peut voir son résultat réfractif limité par la hauteur de la zone optique centrale : au delà d'un seuil variable selon les patients, les forces d'aspiration (pression négative) ne sont plus efficaces. À l'inverse de la myopie, la limite de correction d'une hypermétropie sur une cornée cambrée sera moins élevée que sur une cornée plate.

À l'inverse des adultes jeunes, souvent peu gênés, la décompensation de la quarantaine voit un terrain de prédilection, car la diminution de l'asphéricité cornéenne par le remaniement épithélial nocturne crée une pseudo-accommodation. Ainsi, chez l'hypermétrope de plus de 45 ans, on pourra compenser pour la vision de près la moitié de la puissance en vision de loin, étendant donc l'indication à la correction de la presbytie (fig. 1).

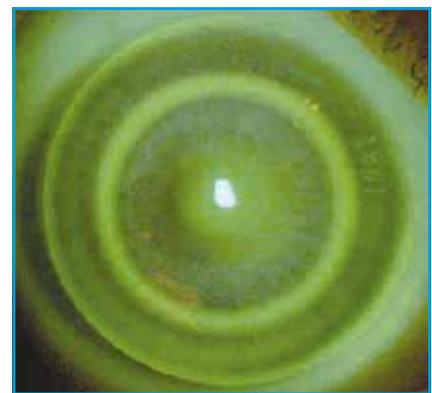


Fig. 1 : DRL pour compensation d'hypermétropie. La présence de fluo au centre marque la zone de pression négative.

## I Revues générales

### 4. L'alternative aux lentilles "diurnes"

L'orthokératologie peut être une orientation intéressante pour les sujets éligibles et tolérant médiocrement un équipement classique malgré les progrès dans les matériaux et les géométries, pour des pathologies de surface oculaire : allergie, meibomite et sécheresse jusqu'à un certain degré. Chez les sportifs, la pratique avec une correction d'OK permet de s'affranchir des risques du contact avec l'eau (risque infectieux), l'environnement sale et les risques de luxation d'une lentille pendant l'activité (sports de contact).

Un environnement poussiéreux, une atmosphère sèche, contaminée ou sale peuvent inciter à l'adaptation en OK. Une demande de chirurgie réfractive récusée pour insuffisance de pachymétrie cornéenne ou une évolutivité myopique, ou une pré-presbytie, ou plus simplement une réticence à l'intervention sont également motivantes.

### ■ Les contre-indications

Les pathologies cornéennes sévères de la surface oculaire sont des contre-indications : Gougerot Sjögren, dystrophies, antécédents herpétiques, kératites neurotrophiques. Les opacités de cornée ne permettront pas une amélioration fonctionnelle (contrairement aux lentilles rigides plus classiques). Les antécédents de chirurgie incisionnelle sont une non indication. Enfin, l'incapacité à comprendre les principes et l'importance de respecter les règles de port et d'entretien incitent à refuser l'adaptation [16].

### ■ Les cas cliniques

#### >>> Sandrine, 26 ans

Commerciale la journée et barmaid certains soirs, Sandrine est porteuse de lentilles souples (Filcon II DK/e = 86),



**Fig. 2 :** Hyperhémie sous lentille souple en Filcon II à port extensif avec néovaisseaux limbiques.

mais qu'elle tolère de moins en moins. Myope de -2, elle porte ses lentilles lors de sa première consultation en 2012. A l'examen, on retrouve une hyperhémie limbique importante, avec présence de néovaisseaux cornéens (**fig. 2**).

Nous attendons une demi-heure après le retrait des lentilles, et tentons une topographie après instillation de lubrifiant à base d'acide hyaluronique. Celle-ci retrouve une excentricité suffisante et pas d'anomalies de courbure sur les 4 acquisitions : elle est donc considérée fiable (malgré le port préalable de lentilles).

Les fichiers des topographies et la réfraction sont adressés par voie électronique au laboratoire, qui renverra le lendemain les coordonnées des lentilles :

- Ortho-K Sleep & See Boston XO ;
- OD Aqua 8.27/7.75 Ø 10.5 F°v +0.75 E 0.48 Zo 6.50 ;
- OS Violet 8.20/7.70 Ø 10.5 F°v +0.75 E 0.57 Zo 6.50.

Une explication de la marche à suivre est fournie, ainsi qu'une ordonnance (sans les références, l'opticien devra appeler le laboratoire) et un rendez-vous pour la première pose.

Quinze jours plus tard, la patiente revient avec les lentilles non déballées, et dont on vérifie la cohérence des paramètres. L'acuité sans correction est annoncée (2/10 à chaque œil) avant la pose, puis revérifiée au retrait une



**Fig. 3 :** Œil gauche, premier essai d'une heure. La lentille est bien centrée, la zone inversée du canal périphérique n'empiète pas sur l'aire pupillaire.

heure plus tard (5/10 OD, 10/10 OG). Le centrage de la lentille est correct, le canal de dégagement inverse n'empiète pas sur l'aire pupillaire, le diamètre de la lentille est d'environ 95 % du diamètre horizontal (**fig. 3**).

La topographie montre déjà l'ébauche de l'anneau périphérique, alors que la courbure centrale n'a pas encore été modifiée significativement.

Les conseils de pose et de dépose sont donnés, ainsi qu'un kit de départ de produits et une ordonnance de lubrifiant. Sandrine est à nouveau convoquée le lendemain de la première nuit, en ayant enlevé les lentilles chez elle, pour un contrôle de l'intégrité de l'épithélium, du centrage des lentilles et pour évaluer son ressenti (porteuse de lentilles souples). 3 paires de lentilles journalières de -1 sont données pour les après-midi des premiers jours.

Comme il n'y a aucun problème et que Sandrine habite à 2 heures de route du cabinet, elle ne sera revue qu'un mois plus tard. Au contrôle à un mois, en fin de journée, elle a 12/10 sans correction, ne se plaint pas de halos lumineux malgré sa profession (plusieurs dizaines de milliers de km parcourus chaque année), la topographie est bien centrée.

Elle sera revue chaque année et sera à chaque fois enthousiaste car la tolérance est bien meilleure que celle des lentilles précédentes. Les horaires extensifs ne sont pas un obstacle car même en dormant très peu, dans son cas la bonne acuité persiste (**fig. 4**).

### >>> Cylia, 12 ans

La myopie de Cylia a débuté à 7 ans, et elle atteint à droite -6,25 (-2,00 à 175°) et à gauche -6,00 (-2,00 à 173°) à l'âge de 11 ans. La mère est peu motivée par les lentilles, fussent-elles d'OK, avec l'argument de l'option chirurgie réfractive le moment venu. Les antécédents familiaux de myopie forte incitent à proposer avec insistance l'adaptation, l'étape de chirurgie réfractive étant plus complexe pour une myopie forte.

Le logiciel et l'assistance technique du laboratoire permettent de déterminer une DRL :

–ODK 7,85 k 7,6 M 6,25 C 1,25 P 8 p 7,85;  
–OGK 7,80 k 7,55 M 6 C 1,5 P 7,95 p 7,85;

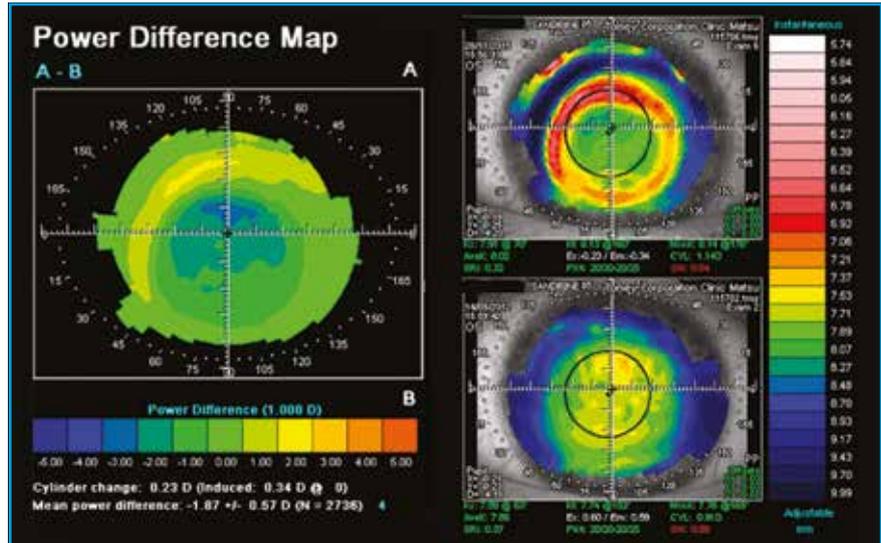
Cylia est revue pour l'essai d'une heure (**fig. 5**), le contrôle au lendemain de la première nuit et la validation un mois plus tard : elle a 10/10 toute la journée, une topographie bien centrée (**fig. 6**).

Elle est suivie d'abord tous les 6 mois, puis chaque année depuis 2 ans et les paramètres des lentilles sont inchangés avec la même acuité.

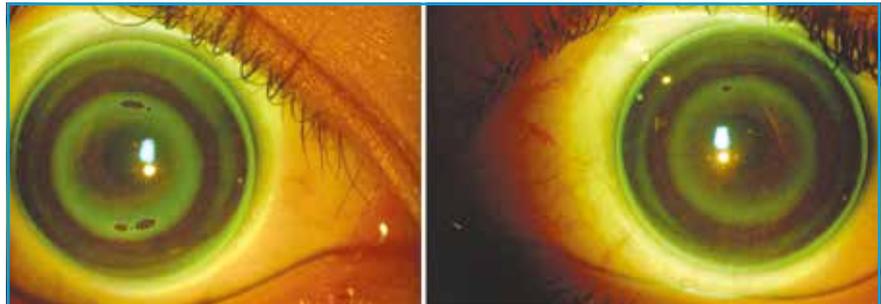
Notons que les lentilles de Cylia bénéficient d'une prise en charge par son assurance maladie obligatoire (l'un des méridiens étant à -8).

### >>> Paco

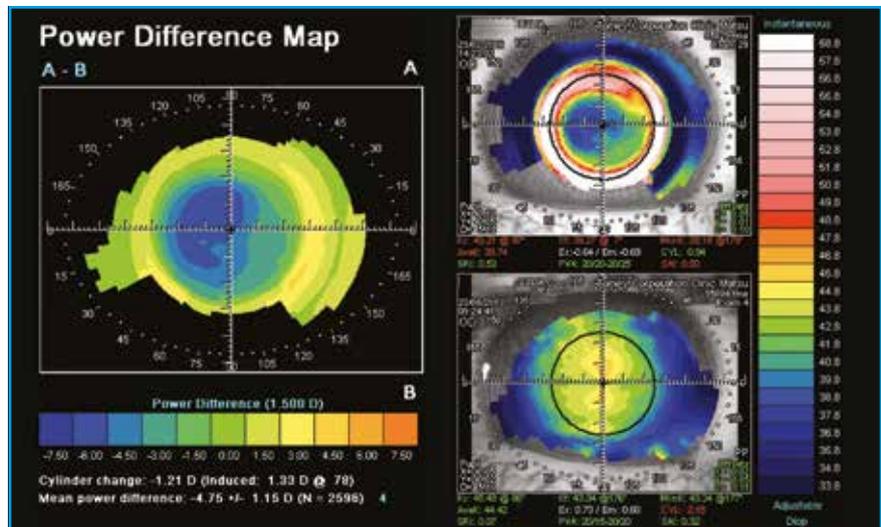
C'est à 7 ans que la myopie de Paco a été dépistée, les 2 parents étant également myopes. À 9 ans, devant la rapidité de l'évolution, il est décidé d'essayer l'orthokératologie. À droite -2,75 (-0,25 à 90°), à gauche -2,75 (-0,50 à 90°).



**Fig. 4 :** Après 3 ans de port, œil gauche. L'anneau rouge est légèrement décentré vers le bas, sans conséquences photique car l'empiètement n'est que supérieur. La zone d'aplatissement est plus régulière que pour l'œil droit sur la carte différentielle. Le K plat passe de 7,74 à 8,13 soit 38/100 (environ 2 Δ).



**Fig. 5 :** Les lentilles DRL ont une 2° zone inverse concentrique à la première, qui va améliorer la tenue et le centrage de la lentille.



**Fig. 6 :** Topographie différentielle de l'œil droit. La myopie à corriger est -6, la différence de courbure centrale est 4 Δ, c'est la zone du réservoir qui permet l'acuité à 10/10 sans correction tout au long de la journée.

## Revue générale

Le logiciel Easyfit propose une Z Night :  
 – à droite Rayon : 8,40 Sphère : 0,00 Diamètre : 11,00 Tangente : 54 Hauteur : 0,78  
 – à gauche Rayon : 8,50 Sphère : 0,00 Diamètre : 10,60 Tangente : 56 Hauteur : 0,65

Les lentilles sont bien centrées à l'issue de l'essai d'une heure, ainsi que le matin suivant la première nuit. Les topographies à une semaine et un mois sont régulières, et Paco est revu chaque année depuis (fig. 7).

L'évolution de sa myopie, stable pendant 2 ans, a repris. Une première fois avec -0,5/-0,75, et l'année suivante avec -1/-1,75 : il est décidé d'essayer une zone optique plus petite en diminuant le diamètre total des lentilles de 11 à 10,2, afin de déplacer l'anneau dans l'aire pupillaire (fig. 8).

### >>> Eve, 39 ans

Eve a un kératocône familial et est maître-nageuse en piscine. Elle a bénéficié d'un cross-linking. Elle porte des lentilles souples toriques annuelles, ce qui n'est satisfaisant ni sur le plan réfractif (aberrations toujours présentes), ni sur le plan de la tolérance (hyperhémie précoce dans la journée) ni enfin sur le plan infectieux (risque majeur d'infection en particulier amibienne ou fongique).

L'analyse topographique montre un cône peu décentré, l'amétropie est relativement faible : OD -0,5 (50°-1) OG -1,5 (145°-1) mais la gêne fonctionnelle par des images parasites est importante. Après plusieurs essais de lentilles à double réservoir (DRL), il apparaît que l'œil droit ne peut être corrigé de façon satisfaisante (fig. 9) mais sur l'œil gauche, la zone la plus cambrée a été repoussée à distance de l'axe visuel et la gêne a disparu (fig. 10).

La cornée droite ayant une épaisseur suffisante, un traitement par laser Excimer de surface (profil d'ablation torique) a dégaîné l'axe visuel, rédui-

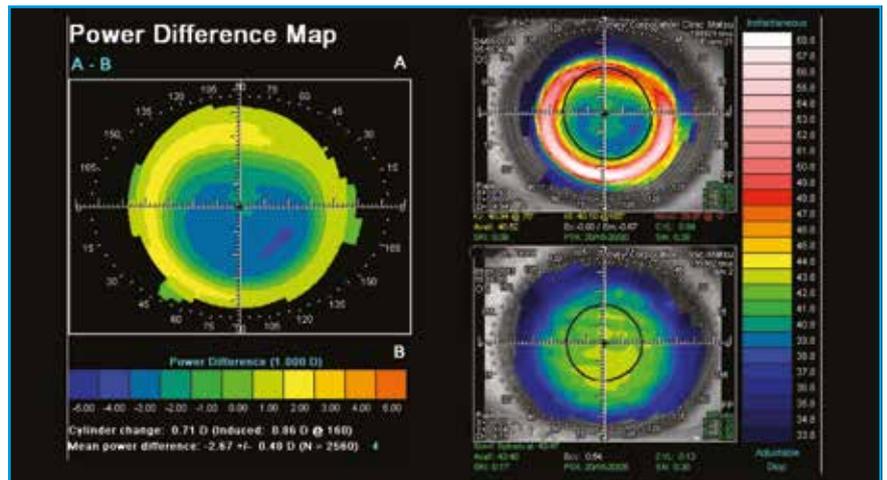


Fig. 7 : Topographie différentielle de l'œil gauche. L'anneau est encore trop éloigné de la limite de l'aire pupillaire.

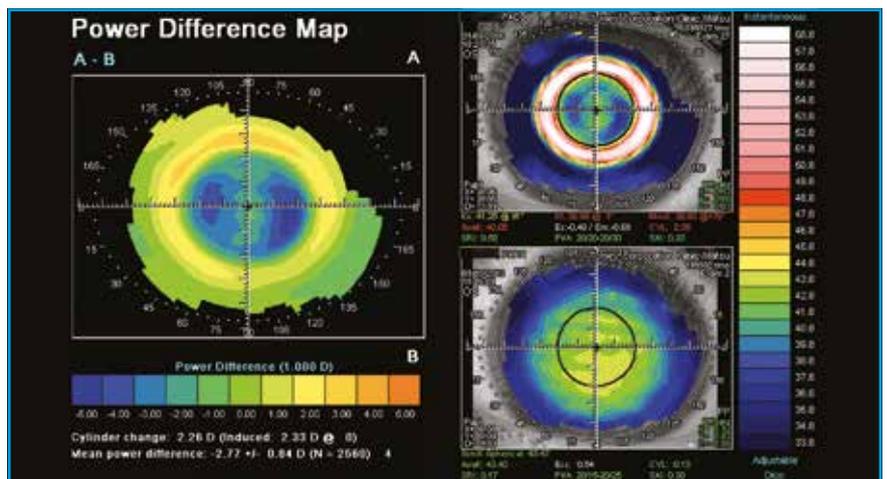


Fig. 8 : Topographie différentielle de l'œil gauche : l'anneau suit la limite de l'aire pupillaire.

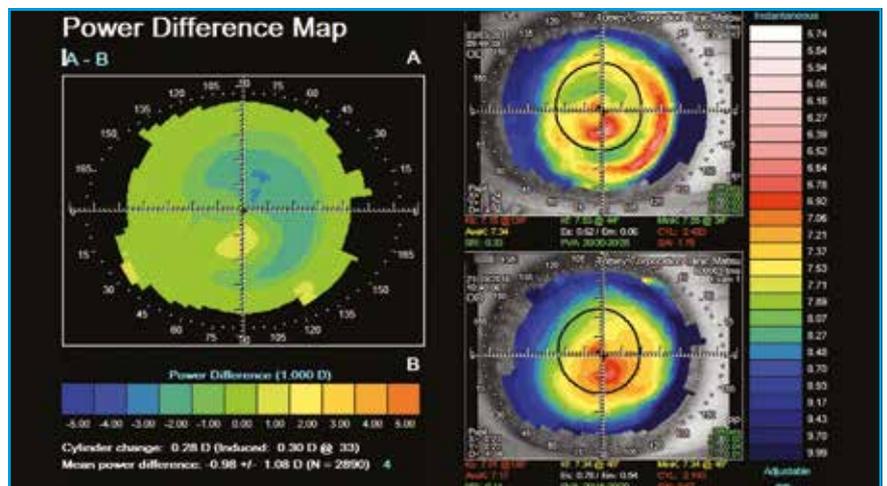


Fig 9 : L'œil droit n'a pas été suffisamment amélioré par l'ortho-K. Une solution chirurgicale est envisagée.

sant ainsi les aberrations et améliorant le confort (fig. 11).

**Cet exemple démontre à nouveau, s'il en était besoin, la complémentarité des méthodes chirurgicales et contactologiques!**

## Conclusion

L'indication la plus intéressante de l'orthokératologie est thérapeutique, pour son rôle majeur dans la freination de la myopie. Les amétropes éligibles sont principalement les myopes faibles et moyens, les astigmatismes, les hypermétropes (chez qui l'on peut compenser également la presbytie). D'autres circonstances amènent à proposer l'OK : intolérance aux lentilles à port diurne, anomalies cornéennes contre-indiquant la chirurgie réfractive, pratique d'activités à risque contactologique. Les lentilles d'orthokératologie sont donc alors une solution complémentaire venant s'insérer dans l'arsenal d'équipement des patients amétropes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. SAW SM, SHANKAR A, TAN SB *et al.* A cohort study of incident myopia in Singaporean children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006;47:1839-1844.
2. MUTTI DO, MITCHELL GL, MOESCHBERGER ML *et al.* Parental myopia, near work, school achievement, and children's refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002;43:3633-3640.
3. JONES-JORDAN LA, SINNOTT LT, COTTER SA *et al.* Time outdoors, visual activity, and myopia progression in juvenile-onset myopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:7169-7175.
4. ADLER D, MILLODOT M. The possible effect of undercorrection on myopic progression in children. *Clin Exp Optom*, 2006;89:315-321.
5. CHUNG K, MOHIDIN N, O'LEARY DJ. Undercorrection of myopia enhances rather than inhibits myopia progression. *Vision Res*, 2002;42:2555-2559.
6. GUGGENHEIM JA, NORTHSTONE K, McMAHON G *et al.* Time outdoors and

## POINTS FORTS

- La freination de la myopie est l'indication majeure de l'orthokératologie, qui est indiquée à partir de 6 à 8 ans dès la constatation d'une évolution rapide.
- Les amétropes éligibles, outre la myopie, sont l'astigmatisme et l'hypermétropie (et la presbytie de l'hypermétrope).
- Penser à l'orthokératologie en cas de diminution de tolérance des lentilles, ou d'activités incompatibles avec le port.
- L'orthokératologie permet de proposer une solution à certains patients récusés de chirurgie réfractive.
- Contactologie et chirurgie réfractive ne sont pas des solutions exclusives mais bien complémentaires.

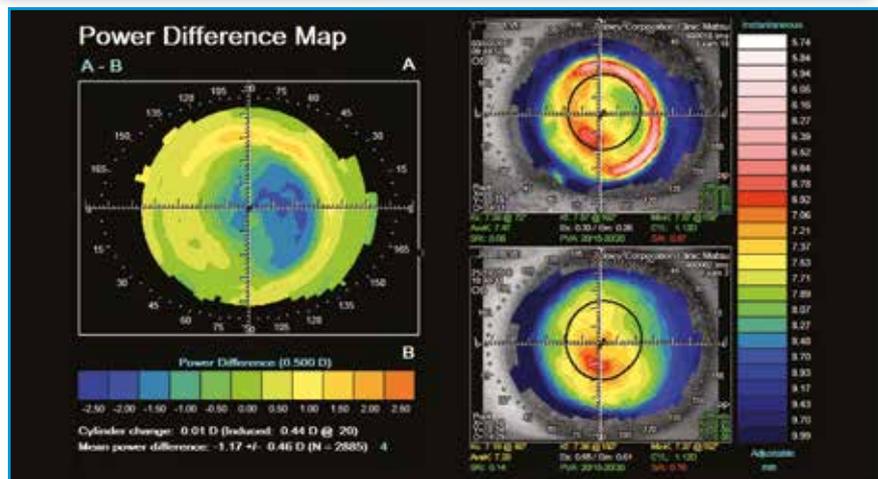


Fig. 10 : L'œil gauche a un cône relativement central. L'aplatissement par l'orthokératologie aura permis de dégager l'axe visuel et de diminuer fortement les aberrations

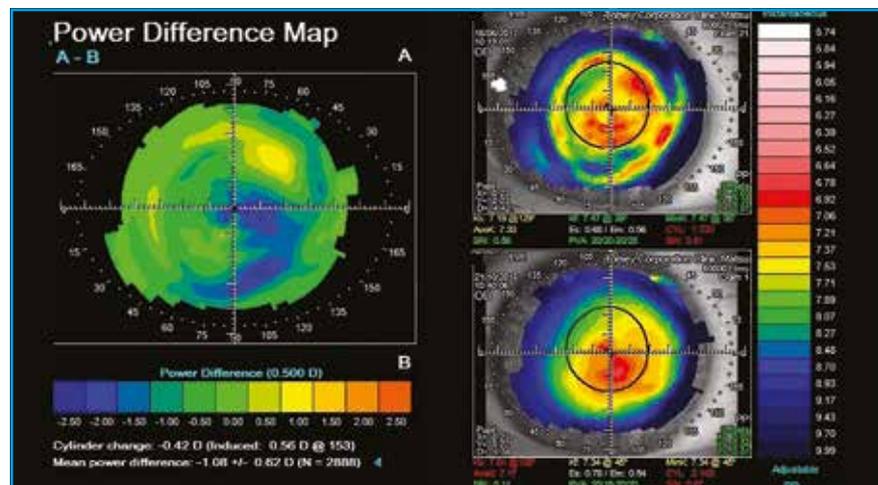


Fig. 11 : L'œil droit a bénéficié d'un laser de surface. L'orthokératologie améliore le confort.

## I Revues générales

- physical activity as predictors of incident myopia in childhood: A prospective cohort study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012. Epub ahead of print.
7. WU PC, TSAI CL, WU HL *et al*. Outdoor activity during class recess reduces myopia onset and progression in school children. *Ophthalmology*, 2013;120:1080-1085.
  8. TORII H, KURIHARA T, SEKO Y. Violet Light Exposure Can Be Preventive Strategy Against Myopia Progression. *EBioMedicine*, 2017;15:210-219.
  9. FANG PC, CHUNG MY, YU HJ *et al*. Prevention of myopia onset with 0.025% atropine in premyopic children. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2010;26:341-345.
  10. CHIA A, CHUA WH, WEN L *et al*. Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *Am J Ophthalmol*, 2014;157:451-457.
  11. LAM CS, TANG WC, TSE DY *et al*. Defocus Incorporated Soft Contact (DISC) lens slows myopia progression in Hong Kong Chinese schoolchildren: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:40-45.
  12. WALLINE JJ, GREINER KL, McVEY ME *et al*. Multifocal contact lens myopia control. *Optom Vis Sci*, 2013;90:1207-1214.
  13. SMITH M J , WALLINE JJ. A controlling myopia progression in children and adolescents. *Adolesc Health Med Ther*, 2015;13:133-140.
  14. CHO P, CHEUNG SW. Retardation of Myopia in Orthokeratology (ROMIO) Study: A 2-Year Randomized Clinical Trial. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* October, 2012;53:7077-7085. doi:10.1167/iovs.12-10565.
  15. HIRAOKA T, KAKITA T, OKAMOTO F *et al*. Long-term effect of overnight orthokeratology on axial length elongation in childhood myopia: a 5-year follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:3913-3919. doi: 10.1167/iov.11-8453.
  16. LIM PE. L'orthokératologie. Rapport SFOALC 2017.

---

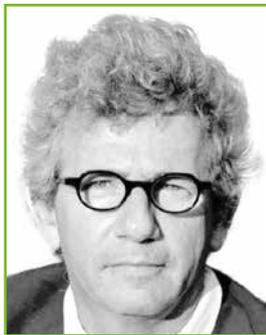
L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## Revue générale

# Chirurgie réfractive et film lacrymal : nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques

**RÉSUMÉ :** Si les résultats réfractifs obtenus en chirurgie réfractive sont extrêmement fiables, il apparaît que la principale cause d'insatisfaction des patients opérés par laser est liée à la survenue d'un syndrome sec postopératoire. Le principal facteur de risque de décompensation d'un syndrome postopératoire invalidant est l'existence d'un syndrome sec préopératoire.

L'analyse du film lacrymal avant chirurgie réfractive s'est longtemps limitée à la réalisation de tests non spécifiques (BUT, Schirmer...). L'avènement de nouveaux outils de diagnostic, et en particulier ceux orientés vers l'analyse du DGM, ont permis de mieux appréhender l'exploration de la surface oculaire et d'aller plus loin dans la recherche de l'étiologie du dysfonctionnement de la surface oculaire. Une meilleure exploration combinée à une thérapeutique adaptée et ciblée favorisera la satisfaction des patients opérés de chirurgie réfractive.



**P. LEVY, S. PELLEN**  
Clinique de la Vision, MONTPELLIER.

Le syndrome sec oculaire a des étiologies multiples, intriquées qui s'auto-entretiennent dans un cercle vicieux.

Cette pathologie multifactorielle, connaît aujourd'hui un regain d'intérêt, lié à plusieurs facteurs :

- sa prévalence dans la population générale est très importante, selon les études et les critères retenus, on retrouve entre 5 et 30 % de patients porteurs d'un syndrome sec, symptomatique ou non [1,2];
- une étude réalisée au Canada a montré que 25 % des patients consultant un optométriste, soumis à un questionnaire de confort, présentaient des signes fonctionnels de sécheresse oculaire [3];
- son impact sociétal est majeur, puisque selon l'étude CALLIOPE [4], 66 % des patients définissent leur sécheresse comme une gêne, 20 % comme une maladie et 12 % comme un vrai handicap.

L'étude montre un impact professionnel négatif chez 1 patient sur 5 et un impact dans les loisirs chez 1 sur 4.

L'étude CALLIOPE a également montré que 1/3 des patients souffrant de sécheresse oculaire avaient consulté au moins 2 à 3 spécialistes avant d'avoir le bon diagnostic avec un délai dans la prise en charge pouvant aller de 7 à plus de 25 mois :

- son impact en termes d'économie de santé est majeur. En 2011, Yu a estimé que la prise en charge annuelle aux États-Unis d'un patient souffrant de sécheresse oculaire était d'environ 783 \$, ce qui représentait à l'échelle du pays une dépense de santé annuelle estimée à 3,84 Billion \$ [5];
- les mécanismes qui aboutissent à la sécheresse oculaire sont depuis peu mieux cernés, l'étude internationale DEWS (2017) [6] a permis de donner une définition récente (l'œil sec est une

## I Revues générales

maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire qui entraîne des symptômes d'inconfort, des perturbations visuelles, et une instabilité du film lacrymal. L'œil sec s'accompagne d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et une inflammation de la surface oculaire) et une classification (arbitraire) en 2 groupes bien connus (qui sont les sécheresses par hyposécrétion et les sécheresses par évaporation).

Le dysfonctionnement meibomien (sécheresse évaporative) est présent chez 86 % des patients porteurs d'un syndrome sec [7] et coexiste souvent avec un déficit aqueux. Il est multifactoriel, chronique et progressif.

La meilleure compréhension des mécanismes, a permis de faire des avancées significatives en termes de moyens diagnostiques. Des avancées thérapeutiques significatives ont aussi grâce à ces progrès, récemment vu le jour, permettant d'introduire un nouveau concept de traitement personnalisé de l'œil sec en fonction des résultats des test diagnostiques.

L'article présenté a pour but de fournir aux lecteurs des données cliniques et paracliniques accessibles, et de dégager des attitudes thérapeutiques pratiques.

### Notions générales sur la sécheresse oculaire au cours de la chirurgie réfractive

La sécheresse oculaire est la complication la plus fréquente de la chirurgie réfractive, et la cause majeure d'une insatisfaction postopératoire malgré un résultat réfractif excellent [8].

Près de 20 % des patients ayant présentés une chirurgie du cristallin et 50 % des patients opérés par LASIK présentent une sécheresse postopératoire [9] et certainement autant voire plus chez les patients opérés par *inlays* cornéens. Un chiffre de 3,7 % de syndrome sec sévère post-LASIK est rapporté [10].

Certains éléments sont à souligner d'emblée :

- un facteur de risque majeur de développement d'un syndrome sec postopératoire invalidant est l'existence d'un syndrome sec préopératoire [11];

- le syndrome sec post-chirurgie réfractive n'est pas une fatalité car différentes études montrent que la prévalence de la sécheresse oculaire est très importante chez les candidats à une chirurgie réfractive, Près de 70 % des patients candidats à une chirurgie réfractive auraient des signes fonctionnels ou cliniques de sécheresse oculaire et 50 % une hyperosmolarité des larmes [12];

- de nombreuses études ont montré que l'œil sec bien qu'existant en préopératoire était souvent asymptomatique et pouvait échapper à notre vigilance. Le chiffre de 30 % de patients candidats à la chirurgie réfractive, asymptomatiques et présentant des signes cliniques de sécheresse au moment du bilan, est reconnu [12]. Nous avons mené une étude dans notre centre à Montpellier qui a montré que 68 % des patients candidats à une chirurgie réfractive à l'âge de la presbytie, asymptomatique ou très peu symptomatiques, présentaient un DGM, ce qui représente un risque majeur de décompensation postopératoire. D'où l'importance d'anticiper les problèmes par un bilan préopératoire drastique;

- le syndrome sec postopératoire est connu pour avoir un impact sur la fluctuation du résultat réfractif postopératoire, il ne faut pas oublier que la sécheresse préopératoire peut aussi avoir des conséquences négatives sur le résultat final en dehors de la sécheresse postopératoire, notamment au niveau du manque de précision dans l'évaluation de l'amétropie à traiter au laser ou dans le calcul biométrique en cas de chirurgie réfractive du cristallin;

- nous sommes sans doute au début de l'histoire car tout laisse à penser que

ce phénomène va s'amplifier dans les années à venir et ce pour de nombreuses raisons, dont nous citons certaines :

>>> Il existe une "épidémie de myopie", plus importante en Asie mais présente dans tous les pays développés. Elle laisse à penser que les volumes de chirurgie réfractive vont augmenter dans un avenir proche, ce qui, corrélé aux nouvelles habitudes de vie développées plus bas, risque d'être pourvoyeur de sécheresse oculaire chez de plus en plus de patients candidats à une chirurgie réfractive.

>>> La prise en charge des amétropies par lentille de contact intervient de plus en plus jeune. On voit aujourd'hui de nombreux de patients de 25/30 ans porteurs de lentilles depuis près de 15 ans, et compte tenu de leur âge, pas toujours dans des conditions d'hygiène correcte et sans respect des durées de port préconisées. Le port des lentilles de contact est un facteur de risque bien connu des syndromes secs pré- et postopératoires. L'existence d'une intolérance aux lentilles de contact par sécheresse est le facteur de risque le plus important pour le développement d'une sécheresse post-chirurgie réfractive.

>>> La chirurgie de la presbytie gagne du terrain, elle concerne des patients qui présentent des facteurs de risque reconnus de développement d'un syndrome sec post opératoire, comme l'âge, l'hyperœstrogénie des traitements substitutifs de la ménopause, l'hypo-androgénie, la laxité palpébrale.

>>> Le mode de vie des patients aujourd'hui, notamment à l'heure du tout numérique, a beaucoup changé. Ces habitudes de vie, ont des conséquences maintenant bien connues sur le développement des syndromes secs, même chez les jeunes patients, en raison, le plus souvent, d'un dysfonctionnement voire d'une atrophie des glandes de Meibomius :

>>> Le travail sur écran, tablette, smartphone, non seulement est générateur

de myopie, mais du fait de la rareté des clignements induite par la fixation, entraîne une mauvaise vidange des glandes de Meibomius pouvant aller jusqu'à l'obstruction voire l'atrophie de celles-ci (DGM).

- Le port précoce et prolongé de lentilles de contact, du fait de l'hyposensibilité cornéenne induite, entraîne une rareté du clignement qui aboutit aussi comme précédemment cité au DGM.

- D'autres facteurs sont encore cités pouvant avoir un impact sur l'hyposécrétion et/ou l'évaporation des larmes :

- la pollution ;
- le cannabis ;
- la climatisation, la ventilation et le réchauffement climatique ;
- les facteurs alimentaires ;
- la prise en charge de l'acné juvénile par les rétinoïdes ;
- l'augmentation du nombre de patients allergiques et de leur prise en charge par antihistaminiques oraux ;
- les collyres au long cours avec conservateurs ;
- les prostaglandines en collyre.

## Nouvelles approches diagnostiques

Le but de ce chapitre n'est pas de détailler l'ensemble des examens permettant de diagnostiquer le syndrome sec. Dans nos cabinets, nous pratiquons tous, l'analyse quantitative de la sécrétion reflexe par test de Schirmer, l'analyse de la stabilité du film lacrymal par le TBUT, l'analyse de l'imprégnation cornéo-conjonctivale par colorants vitaux amenant à une classification type Oxford, l'examen palpébral et des glandes de Meibomius..... Ces examens ont leurs limites, ils ne sont pas toujours réalisés dans de bonnes conditions, et ne montrent pas toujours une reproductibilité satisfaisante.

Nous souhaitons pointer les nouveaux moyens de diagnostic, à notre disposition, qui offrent le plus souvent une

analyse qualitative, permettant ensuite d'orienter les traitements spécifiques.

### 1. Questionnaires

Il a été démontré qu'il n'y a pas toujours de corrélation entre les symptômes de l'œil sec et les tests objectifs. Certes, nous interrogeons le plus souvent nos patients, mais pas toujours de façon spécifique. Il a été montré que la réponse des patients à des questionnaires spécifiquement orientés sur les symptômes liés à la sécheresse oculaire serait plus fiable que les tests objectifs [13].

Il existe plusieurs questionnaires reconnus, notamment l'OSDI comportant 12 questions. Nous utilisons à la Clinique de la Vision de Montpellier le questionnaire SPEED qui en comporte 8.

### 2. PRT Test

La mesure de la sécrétion reflexe est le plus souvent faite avec le test de Schirmer. Nous avons la possibilité d'utiliser un nouveau test le PRT (*Phenol Red Thread*), qui a montré dans les études une excellente corrélation avec les résultats du test de Schirmer [14].

Il a l'avantage d'être moins gênant, beaucoup plus rapide (15 secondes contre 5 minutes), d'entraîner moins de reflexe de larmoiement, et de donner des résultats conformes à ceux du Schirmer.

### 3. Osmolarité

L'augmentation de l'osmolarité des larmes rentre aujourd'hui dans la définition du syndrome sec, comme cité précédemment dans l'introduction. L'hyperosmolarité altère la surface épithéliale, entraînant une cascade de réactions inflammatoires et une libération de médiateurs. L'hyperosmolarité des larmes et l'inflammation de la surface oculaire sont le socle de la sécheresse oculaire.

L'osmolarité des larmes est le seul signe dont l'augmentation est directement cor-

relée à la sévérité du syndrome sec. Une osmolarité supérieure à 300 mOsm/L et une différence inter yeux > 8 mOsm/L témoignent d'une instabilité du film lacrymal par syndrome sec.

Sa mesure était autrefois complexe et faite en laboratoire. Il existe aujourd'hui un appareil disponible en cabinet (TearLAB), qui permet de faire, par capillarité, un dosage rapide et directement interprété.

Il permet une mesure précise (CV < 1,5 %), prédictive (valeur prédictive positive de 89 %) supérieure aux autres tests dans les sécheresses débutantes et modérées. En revanche, les résultats sont moins reproductibles en cas d'osmolarité importante dans les syndromes secs sévères [15].

Il existe en cours de commercialisation de nouveaux appareils, portables et facilement utilisables, qui seront sans doute prochainement commercialisés en France.

### 4. MMP-9

L'hyperosmolarité du fait de son action délétère sur les cellules épithéliales entraîne une production de cytokines inflammatoires, notamment une métalloprotéinase (MMP-9), qui contribue au dérèglement de la barrière épithéliale, entraînant une instabilité du film lacrymal qui augmente l'osmolarité, constituant un cercle vicieux bien connu.

La MMP-9 est donc un marqueur inflammatoire constamment présent dans les larmes des patients présentant un syndrome sec, une concentration de MMP-9 > 40 ng/mL est corrélée à la présence d'un syndrome sec. Il permettrait un diagnostic plus précis que les seuls tests cliniques [16].

Il existe un appareil utilisable très facilement en cabinet, non encore commercialisé en France, l'InflammaDry de la société RPS, qui permet la mesure

## I Revues générales

en 10 minutes de la concentration en MMP-9, et qui pourrait rendre accessible à tous ce nouveau moyen diagnostique.

Ce test aurait une sensibilité annoncée de 85 % et une spécificité de 94 %.

L'utilisation de médicaments anti-inflammatoires corticoïdes et cyclosporine par voie locale et de doxycycline par voie générale a montré une diminution des taux de MMP-9 détectés avec cet appareil [17].

### 5. OQAS (Optical Quality Analysis System)

L'OQAS peut être utilisé éventuellement pour détecter un syndrome sec et surtout pour mesurer l'impact d'un film lacrymal déficient sur la qualité de vision. La mesure de l'OSI (*Objective Scatter Index*) entre 2 clignements a montré dans plusieurs études une élévation significative des scores et une variabilité plus importantes des scores sur les yeux secs [18].

### 6. Interférométrie

Le système LIPIVIEW commercialisé par TearScience propose une application intéressante par la mesure de l'épaisseur de la couche lipidique par interférométrie en analysant la réflexion spéculaire et en la comparant à une échelle de couleur type.

Comme indiqué précédemment, 86 % des patients souffrant de sécheresse oculaire présentent un DGM. Il a été démontré [19] que l'épaisseur de la couche lipidique est plus épaisse chez les patients ne présentant pas d'obstruction meibomienne.

L'examen donne une mesure en nanomètre. Une épaisseur lipidique inférieure à 60 nm est très insuffisante pour lubrifier correctement la surface oculaire. Une épaisseur comprise entre 60 et 100 nm n'est pas optimale et une épaisseur lipidique supérieure à 100 nm est considérée comme correcte.

La mesure de la couche lipidique ne doit pas être considérée seule mais elle doit toujours être corrélée à la fonction meibomienne.

Le patient ne doit pas frotter ses yeux avant l'examen au risque d'exercer une pression excessive sur les glandes de Meibomius et fausser la mesure.

### 7. Meibographie

L'imagerie des glandes de Meibomius appelé DMI (*Dynamic Meibomian Imaging*) par le système LIPIVIEW permet une visualisation des structures meibomiennes. L'intérêt de la visualisation réside dans le fait que l'obstruction des glandes de Meibomius mène à l'atrophie [20,21].

Il est donc, dans un premier temps, indispensable, de vérifier que les glandes ne sont pas obstruées par des bouchons de meibum afin de prévenir l'évolution de la maladie.

Ensuite, il faudra évaluer une éventuelle atrophie des glandes de Meibomius, signe de dysfonctionnement meibomien. Le meibographe établi par D. Korb et C. Blakie est un système de graduation qui permet de regrouper les différents stades d'atrophie (**fig. 1**).

Grade 0 : aucune atteinte meibomienne  
Grade 1 : de 0 à 33 % d'atrophie  
Grade 2 : de 33 à 66 % d'atrophie  
Grade 3 : plus de 66 % d'atrophie

En plus d'avoir un intérêt dans le diagnostic du DGM, la meibographie est un outil didactique pour les patients qui leur permet de mieux comprendre l'utilité et l'importance du système meibomien.

### 8. Analyse quantitative et qualitative de la dynamique palpébrale

L'importance du clignement est trop souvent sous-estimée. En effet, c'est sous l'impulsion du clignement et lors de l'occlusion complète des paupières

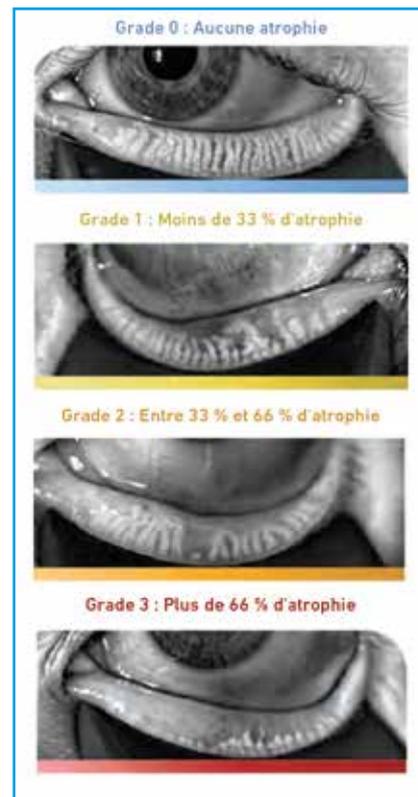


Fig. 1 : Meibograde.

que la sécrétion meibomienne s'exprime.

En l'absence de stimulation palpébrale, les glandes de Meibomius ne se vident plus, ce qui conduit dans un premier temps à leur obstruction et secondairement en cas de pérennisation du phénomène à leur atrophie [20,21].

Comme évoqué précédemment, les activités de la vie moderne telles que la lecture sur smartphone, tablette et écran d'ordinateur ainsi que le port de plus en plus précoce des lentilles de contact induisent un dérèglement très courant du clignement.

Le LIPIVIEW réalise un enregistrement vidéo de 20 secondes et quantifie le nombre de clignements réalisé par le patient. De plus, l'appareil est capable d'analyser la qualité des clignements c'est-à-dire d'isoler le nombre de cligne-

ment qui sont incomplets sur le nombre total de clignement observé (fig. 2).

Il faut ensuite faire un ratio en pourcentage. En dessus de 40 % de clignements incomplets, le dérèglement du clignement est avéré.

Un très grand nombre de patient souffre de dérèglement du clignement, nous aborderons une méthode très simple à pratiquer pour réhabiliter la dynamique palpébrale.

### 9. Évaluation quantitative et qualitative de la sécrétion meibomienne

La fonction meibomienne est l'élément principal à évaluer pour confirmer la présence d'un DGM. Le MGE (*Meibomian Gland Evaluator*) permet de simuler la pression exercée par un clignement, sur la paupière inférieure.

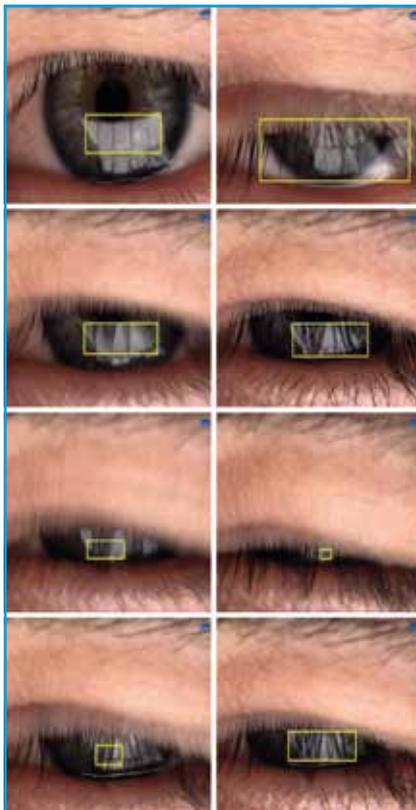


Fig. 2 : Exemple de clignement incomplet.

La dimension et la pression exercée par le MGE sont calibrées pour stimuler 5 glandes de Meibomius sur chaque zone, le MGE est positionné en nasal, ensuite en central puis en temporal. Ensuite, le nombre de glandes exprimant une sécrétion est comptabilisé (fig. 3).

Nous pouvons considérer que la fonction est :

- **altéré** si 6 ou moins de 6 glandes sécrètent ;
- **moyenne** entre 7 et 10 glandes qui sécrètent ;
- **optimale** au-dessus de 11 glandes qui sécrètent.

Lors de l'examen, il est également important de relever la qualité des sécrétions exprimées. En effet, la qualité des sécrétions peut varier de claire à trouble ou même pâteuse. La qualité des sécrétions est à considérer dans la prise en charge globale du DGM car des sécrétions de mauvaise qualité auront un impact certain l'évolution de la maladie.

## Nouvelles approches thérapeutiques

### 1. Substituts Lacrymaux

Ils sont très connus et très employés depuis bien longtemps. Le concept de simple compensation mécanique du manque de larme a évolué depuis la meilleure compréhens-



Fig. 3 : Le MGE (*Meibomian Gland Evaluator*).

sion des facteurs physiopathologiques de la sécheresse oculaire.

On sait aujourd'hui qu'ils peuvent aussi, outre la compensation du manque de larmes, jouer un rôle par la dilution des facteurs inflammatoires et par la diminution de l'osmolarité des larmes, ces deux éléments jouant un rôle dans l'auto-entretien de l'œil sec.

La tendance actuelle est de personnaliser (*customiser*) les substituts en fonction des perturbations retrouvées lors du bilan réalisé et des mécanismes mis en jeu. Il est possible d'utiliser en fonction de l'osmolarité retrouvée des substituts iso-voir hypotoniques et en fonction de l'origine évaporative ou non des substituts lipophiliques (base lipidique) ou hydrophiliques (base aqueuse).

Une nouvelle perspective existe avec un collyre venant d'être commercialisé et qui est composé d'une association de tréhalose et d'acide hyaluronique. Le tréhalose est un bioprotecteur naturel qui est à la fois osmorégulateur et protecteur des structures oculaires. Une étude récente a montré son bénéfice sur le maintien dans le temps de l'épaisseur du film lacrymal [22].

### 2. Anti-inflammatoires locaux

L'inflammation est au centre de la physiopathologie de l'œil sec. Les corticoïdes locaux sont bien connus et peuvent être utilisés de façon sporadique pour en éviter les complications, permettant de passer un cap. Ce qui est moins connu notamment en France et plus récent :

- une cyclosporine en collyre vient d'être commercialisée en France, à la concentration de 0,1 % (Ikervis). La cyclosporine est un agent immunosuppresseur utilisé en ophtalmologie pour ses propriétés anti-inflammatoires, qui agit par diminution de l'inflammation locale et de l'apoptose mais aussi par stimulation de la sécrétion lacrymale. Son indication est réservée au syndrome sec sévère, supérieur au grade 3 de la classification d'Oxford.

## I Revues générales

La cyclosporine en collyre, très utilisée notamment aux États-Unis, a montré une amélioration des symptômes chez près de 60 % des patients traités après 1 mois [23].

La cyclosporine est un traitement qui est considéré comme un épargneur de corticoïdes dans les syndromes secs sévères ;

– un collyre corticoïdes original, l'etabonate de lotoprednol (Lotemax, Bausch + Lomb non commercialisé en France). Il s'agit de corticoïdes naturellement inactivés par les estérases, au niveau de la chambre antérieure. Il y a donc une action au niveau de la surface oculaire et une plus grande innocuité par rapport aux corticoïdes locaux utilisés du fait de son inactivation intraoculaire ;

– une nouvelle molécule originale vient d'être agréée par la FDA en juillet 2016. Le Lifitegrast (Xiidra, collyre) est une nouvelle classe thérapeutique qui agit sur le recrutement et l'activation des lymphocytes T. Elle agit de façon originale à la fois sur les signes et les symptômes de l'œil sec et semble ouvrir de nouvelles perspectives.

### 3. Antibiotiques par voie générale

Il est reconnu que certains antibiotiques, administrés par voie générale, à faible dose, ont une action anti-inflammatoire, bénéfique à la fonction meibomienne.

La doxycycline (20 ou 40 mg plutôt que les doses usuellement prescrites de 200 mg) et l'azithromycine sont les plus employés. Il existe aussi des protocoles d'utilisation locale de l'azithromycine à raison d'une instillation de collyre par jour [24].

### 4. Les sécrétagogues

L'effet de la pilocarpine sur la production de larmes est bien connu depuis longtemps, bien qu'exceptionnellement utilisée. L'effet sécrétagogue de la cyclosporine a déjà été évoqué dans cet article. Deux nouvelles molécules, non commer-

cialisées en France, semblent ouvrir de nouvelles perspectives :

**>>> Rébamipide 2 % suspension ophtalmique** (commercialisée au Japon 2012) : il s'agit d'une molécule initialement utilisée pour ses propriétés antiulcéreuse gastrique par production de mucine, qui en utilisation oculaire locale, augmenterait à la fois la production aqueuse des larmes et la sécrétion de mucus. Elle aurait aussi un rôle anti-inflammatoire local. C'est devenu une molécule de choix dans le traitement de l'œil sec au Japon efficace à la fois sur l'amélioration des paramètres de stabilité du film lacrymal, sur l'amélioration de la qualité de vision (OSI) et sur l'amélioration des symptômes [25,26].

**>>> Diquafosol 3 % suspension ophtalmique** (commercialisée au Japon 2010, Diquas Laboratoire Santen) : il s'agit d'une molécule qui agit sur les récepteurs P2Y2. Elle agit à la fois sur la production aqueuse et mucinique qui sont stimulés. Elle aurait aussi un rôle sur la sécrétion de la phase lipidique, et agirait à la fois sur les signes et symptômes de l'œil sec [27].

**>>> Ocuveve intranasal tear neurostimulator** (vient d'être soumis à la FDA) : Allergan développe un stimulateur endo-nasal qui aurait une action sécrétagogue et qui augmenterait la production naturelle des larmes. Deux études prospectives randomisées multicentriques montrent l'efficacité de cet appareil portable.

### 5. Les bouchons méatiques

Ils sont connus depuis longtemps, et ont fait dans de nombreuses publications la preuve de leur efficacité dans le syndrome sec post-chirurgie réfractive [28].

Certaines notions concernant les bouchons méatiques sont plus récentes :  
– il existe maintenant des occlusions canaliculaires résorbables en quelques mois qui peuvent permettre de passer un cap difficile ;

– les bouchons ne doivent pas être proposés avant que l'inflammation de surface ne soit traitée ;

– il est souvent utile de réaliser l'occlusion du méat inférieur et supérieur pour obtenir une amélioration de la qualité de vision [29] ;

– l'effet sécrétagogue de la cyclosporine n'est pas retrouvé en cas de bouchons méatiques.

### 6. Alimentation, hygiène de vie, habitus

Les mesures environnementales (évitement des expositions environnementales à impact négatif, hygiène des paupières etc.) pouvant influencer l'évolution d'une sécheresse oculaire sont bien connues. Nous citerons quelques nouvelles voies qui ont fait l'objet de publications récentes :

– l'augmentation de l'hydratation par voie orale a fait la preuve de son efficacité selon une étude publiée récemment [30] ;

– le rôle des oméga 3 (HDA, EPA, ALA) a été prouvé à des doses comprises entre 1000 et 3000 mg [31] ;

– la lactoferrine administrée oralement permet de diminuer l'inflammation de la glande lacrymale en combattant l'effet oxydatif et permet la stabilisation du film lacrymal [32] ;

– la réduction du stress oxydatif par les compléments anti oxydants est peut être aussi une nouvelle direction à suivre [33] ;

– les régimes hypocaloriques pourraient être aussi une stratégie de maintien de la fonction lacrymale [34].

### 7. Rééducation du clignement

Comme évoqué précédemment, le dérèglement de la dynamique palpébrale est très courant. Des exercices simples de réhabilitation du clignement peuvent être proposés en préopératoire dans le cas d'une chirurgie réfractive.

Il s'agit de demander au patient de fermer les yeux et compter jusqu'à trois. Ensuite, le patient exerce une pression plus importante sur ses paupières et compte à nouveau jusqu'à trois. Enfin

le patient ouvre les yeux et termine en comptant à nouveau jusqu'à trois. L'exercice doit être répété 5 fois d'affilée et il est préconisé de le réaliser 10 fois par jour (fig. 4).

À la Clinique de la Vision de Montpellier, nous observons de nombreuses améliorations de la dynamique palpébrale chez les patients qui pratiquent régulièrement ce genre d'exercice.

### 8. Lipiflow

Par le passé, le seul traitement de l'obstruction des glandes de Meibomius était l'expression manuelle. Même si celle-ci pouvait donner de bons résultats, il a été démontré que la première limitation de ce traitement était la douleur exprimée par le patient [35].

Certes, le soin habituel préconisé pour le DGM reste l'hygiène palpébrale avec le chauffage et le massage des paupières inférieures et supérieures. Néanmoins, les masques chauffants ou compresses délivrent une chaleur restreinte et diffuse ayant l'inconvénient de ne pas être localisée précisément sur les points d'obstruction [36].

Le LIPIFLOW, commercialisé par TearScience est un appareil qui apporte une solution thérapeutique aux patients atteints de DGM. Cet appareil utilise la technologie VTP (*Vectoral Thermal Pulsation*). Des coques à usage unique appelées "activateurs" sont placées sur l'œil du patient et l'appareil délivre une chaleur de 42,5° directement à l'intérieur des paupières supérieures et inférieures. Conjointement à la diffusion de chaleur, des massages mécaniques par pallier, sont réalisés sur l'extérieur des paupières. La combinaison de chaleur et de pressions mécaniques permet de libérer et relancer la production lipidique.

Le traitement est réalisé facilement au cabinet, il dure 12 minutes et n'est pas douloureux, les patients rapportant le

## POINTS FORTS

- La sécheresse oculaire est la complication la plus fréquente de la chirurgie réfractive, il est donc primordial de s'en préoccuper lors du bilan préopératoire.
- Une vigilance accrue est de mise lors du bilan préopératoire de chirurgie réfractive afin d'identifier les patients à risque de décompensation postopératoire (*non-obvious* DGM).
- L'épidémie de myopie au niveau mondial, la modification des habitudes de vie et le port précoce des lentilles de contact sont autant de facteurs prédisposant à une instabilité du film lacrymal.
- Le syndrome sec post-chirurgie réfractive n'est pas une fatalité, de nombreux outils diagnostiques existent afin de réaliser des tests généraux, mais surtout des tests spécifiques pour déterminer l'étiologie de la fragilité du film lacrymal
- L'arsenal thérapeutique pour prendre en charge un syndrome sec est très étendu. Il convient de personnaliser le traitement pour une meilleure efficacité.

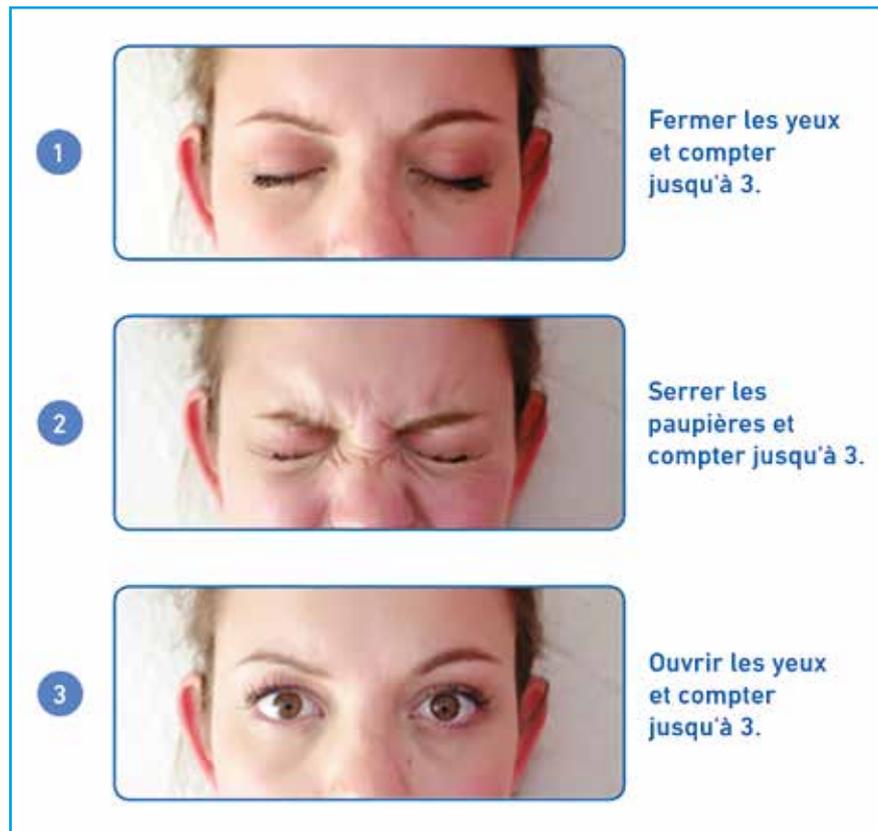


Fig. 4 : Rééducation du clignement.

## I Revues générales

plus souvent une sensation de confort per et post-traitement.

De nombreuses études ont démontrées l'efficacité du traitement LIPIFLOW. En juillet 2016, les résultats d'une étude menée sur 200 patients après traitement LIPIFLOW ont montré que la fonction meibomienne a été multipliée par presque 3 et les symptômes ont été réduits de moitié à un an [37].

Une autre étude présentée par l'équipe du CHU de Brest du Professeur B. Cochener à la SAFIR 2016 a montré que les patients ayant bénéficiés du traitement LIPIFLOW dans le cadre d'une chirurgie réfractive présentent moins de symptômes à 1 mois et 3 mois que le groupe témoin qui n'en a pas bénéficié. La fonction lipidique augmente également chez le groupe des patients traités et tend à diminuer pour le groupe témoin [38].

### ■ Conclusion

La sécheresse oculaire est une réelle préoccupation dans le cadre d'une chirurgie réfractive, c'est la principale cause de mécontentement postopératoire.

Nous disposons aujourd'hui d'un arsenal diagnostique plus précis, qui permet de déterminer quelles sont la ou les causes de ce syndrome sec et d'adapter grâce aux nouveaux traitements une thérapie ciblée.

Nous n'insisterons jamais assez sur la nécessité d'avoir une attitude proactive, de faire le bilan de l'état préopératoire de la surface oculaire, de définir les facteurs de risques en transparence avec le patient, de mettre en place les traitements préopératoires, et si nécessaire de choisir la technique chirurgicale la moins agressive possible voir de récuser l'indication d'une chirurgie réfractive quand le risque de décompensation d'une sécheresse oculaire nous semblera une potentialité envisageable.

### BIBLIOGRAPHIE

1. LIN PY, TSAI SY, CHENG CY *et al.* Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology*, 2003;110:1096-101.
2. MCCARTY CA, BANSAL AK, LIVINGSTON PM *et al.* The epidemiology of dry eye in Melbourne. *Ophthalmology*, 1998;105:1114-1119.
3. DOUGHTY MJ, FONN D, RICHTER D, SIMPSON T *et al.* A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci*, 1997;74:624-631.
4. Sécheresse oculaire : comment s'y retrouver ? *Réflexions Ophtalmologiques*, 2016;195.
5. YU J, ASCHE CV, FAIRCHILD CJ *et al.* The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis. *Cornea*, 2011;30:379-387.
6. Rapport du DEWS, 2017.
7. LEMP MA, Crews LA, Bron AJ *et al.* Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea*, 2012;31:472-478.
8. WOODWARD *et al.* Dry eye can affect patient satisfaction especially post cataract and refractive surgery. *Dry eye a practical approach*, 2009.
9. Sécheresse oculaire : comment s'y retrouver ? *Réflexions Ophtalmologiques*, 2016;195.
10. TORRICELLI AA, BECHARA SJ, WILSON SE. Screening of refractive surgery candidates for LASIK and PRK. *Cornea*, 2014;33:1051-1055.
11. TODA I, ASANO-KATO N, HORI-KOMAI Y *et al.* Laser-assisted in situ keratomileusis for patients with dry eye. *Arch Ophthalmol*, 2002;120:1024-1028.
12. GRISE-DULAC A, GATINEL D. Sécheresse oculaire et chirurgie réfractive. *Réalités Ophtalmologiques*, 2015;225.
13. NICHOLS KK, NICHOLS JJ, MITCHELL GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea*, 2004;23:762-770.
14. Satinder Vashisht, Sativir Singh. Evaluation of Phenol Red Thread test versus Shirmer test in dry eyes : A comparative study . *Int J Appl Basic Med Res*, 2011.
15. LEMP *et al.* Dry eye a practical approach. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008;28:105-117.
16. CHOTIKAVANICH S, DE PAIVA CS, LI DE Q *et al.* Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009;50:3203-3209.
17. KAUFMAN HE. The practical detection of mmp-9 diagnoses ocular surface disease and may help prevent its complications. *Cornea*, 2013;32:211-216
18. HYE MIN JEON, MD, DONG JUN LEE, MD J. *Korean Ophthalmol Soc*, 2014;55:1600-1605.
19. (A) ( youngsub eom jong suk lee j.ajo. 2013 01 008. )
20. NICHOLS *et al.* MG Obstruction leads to gland atrophy, 2014.
21. SUHALIM *et al.* MG Obstruction leads to gland atrophy, 2014.
22. SCHMIDL D, SCHMETTERER L, WITKOWSKA KJ *et al.* Tear film thickness after treatment with artificial tears in patients with moderate dry eye disease. *Cornea*, 2015;34:421-426.
23. STEVENSON D, TAUBER J, REIS BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology*, 2000;107:967-974.
24. FOULKS GN, BORCHMAN D, Yappert M. Topical azithromycin therapy for meibomian gland dysfunction : clinical response and lipid alterations. *Cornea*, 2010;29:781-788.
25. KAORI U, WATARU M, KEIKO O *et al.* Effectiveness and relevant factors of 2 % rebamipide ophthalmic suspension treatment in dry eye. *BMC Ophthalmol*, 2015;15:58.
26. IGARASHI A, KAMIYA K, KOBASHI H *et al.* Effect of Rebamipide Ophthalmic Suspension on Intraocular Light Scattering for Dry Eye After Corneal Refractive Surgery. *Cornea*, 2015;34:895-900.
27. KEATING GM. Diquafosol ophthalmic solution 3 %: a review of its use in dry eye. *Drugs*, 2015;75:911-922.
28. ERVIN AM, WOJCIECHOWSKI R, SCHEIN O. Punctal occlusion for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010.
29. KAIKO M *et al.* Visual function changes after punctal occlusion with the treatment of short BUT type of dry eye. *Cornea*, 2012;31:1009-1013.
30. KHAN C *et al.* Increased hydration may improve dry eye symptoms. Therapeutic effect of increased hydration for plasma osmolarity, tear osmolarity and tear stability in dry eye patients. *Optometry's meeting*, 2016.

31. EPITROPOULOS AT, DONNENFELD ED, SHAH ZA *et al.* Effect of Oral Re-esterified Omega-3 Nutritional Supplementation on Dry Eyes. *Cornea*, 2016;35:1185-1191.

32. DOGRU *et al.* Lactoferrin in Sjogren's syndrome. *Ophthalmology*, 2007;114: 2366-2367.

33. HIGUCHI *et al.* Selenoprotein P controls oxidative stress in cornea. *PLoS One*, 2010;5:e9911.

34. KAWASHIMA M *et al.* Calori restriction : A new therapeutic intervention for age-related dry eye disease in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012;397: 724-728.

35. KORB DR, BLACKIE CA. Meibomian gland therapeutic expression : quantifying the applied pressure and the limitation of resulting pain. *Eye Contact Lens*, 2011;37:298-301.

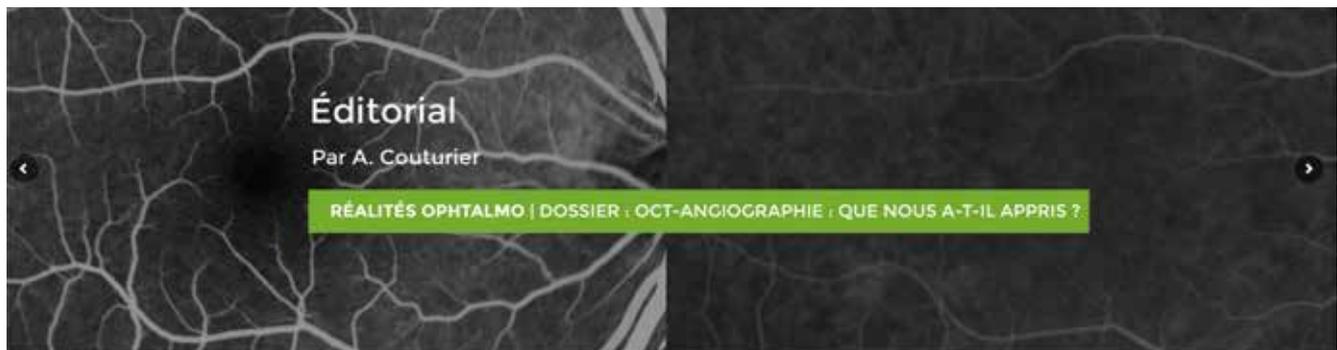
36. BLACKIE CA, SOLOMON JD, GRENIER JV *et al.* Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. *OptomVis*, 2008;85:675-683.

37. BLACKIE CA, COLEMAN CA, HOLLAND EJ. The sustained effect (12 months) of a single-dose vectored thermal pulsation procedure for meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. *Clinical Ophthalmology*, 2016;10: 1385-1396.

38. OMIEL L, CASSAN A, COCHENER B. Intérêt du traitement du dysfonctionnement meibomien avant chirurgie réfractive. Présentation orale SAFIR, 2016.

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

# Le **nouveau portail** de Performances Médicales | [www.performances-medicales.com](http://www.performances-medicales.com) |



## NOS REVUES



| Un accès à **tous nos sites** de spécialités à partir  
d'une seule et même inscription. |

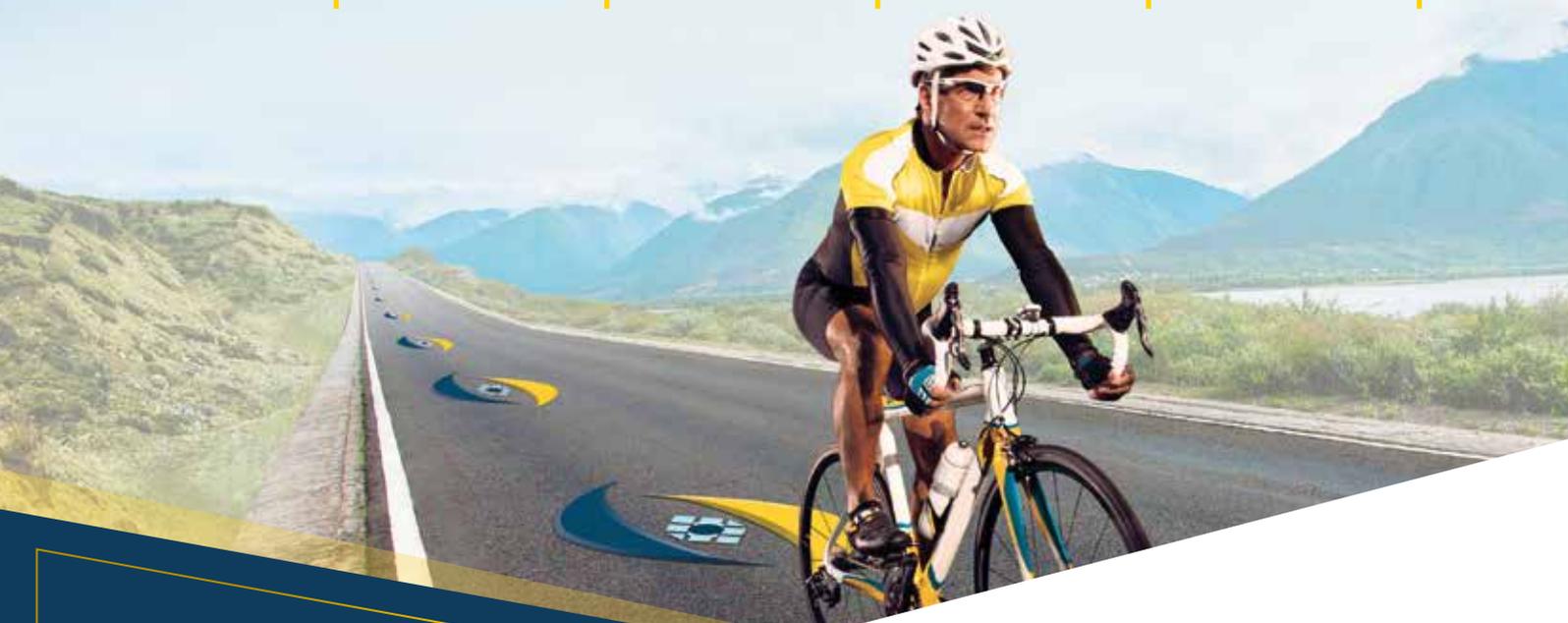
# MARQUER LE DÉPART GARDER LE CONTRÔLE

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<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.