

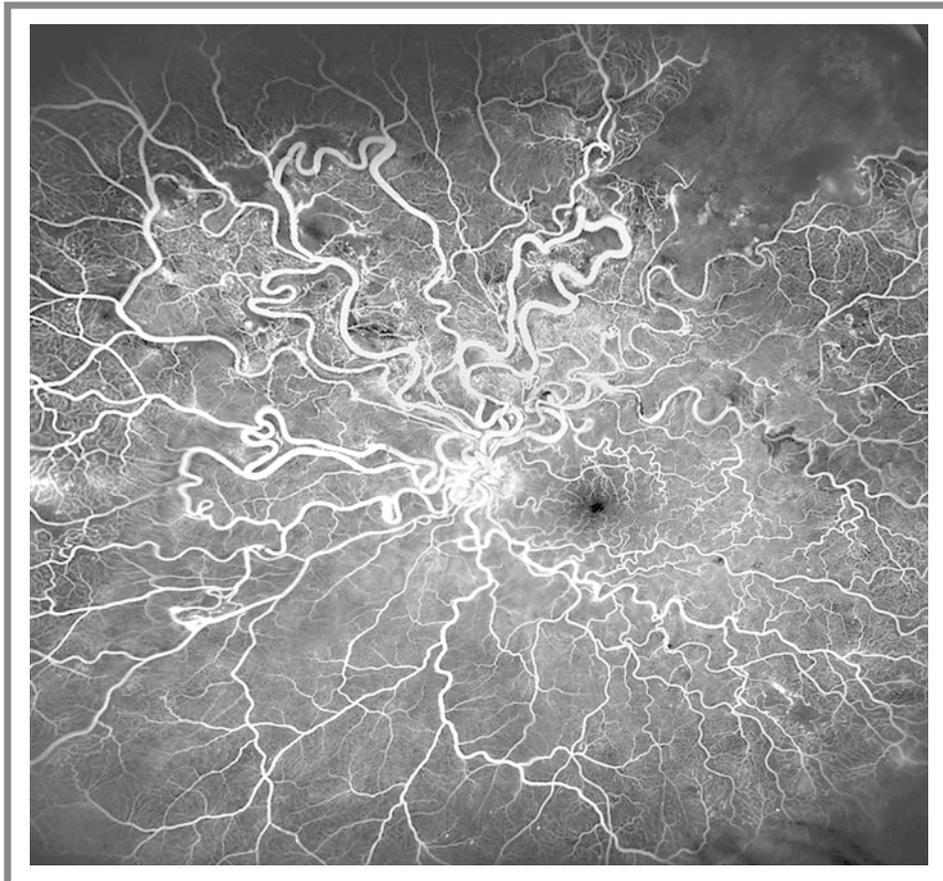
réalités

n° 251

OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

n° 22



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

Stellaris Elite™

Vision Enhancement System



DEMAIN COMMENCE AUJOURD'HUI

BAUSCH + LOMB

Le Stellaris ELITE™, est un équipement de microchirurgie oculaire conçu pour être utilisé lors d'interventions chirurgicales sur le segment antérieur et postérieur de l'œil. Il permet d'effectuer des interventions de cataracte par phacoémulsification, d'irrigation/aspiration, de diathermie bipolaire, de vitrectomie, d'injection/extraction de liquides de tamponnement et les opérations d'échange air/fluide. Il est réservé aux établissements de santé pour les chirurgiens ophtalmologistes et les personnels qualifiés dans les procédures chirurgicales. Les accessoires de cet équipement, les consommables sous forme de références individuelles ou de packs, ainsi que l'instrumentation permettant de réaliser ces procédures chirurgicales, sont des dispositifs médicaux de classe IIb et IIa qui portent le marquage 0197 dont l'évaluation de conformité a été établie par l'organisme habilité TÜV Rheinland LGA Products GmbH. Veuillez prendre connaissance du catalogue référençant et décrivant ces différents dispositifs, lire attentivement les instructions du manuel d'utilisation et, le cas échéant de la notice spécifique qui accompagne le(s) dispositif(s) médical(aux). Ces dispositifs médicaux sont pris en charge par les organismes publics d'assurance maladie au titre de leur inclusion dans le financement des groupes homogènes de malades et de séjour relatifs aux interventions intraoculaires. © Janvier 2018

Éditorial



R. TADAYONI
Hôpital Lariboisière,
OphtalmoPôle Paris, AP-HP,
Université Paris 7- Sorbonne
Paris Cité, PARIS.

Le printemps est arrivé et la SFO 2018 s'approche donc avec sa journée Rétine organisé par le Club Francophone des Spécialistes de la Rétine (CFSR). La Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine (RFSR) est un des organes de communication du CFSR et vous trouverez dans ce numéro un mot de notre nouveau Président, Jean-François Korobelnik, et de notre très efficace secrétaire général, Vincent Gualino. Nous espérons qu'à la lecture du programme de cette journée du dimanche 6 mai, vous serez tous impatients d'y participer et même de faire partie de ce prestigieux Club désormais bien établi dans le paysage de l'ophtalmologie francophone.

Avec l'arrivée de l'OCT-angiographie, il devient indispensable de connaître l'anatomie normale de la microcirculation rétinienne. L'article de **Stéphane Fouquet** et de ses co-auteurs résume leurs admirables travaux récents. Avec une écriture qui rend si simple la compréhension de données complexes, ce texte permet de se mettre à jour sur ce sujet que l'on ne peut plus ignorer.

On ne peut plus ignorer non plus les résultats des dernières études thérapeutiques. En effet, souvent les patients, pleins d'espoir, nous interrogent sur l'arrivée de nouvelles thérapeutiques par exemple pour guérir ou ralentir leur DMLA atrophique ou réduire la fréquence de leurs injections... Cette année a été riche en résultats, avec leurs espoirs et leurs désespoirs. En un seul article, vous saurez tout sur ces études, sous la plume toujours aussi claire de **Franck Fajnkuchen**.

Autre question si fréquente: "*Que faire de ces mouches volantes, docteur?*" **John Conrath** a acquis une expérience rare dans la prise en charge des corps flottants, et cela avec tous les moyens de l'abstention à la chirurgie en passant par le laser. Il partage amicalement, presque sur le ton de la confiance, si rare et si agréable à lire, son expérience et toutes les astuces de la prise en charge de ce problème qui certes ne réduit pas l'acuité visuelle, mais peut être une vraie gêne chez certains patients.

La membrane épimaculaire est la première des indications de chirurgie de rétine dans les pays développés. Sa prise en charge, des indications au suivi postopératoire, évolue sans arrêt avec des résultats qui s'améliorent en parallèle. **Julien Perol**, un excellent chirurgien, tant par sa maîtrise du geste chirurgical que par la qualité de sa prise en charge, gentillesse incluse, était l'auteur idéal pour faire un point sur cette reine des indications opératoires en 2018. Le résultat est à la hauteur de notre attente.

D'une indication fréquente à une maladie rare, mais qu'il faut néanmoins reconnaître, le syndrome de Stickler. De plus en plus de données semblent en effet indiquer que le pronostic et la prise en charge de ces malades pourraient différer de ceux des décollements habituels. D'où l'importance de ne pas "passer à côté". **Pierre-Raphaël Rothschild** qui est un des auteurs qui connaît le mieux cette maladie en France pour s'y être intéressé depuis quelques années, aussi bien sur le plan de la prise en charge que de la génétique, nous présente ici un rappel très clair sur cette maladie. L'article se lit vite et avec beaucoup de plaisir.

J'espère que durant ces beaux jours qui arrivent la lecture de ce nouveau numéro satisfera votre curiosité de bon médecin, éternellement curieux et donc toujours en formation.

Bonne lecture et à bientôt à la réunion du CFSR!

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ ÉDITORIAL

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

RÉDACTEUR EN CHEF

R. Tadayoni

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

T. Desmettre

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

J. Laurain, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

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

IMPRIMERIE

Impression : bialec
23, allée des Grands-Pâquis
54180 Heillecourt
Commission paritaire : 0121 T 81115
ISSN : 1242-0018
Dépôt légal : 2^e trimestre 2018



Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 22

Éditorial R. Tadayoni	3
La journée du CFSR 2018 J.-F. Korobelnik, V. Gualino	5
■ La nouvelle anatomie de la vascularisation rétinienne S. Fouquet, O. Vacca, F. Sennlaub, M. Paques	10
■ Espoirs et désespoirs des patients : des médicaments confirmés ou éliminés récemment en phase 3 F. Fajnkuchen	14
■ Corps flottants : options et attitudes actuelles J. Conrath, F. Devin, C. Morel, B. Morin	18
■ Membranes épimaculaires : quel bilan préopératoire, quelles conditions de chirurgie et quel suivi postopératoire en 2018 ? J. Perol	21
■ Comment reconnaître un décollement de rétine lié au syndrome de Stickler ? P.-R. Rothschild	25

Photo de couverture: Angiographie ultra grand champ d'un anévrisme racémeux (ou communication artérioveineuse de type 3) compliqué d'une occlusion de la veine centrale de la rétine. Les anastomoses artérioveineuses à plein canal des vaisseaux de 1^{er} ordre sont particulièrement bien visibles en périphérie nasale supérieure. On note également la présence d'un petit secteur d'ischémie rétinienne associé à un bouquet néovasculaire.

Cliché dû à l'amabilité du Dr V. Krivosic, centre ophtalmologique de l'Odéon et Hôpital Lariboisière, centre maladies rares des petits vaisseaux du cerveau et de la rétine (CERVCO) Paris.

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

■ Article pour tous ■ Article plus orienté rétiniologues

Un bulletin d'abonnement est en page 13

Un encart "8^{es} Rencontres de l'association P1.5 du 9 juin 2018" est routé avec ce numéro.

La journée du CFSR 2018



J.-F. KOROBELNIK
Président du CFSR



V. GUALINO
Secrétaire Général du CFSR

Cher(ère)s membres du Club, Cher(ère)s collègues,

De la part de tous les membres du bureau du Club Francophone des Spécialistes de la Rétine, nous vous invitons à la X^e journée annuelle du CFSR “**Domptez les nouveautés**” qui aura lieu le **dimanche 6 mai 2018** lors du congrès de la Société Française d’Ophtalmologie (SFO) au Palais des Congrès, porte Maillot (Paris) dans l’**amphithéâtre bleu (2^e étage)**. L’accès à la réunion reste **libre et gratuit**. Il est cependant **nécessaire de s’inscrire** sur le site web du CFSR (www.cfsr-retine.com).

Avec une petite participation, vous avez la possibilité de **devenir membre** du Club qui, à part le prestige, ouvre la porte de nombreux avantages que vous trouverez sur notre site www.cfsr-retine.com.

Cher(ère)s membres, durant la pause méridienne, nous nous retrouverons lors du **déjeuner du club** qui sera servi dans le **foyer bleu au 2^e étage** pour échanger et avoir le plaisir de se revoir.

La réunion, dont vous trouverez dans les pages qui suivent le **programme**, aura comme chaque année pour objectif de nous donner **les clés de la mise en pratique clinique des nombreuses nouveautés** diagnostiques et thérapeutiques dont la rétine bénéficie actuellement. Les présentations d’experts nationaux et internationaux, combinant différents formats, permettront en une journée d’être informé de tout ce qu’il faut savoir des nouveautés, tout en laissant de la place à la discussion et aux controverses.

L’édition 2017 avait permis de réunir plus de 1 000 ophtalmologistes autour de la prise en charge médicale et chirurgicale des maladies de la rétine.

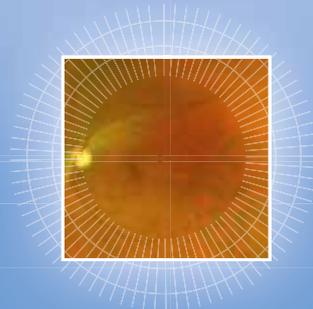
En espérant avoir le plaisir de vous revoir encore plus nombreux lors de cette nouvelle édition qui sera une journée riche en informations et en interactions.



**Club Francophone des Spécialistes
de la Rétine**

DOMPTEZ LES NOUVEAUTÉS

XI^e journée annuelle du CFSR



SAVE THE DATE

**Dimanche 6 mai 2018,
Palais des Congrès, Paris**

Inscription sur

www.cfsr-retine.com

L'accès à la réunion annuelle du CFSR est libre et gratuite mais l'inscription est obligatoire. Vous pouvez également adhérer au CFSR, ce qui vous permettra d'avoir accès au déjeuner, de visualiser les conférences des sessions sur le site web et de recevoir si vous le souhaitez, les actualités, newsletters... du club.



Club Francophone des Spécialistes
de la Rétine

XI^e journée annuelle du CFSR

Palais des Congrès, Paris

DOMPTEZ LES NOUVEAUTÉS

Dimanche 6 mai 2018

**08h00 Assemblée Générale du CFSR et mot
du président**

*Vincent Gualino
et Jean-François Korobelnik*

**08h05-08h45 L'OCT du matin au soir en questions
flashes**

*Modérateurs : Sarah Mrejen
et Isabelle Aubry*

08h05 **CRSC : au-delà du DSR**
Élodie Bousquet

08h15 **Hématome sous rétinien : sous la
rétine ou sous l'EP ?**
Sébastien Guigou

08h25 **Trou lamellaire : ce qui change**
Valérie Mané

08h35 **DMLA exsudative : les 10 signes à
connaître, Sara Touhami**

08h45-09h45 Chirurgie vitréo rétinienne

*Modérateurs : Yannick Le Mer
et Thomas Wolfensberger*

08h45 **Anesthésiste indispensable**
Vincent Gualino

08h50 **ou pas nécessaire**
Jean François Korobelnik

08h55 **La vitrectomie simplifi**
François Devin

09h00 **Facteurs pronostic pré opératoires
des décollements de rétine**
Vincent Soler

09h05 **OCT et décollement de rétine**
Jean-Baptiste Conart

09h10 **Les nouveautés dont on parle de A à Z**
Ramin Tadayoni

**Table ronde Chirurgie vitréo
rétinienne**

09h45-10h40 OCT angio

*Modérateurs : Franck Fajnkuchen
et Joël Uzzan*

09h45 **OCT A dans le suivi de la DMLA utile ou
pas encore, Salomon Yves Cohen**

09h55 **NVC quiescent en DMLA, Mayer Srour**

10h05 **OCT angio grand champ**
Marie-Bénédicte Rougier

10h15 **OCT angio maculaire du diabétique**
Aude Couturier

10h40-11h15 Communications de l'industrie

Modérateur : Audrey Giocanti
Tout savoir sur les nouveautés et les
développements à venir

11h15-11h45 Œdème maculaire non diabétique

*Modérateurs : Michel Weber
et Laurent Kodjikian*

11h15 **Régime de traitement dans les OVR**
Benjamin Wolff

11h25 **Les télangiectasies maculaires en
2018 : que faire ? Alain Gaudric**

11h35 **Y a-t-il des OM qu'il ne faut pas traiter
par injections ? Michel Paques**

11h45 **Irvine Gass : prévention et traitement**
Stéphanie Baillif

**11h55-12h00 Réseau national de recherche :
FRCRnet, savoir se fédérer**

Catherine Creuzot-Garcher

12h15-13h00 Symposium rétine de la SFO

**13h00-13h45 Déjeuner des membres adhérents
du CFSR**





14h00-14h40 **Rétinopathie diabétique**

Modérateurs : *Anne Robinet*
et *Corine Dot*

- 14h00 **Quelle imagerie ? Grand champ couleur ? Angio ? OCT angio ?**
Marie-Noëlle Delyfer
- 14h10 **OMD sous anti-VEGF : faut-il retarder la PPR ?** *Pascale Massin*
- 14h20 **Anti-VEGF pré-opératoire : systématique et utile ?**
Mohamed Bennani

Table ronde questions réponses et dernières publications du DRCRnet

14h40-15h10 **Invité SFO**

DMLA : comment arriver à un dépistage précoce par le diagnostic automatique des néovaisseaux
Anat Loewenstein

15h20-16h40 **DMLA**

Modérateurs : *Catherine Creuzot*
et *Éric Souied*

- 15h20 **Doit-on faire un traitement d'attaque après un switch ?**
Sam Razavi
- 15h30 **Les options du Treat and Extend**
Sylvia Nghiem-Buffer
- 15h40 **Doit-on traiter différemment en fonction du type de NVC ?**
David Gaucher

- 15h50 **DMLA atrophique : nouvelle nomenclature**, *Maté Strehlo*
- 16h00 **Nouvelles molécules : déceptions et espoirs**, *Frédéric Matonti*
- 16h10 **DMLA exsudative et chirurgie de la cataracte**, *Vincent Daien*

16h40-17h00 **Communications de l'industrie**

Modérateur : *Christophe Zech*
Tout savoir sur les nouveautés et les développements à venir

17h00-17h45 **La chirurgie d'aujourd'hui en images**

Modérateurs : *Jad Akesbi*
et *Pierre-Loïc Cornut*

Jury : *Franck Becquet, Pierre-Olivier Barale, Jean-Paul Berrod*

Orateurs pressentis : *Raphaël Adam, Frédéric Azan, Alexandre Bourhis, Georges Caputo, Eric Fourmaux, Clément Franceschetti, Vincent Pierre Kahn, Mathieu Lehmann, Thibaud Mathis, Laurent Melki, Florence Metge, Younes Serghini, Sarah Tick*

Inscription sur
www.cfsr-retine.com

Informations générales

INSCRIPTION À LA RÉUNION :

L'accès à la réunion annuelle du CFSR est libre et gratuite pour tout ophtalmologiste ayant sa cotisation à la SFO à jour. Il est cependant nécessaire de s'inscrire sur le site web du CFSR : www.cfsr-retine.com, rubrique REUNION ANNUELLE

L'ADHÉSION au CFSR

vous permettra d'avoir accès au déjeuner le dimanche à 13h00, de visualiser les conférences de certaines sessions sur le site web et de recevoir, si vous le souhaitez, les actualités, newsletters... du Club. L'adhésion se fait via le site web du CFSR : www.cfsr-retine.com, rubrique ADHESION

AVEC NOS VIFS REMERCIEMENTS À NOS FIDÈLES PARTENAIRES



La nouvelle anatomie de la vascularisation rétinienne

RÉSUMÉ : Dans le but de mieux comprendre comment les différentes couches de capillaires rétiens sont connectées entre elles, nous avons détaillé l'anatomie capillaire dans la rétine de porc (dont la rétine est très semblable à celle de l'homme) par microscopie confocale en coupes sériées. Ceci nous a permis d'établir le premier modèle tridimensionnel de la circulation rétinienne chez un grand mammifère.

Ce modèle démontre clairement la disposition sérielle des différentes couches rétiennes, impliquant que la plus grande partie du flux sanguin rétinien transite par la couche vasculaire profonde. Ce modèle permet de mieux interpréter les données de l'OCT-A ainsi que de mieux comprendre la physiopathogénie de certaines maladies rétiennes.

→ S. FOUQUET, O. VACCA, F. SENNLAUB, M. PAQUES

Sorbonne Universités, INSERM UMR_S968 and CNRS UMR7210, Institut de la Vision, PARIS, Hôpital des Quinze-Vingts, DHU SightRestore, INSERM-DHOS CIC 1423, PARIS.

Soutenu par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Contrat d'Interface 2011) et l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-12-TECS-0015-03, LabEx LIFESENSES ANR-10-LABX-65, ANR-11-IDEX-0004-02).

La rétine dépend d'un flux sanguin finement réglé pour fournir son oxygène et ses signaux métaboliques et pour l'élimination des déchets [1]. La plupart des neurones ont une tolérance faible à l'ischémie; paradoxalement, le flux sanguin de la rétine rapporté au poids est faible. Cela souligne l'importance d'une angioarchitecture conçue de manière optimale ainsi qu'une adaptation rigoureuse du flux sanguin à la demande locale en oxygène. Ceci est illustré dans la fovéa où l'organisation rétinienne interne correspond étroitement à la taille de la zone avasculaire centrale [2]. Comprendre

la distribution du flux sanguin dans les couches rétiennes est donc d'un grand intérêt dans la compréhension de la physiologie rétinienne et la pathologie. L'établissement d'un modèle 3D de circulation capillaire est également une étape importante pour comprendre les images d'OCTA. Cependant, étonnamment, il n'y a pas de modèle complet de la microcirculation rétinienne dans les yeux de grands mammifères.

La microcirculation de la rétine de mammifère est habituellement décrite comme trois couches parallèles de microvaisseaux avec des capillaires supplémentaires irriguant la couche de

fibres nerveuses [3] (fig. 1 et 2). On sait en fait très peu de choses sur la distribution du flux capillaire dans ce réseau complexe. Nous avons précédemment décrit la distribution du flux capillaire dans la rétine de rongeur, qui ne possède

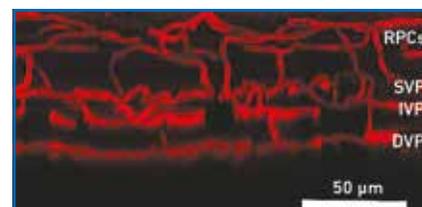


Fig. 1 : Vue latérale des 3 couches microvasculaires par microscopie confocale (dans un plan de coupe similaire à celui d'une coupe OCT).

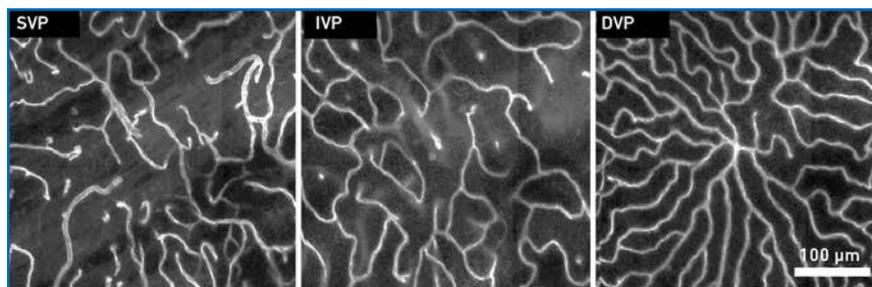


Fig. 2 : Aspect anatomique des 3 couches microvasculaires (hors capillaires péripapillaires).

cependant pas de capillaires épipapillaires [4] étant donné sa petite taille. Ce modèle a néanmoins permis de montrer une organisation en série du flux sanguin du plexus vasculaire superficiel (SVP) vers le plexus intermédiaire (IVP) et le plexus vasculaire profond (DVP) avec un drainage veineux émergeant essentiellement de la DVP. Cependant, dans les grands yeux, l'accumulation d'axones des cellules ganglionnaires à mesure que l'on se rapproche du nerf optique rend nécessaire un réseau microvasculaire supplémentaire, les capillaires radiaux péripapillaires (RPC) qui modifient ce schéma.

Peu d'études détaillées sur la disposition anatomique des capillaires rétinien chez les grands mammifères ont été rapportées [5]. L'angiographie à la fluorescéine *in vivo* peut résoudre des capillaires individuels proches de l'interface vitréorétinienne mais ne permet pas d'observer de manière fiable des microvaisseaux plus profonds. L'apparition récente de systèmes d'imagerie *in vivo* permettant la segmentation de couche de microvaisseaux comme l'ophtalmoscopie optique adaptative ou la tomographie par cohérence angio-optique (OCT-A) [5,10] a renouvelé l'intérêt pour l'analyse de la disposition tridimensionnelle des microvaisseaux rétinien humains. Cependant, la résolution encore limitée de l'OCT-A nuit à l'analyse de la relation entre les couches. En particulier, on ne sait pas si ces couches sont disposées en série ou en parallèle. Une organisation en série indiquerait que le flux sanguin traverse successivement les trois couches, tandis qu'une organisation parallèle suggérerait que chaque couche possède son propre apport artériolaire et son drainage veineux.

Notre travail a donc été entrepris sur la base de reconstructions 3D de coupes de microscopie confocale de rétine de porc donc les vaisseaux ont été marqués par immunofluorescence [11]. Ceci a d'abord permis de préciser l'anatomie des différents plans capillaires. La couche super-

ficielle (*superficial vascular plexus*, SVP) et la couche profonde (*deep vascular plexus*, DVP) forment chacune une mosaïque de motifs arborescents. L'organisation la plus remarquable est celle du plexus vasculaire profond, qui est comparable à une mosaïque de bassins de drainages veineux anastomotiques, certains montrant des veinules sinueuses en leur centre. Chaque bassin versant s'étend sur environ ~ 150-300 µm autour de chaque veinule transversale, qui est dirigée vers la rétine interne. Ces veines transversales sont distantes d'environ 300 à 600 µm les unes des autres. Les bassins versants adjacents sont reliés par de multiples capillaires de pontage; on peut donc postuler que la DVP est anastomotique dans toute la rétine (fig. 3).

Enfin, les capillaires épipapillaires sont de longs capillaires (jusqu'à un demi millimètre dans le plan vitréorétinien) parallèles aux axones, montrant des

connexions latérales aux capillaires épipapillaires adjacents et aux capillaires verticaux. Il n'y a pas d'organisation planaire de ces capillaires épipapillaires.

Un patient travail de traçage nous a permis de suivre les trajets individuels des capillaires et ainsi d'analyser leurs connexions couches par couche. Ceci montre clairement que les trois couches microvasculaires (hormis les capillaires épipapillaires) ont un arrangement sériel, c'est-à-dire que la plus grande partie du flux sanguin rétinien, amené par des artéριοles branchées sur la couche microvasculaire superficielle, passe par la couche microvasculaire profonde. Les capillaires épipapillaires, quant à eux, n'émergent pas de la papille mais de la couche microvasculaire superficielle. Ils sont branchés en dérivation de cette organisation sérielle, et leur circulation post-capillaire passe également par la couche microvasculaire profonde rejoignant ainsi le reste du flux sanguin.

À partir de la détermination de la relation spatiale de chaque capillaire, une cartographie directionnelle presque complètes a pu être établie. À partir de l'analyse quantitative des connexions, les principales voies d'écoulement ont été déduites et des modèles bi- et tridimensionnels de la direction de l'écoulement capillaire ont été construits (fig. 4).

Il existe de nombreuses similitudes entre cette anatomie et ce qui a été décrit dans

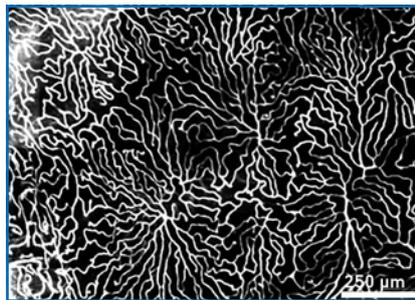


Fig. 3 : Couche microvasculaire profonde (DVP). Noter la disposition en mosaïque de capillaires convergents. Au centre de ces convergences se situe une veine collectrice.

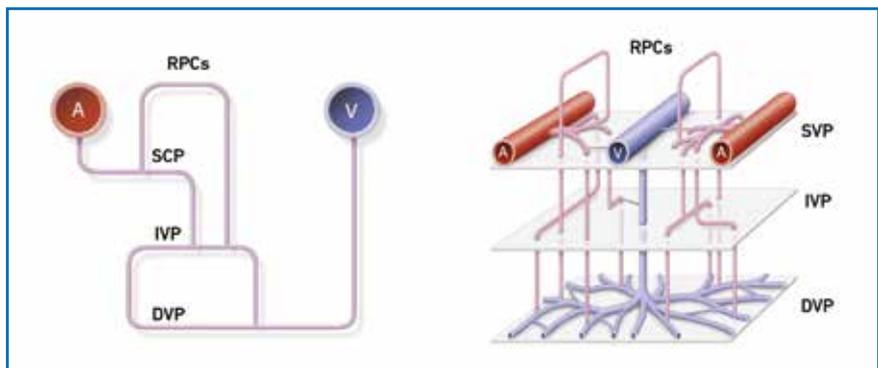


Fig. 4 : Modèles 2D et 3D de la circulation rétinienne.

POINTS FORTS

- Les capillaires rétiens ont une organisation multicouche principalement en série.
- La couche microvasculaire profonde reçoit la plus grande partie du flux sanguin rétinien.
- La disposition des capillaires pourrait rendre compte à elle seule du blanc périveinulaire (aussi appelé PAMM) survenant lors d'un bas débit rétinien.

la rétine humaine, par histologie aussi bien qu'en OCTA. Tan *et al.* [7] ont identifié 4 couches de microvaisseaux rétiens, dont la disposition est similaire à ce que nous avons trouvé. En outre, les images obtenues par OCT-A chez l'homme suggèrent un schéma similaire à celui que nous avons trouvé chez les porcs. Cependant, dans la macula, la présence de cellules ganglionnaires rétiennes multicouches et la dépression fovéolaire sont probablement des éléments distinctifs majeurs.

Malgré ces potentielles différences, ce modèle permet certaines spéculations sur la physiologie et la pathologie des microvaisseaux rétiens humains. La pression partielle d'oxygène varie de manière significative entre les couches neuronales [1,12]. La distance entre les capillaires et la consommation d'oxygène détermine la teneur relative en oxygène dans l'environnement immédiat de chaque capillaire, qui peut être conceptualisé comme un cylindre autour des capillaires (cylindre de Krogh). Dans une couche spécifique (c'est-à-dire dans une population neuronale donnée), on peut supposer que la distribution des microvaisseaux est parallèle à la teneur en oxygène locale et donc que la distance intercapillaire est fonction de la taille du cylindre de Krogh.

Considérant que la plus grande partie du flux sanguin passe du SVP au DVP, la longueur moyenne de la voie capillaire rétinienne des globules rouges peut alors

être évaluée. Cette estimation suggère que la longueur moyenne du trajet des globules rouges à travers la rétine est de l'ordre de 0,5 à 1 mm. Ce chemin plutôt long pourrait expliquer le coefficient élevé d'extraction de l'oxygène dans les vaisseaux rétiens, tout simplement parce que les globules rouges passent plus de temps dans les capillaires.

Les conséquences neuronales de l'hypoxie rétiennes peuvent être déduites du concept des cylindres de Krogh, c'est-à-dire que plus un neurone est éloigné de sa source d'oxygène, plus il risque d'être affecté par une diminution de la saturation plasmatique en oxygène.

Par conséquent, en cas de diminution du flux sanguin, l'hypoxie (et donc l'ischémie) affecte principalement l'extrémité du trajet capillaires, donc la couche plexiforme externe et la couche nucléaire interne autour des veines collectrices issues de la DVP. Le blanc périveinulaire [13,14], également appelé PAMM [15], se manifeste au cours de l'occlusion aiguë de la veine centrale de la rétine. L'organisation en série des couches rétiennes fournit une explication directe de la localisation du blanc périveinulaire. Notre modèle suggère que le blanc périveineux est initié et/ou plus sévère à l'origine des veinules collectrices (c'est-à-dire au centre des bassins versants). Cette hypothèse est vérifiable, en ce sens que les premières manifestations du blanc périveinulaires devraient être situées autour des veinules transversales.

Pour les mêmes raisons, ce modèle peut également expliquer pourquoi la NFL est relativement protégée contre l'ischémie subaiguë globale telle que celle observée lors de l'occlusion de l'artère carotide. Enfin, cette disposition sérielle avec une DVP largement anastomotique explique pourquoi les collatérales veineuses après OBVR se développent surtout à partir de la DVP.

BIBLIOGRAPHIE

1. LINSSENMEIER RA, ZHANG HF. Retinal oxygen: from animals to humans. *Prog Retin Eye Res*, 2017;58:115-151.
2. TICK S, ROSSANT F, GHORBEL I *et al.* Foveal shape and structure in a normal population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:5105-5110.
3. SNODDERLY DM, WEINHAUS RS, CHOI JC. Neural-vascular relationships in central retina of macaque monkeys (*macaca fascicularis*). *J Neurosci*, 1992;12:1169-1193.
4. HENKIND P. Radial peripapillary capillaries of the retina, I: anatomy: human and comparative. *Br J Ophthalmol*, 1967;51:115-123.
5. PAQUES M, TADAYONI R, SERCOMBE R *et al.* Structural and hemodynamic analysis of the mouse retinal microcirculation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44:4960-4967.
6. GENEVOIS O, PAQUES M, SIMONUTTI M *et al.* Microvascular remodeling after occlusion-recanalization of a branch retinal vein in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004;45:594-600.
7. TAN PE, YU PK, BALARATNASINGAM C *et al.* Quantitative confocal imaging of the retinal microvasculature in the human retina. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:5728-579.
8. YU PK, BALARATNASINGAM C, CRINGLE SJ *et al.* Microstructure and network organization of the microvasculature in the human macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:6735-6743.

Espoirs et désespoirs des patients : des médicaments confirmés ou éliminés récemment en phase 3

RÉSUMÉ : L'année passée a été riche en promesses. Nous espérons pouvoir annoncer à nos patients l'arrivée imminente de nouveaux traitements qui permettraient de compléter l'arsenal thérapeutique de la DMLA, à côté des anti-VEGF. On sait en effet que le pronostic à long terme des formes avancées de DMLA est étroitement lié à la progression de l'atrophie et/ou à l'apparition d'une fibrose. Et, puisque jusque-là nous ne disposons d'aucune thérapeutique réellement efficace pour traiter ces modalités évolutives, c'est peu dire que nous attendions beaucoup des études de phase 3 dans ce domaine. L'objectif de cet article est de faire le point sur les récentes études de phase 3, en particulier les résultats du lampalizumab dans l'atrophie, du pegpleranib dans la fibrose et du brolucizumab dans les néovaisseaux.

→ **F. FAJNKUCHEN**
Centre d'Imagerie et Laser, PARIS,
Hôpital Avicenne, Bobigny, Paris XIII.

En janvier 2018, la revue *Genetic Engineering and Biotechnology News* a dressé le bilan de l'année passée concernant l'actualité des traitements toutes spécialités confondues. Elle a rédigé pour cela un article au titre non dénué d'humour "*Unlucky 13: Top clinical failures of 2017*": "les 13 malchanceux: le top des échecs cliniques de 2017". Figurent dans ce triste palmarès deux molécules d'ophtalmologie dont, le pegpleranib, molécule anti-fibrose sur laquelle la communauté ophtalmologique portait de nombreux espoirs [1]. Malheureusement, au cours des mois passés, les études de phase 3 dans le domaine de la rétine médicale ont apporté plus de déceptions que d'espoirs. Le but de cet article est de faire le point sur les résultats des études récentes de phase 3, afin de souligner que, même si les échecs ont été nombreux, ces der-

niers temps, les mois à venir sont riches en projets thérapeutiques qui, on l'espère, ne seront pas source de déception.

■ Le lampalizumab et l'atrophie

Le 8 septembre 2017, un communiqué de presse annonce l'échec de l'étude SPECTRI, étude de phase 3 évaluant l'intérêt du lampalizumab pour ralentir la progression de l'atrophie associée à la DMLA. Les résultats de l'étude CROMA, étude jumelle, confirmeront en novembre l'échec de la molécule dans cette indication.

1. Mécanisme d'action

La voie du complément est la cible sur laquelle agit le lampalizumab.

La voie alternative du complément est impliquée dans le développement de l'atrophie. La mise en évidence de facteurs génétiques de susceptibilité impli-

quant la voie du complément, révélait l'importance de cette voie. Le complément facteur D (CFD) est l'élément limitant de la voie alterne du complément. Le lampalizumab est un fragment d'anticorps qui inhibe ce CFD.

2. Étude de phase 2: l'étude MAHALO

Cette étude a montré que l'administration mensuelle de lampalizumab permettait de réduire de 20 % la progression de l'atrophie à 18 mois [2].

3. Études de phase 3

SPECTRI et CHROMA sont deux études de phase 3 au design identique, comparant le lampalizumab administré toutes les 4 ou 6 semaines *versus sham injection* [3].

Les études ont inclus plus de 1 800 patients, présentant une atrophie géographique liée à une DMLA. L'objectif principal était de déterminer

s'il existait une modification sous traitement de l'évolution de l'atrophie évaluée en auto-fluorescence à la 48^e semaine.

Dans l'étude SPECTRI, 975 patients ont été inclus (âge moyen : 78 ans), répartis en 3 groupes : lampalizumab toutes les 4 semaines, lampalizumab toutes les 6 semaines, et groupe contrôle. Ils présentent une DMLA atrophique bilatérale sans complication néovasculaire. À baseline, la surface de l'atrophie est de 7,5 mm² dans le groupe contrôle, de 8,4 mm² dans le groupe lampalizumab toutes les 4 semaines, et de 8,5 mm² dans le groupe lampalizumab toutes les 6 semaines.

Au terme du suivi (**tableau I**), la variation moyenne de l'atrophie est de 2,089 mm² avec le lampalizumab toutes les 4 semaines, 2,019 mm² avec le lampalizumab toutes les 6 semaines, et 1,932 mm² avec des *sham injections*. Sans différence significative entre les groupes. Le statut vis-à-vis de l'allèle de susceptibilité CFI, ne modifie pas la réponse au traitement : pour les patients CFI+, il n'y a pas de différences entre les groupes.

La tolérance de la molécule est bonne, comparable à ce qui est observé avec d'autres types de traitements injectables. Le taux de conversion vers la forme néovasculaire est faible, conforme aux données connues dans la littérature sur le pourcentage de néovascularisation des formes atrophiques. Les résultats de l'étude CROMA, présentés quelques semaines plus tard, confirmeront l'échec de la molécule.

Au-delà de l'échec de la molécule, il convient de retenir de ces études, qu'il s'agit des plus grosses cohortes évaluant l'atrophie géographique à ce

jour. L'analyse en profondeur des données issues de ces études faciliteront la conception des futures études évaluant l'atrophie.

4. Les perspectives thérapeutiques dans l'atrophie

Différentes molécules sont en cours d'évaluation dans ce domaine [4] :

– l'APL-2 cible également la voie du complément, et est un inhibiteur du C3. Les résultats récemment présentés de la phase 2 ont montré une réduction de la progression de 29 % de l'atrophie par rapport à un groupe contrôle non traité ;
– d'autres études sont en cours, évaluant en phase 2 la brimonidine et les tétracyclines.

■ Le pegpleranib et la fibrose

1. Mécanisme d'action

In vitro, il a été montré que le *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) joue un rôle important dans l'angiogénèse en favorisant la prolifération et la migration des cellules endothéliales et en augmentant le recrutement des péricytes.

Le pegpleranib est un aptamère qui se lie de façon sélective à certaines isoformes du PDGF, interrompant l'interaction du PDGF avec son récepteur tyrosine kinase. Ces récepteurs sont notamment présents à la surface des péricytes qui stabilisent les vaisseaux nouvellement formés.

Quand le signal du PDGF est interrompu, des études précliniques avaient montré que les cellules endothéliales sont dépouillées de leurs péricytes. Les néovaisseaux sont alors plus sensibles à

l'action des anti-VEGF et sont plus aptes à régresser. Par ailleurs, des études avec marquage immunologique avait suggéré que le PDGF jouait un rôle important dans les étapes initiales de formation des NVC. Moduler l'action du PDGF aurait donc un impact sur l'angiogénèse [5].

Le PDGF aurait de plus un rôle dans la fibrose. Le PDGF intervient dans le chimiotactisme vis-à-vis des péricytes, des cellules de l'épithélium pigmentaire et des cellules gliales qui sont des constituants de la réponse fibreuse qui accompagne les NVC. Dans d'autres organes, on sait que les péricytes sont des vecteurs de fibrose, au niveau du rein et du foie par exemple, en favorisant la formation de myofibroblastes. Le PDGF est aussi directement impliqué dans la fibrose cutané et pulmonaire et des traitements anti PDGF sont prescrits dans ces indications.

Il a ainsi paru pertinent de tester une association anti-VEGF/anti-PDGF. Cette association pourrait potentialiser la régression des néovaisseaux choroïdiens (NVC) : les anti PDGF retirent les péricytes des NVC, augmentant ainsi la sensibilité du complexe néovasculaire aux anti-VEGF.

De plus, l'anti-PDGF pourrait inhiber les composants non néovasculaires (myofibroblastes, cellules inflammatoires, cellules gliales) et ainsi limiter la quantité de tissus fibrovasculaires et fibreux dans les yeux atteints de DMLA exsudative.

2. Étude de phase 2 avec le pegpleranib

Cette molécule, testée dans les conditions d'une étude de phase 2, avait montré des résultats très prometteurs [5]. Puisque l'association pegpleranib-ranibizumab autorisait un bénéfice visuel supérieur de 62 % par rapport à la monothérapie ranibizumab. L'association des deux voies d'action sur le VEGF et sur le PDGF aurait, comme on l'a décrit plus haut, différentes actions bénéfiques sur l'évolution structurelle du néovaisseau :

Lampalizumab toutes les 4 semaines	Lampalizumab toutes les 6 semaines	Groupe sham
2,089 mm ²	2,019 mm ²	1,932 mm ²

Tableau I : Évolution de la surface d'atrophie à la 48^e semaine.

POINTS FORTS

- Le larpalizumab dans l'atrophie n'a pas montré d'efficacité dans deux études de phase 3 (SPECTRI et CROMA). La molécule ne ralentit pas la progression de l'atrophie
- Le pegpleranib n'a pas montré d'efficacité dans le cadre d'études de phase 3. L'association pegpleranib-anti-VEGF ne fait pas mieux que la monothérapie par anti-VEGF.
- Dans les formes néovasculaires, le brolucizumab a atteint le critère principal de l'étude de phase 3 l'évaluant, en démontrant sa non-infériorité par rapport à l'aflibercept.
- Le brolucizumab pourrait de plus avoir un intérêt en ayant une durabilité prolongée et un effet asséchant marqué.

favorisant la régression du complexe néovasculaire, et la diminution de la réaction fibreuse.

3. Étude de phase 3

On attendait donc énormément des résultats de la phase 3 : être plus efficace sur la composante néovasculaire et réduire la réponse fibreuse ; la fibrose étant un enjeu majeur du pronostic fonctionnel sur le long terme de la prise en charge de la DMLA. La déception a été à la hauteur de l'attente. En effet, l'étude de phase 3 a échoué à montrer un bénéfice de la combinaison *versus* la monothérapie [6].

À la suite des études préliminaires, la molécule a été évaluée dans le cadre d'études de phase 3. Les études OPH 1002 et 1003 ont comparé l'association ranibizumab-pegpleranib *versus* une monothérapie ranibizumab. Un total de 1 248 patients a été inclus dans les deux études (621 patients dans OPH1002 et 627 patients dans OPH1003). Les

résultats décevants ont été présentés en décembre 2016. À 12 mois, les patients dans le groupe traitement combiné ont un gain d'AV de 10.74 dans l'étude OPH1002 et 9.91 lettres dans l'étude OPH1003 *versus* +9.82 lettres de gain dans le groupe ranibizumab seul de l'étude OPH1002 et +10.36 lettres dans l'étude OPH1003 (**tableau II**).

De plus, il n'a été constaté aucun bénéfice dans les critères secondaires :

- pas de supériorité en termes de gain supérieur à 20 lettres (pourcentage compris entre 20 et 25 % dans les différents groupes) ;
- pas de différence du pourcentage de baisse de plus de 4 lettres (voisine de 10-12 % dans les différents groupes) ;
- pas de différence dans le pourcentage d'acuité visuelle finale supérieure à 20/25 entre les différents groupes.

En août 2017, les études associant pegpleranib et bevacizumab, ainsi que pegpleranib et aflibercept ont confirmé cet échec.

Étude OPH 1002		Étude OPH 1003	
Groupe combiné Pegpleranib ranibizumab	Monothérapie Ranibizumab	Groupe combiné Pegpleranib ranibizumab	Monothérapie Ranibizumab
10,74	9,82	9,91	10,36

Tableau II : Gain d'acuité visuelle dans les études OPH 1002 et 1003.

Le brolucizumab dans la DMLA exsudative

1. Le principe

Conçu spécifiquement pour l'œil, le RTH258 ou brolucizumab, est un fragment d'anticorps humanisé mono-chaîne. C'est une molécule de plus petite taille que les autres anti-VEGF (26 kDa), qui inhibe avec une forte affinité toutes les isoformes du VEGF-A. Les bénéfices potentiels d'une petite molécule sont une meilleure pénétration tissulaire et une clairance rapide au sein de la circulation systémique.

2. Les études préalables

Les résultats de l'étude de phase II avec le brolucizumab ont été publiés en 2017 [7]. Près de 90 patients ayant une DMLA exsudative ont été suivis pendant environ un an. La moitié des patients a reçu du brolucizumab, l'autre moitié de l'aflibercept. Les patients ont bénéficié de 3 injections initiales, suivi d'un régime de retraitement toutes les 8 semaines. Dans le groupe brolucizumab, un espacement des injections toutes les 12 semaines était réalisé à partir de la 40^e semaine. Le brolucizumab s'est révélé être non-inférieur à l'aflibercept. Un gain d'acuité visuelle identique est constaté dans les deux groupes (+6 lettres environ) ; avec une durabilité fonctionnelle constatée dans le groupe brolucizumab. De plus, on constate que les patients traités par brolucizumab ont : un assèchement du liquide intra et sous-rétinien plus marqué, des réductions plus stables de l'épaisseur rétinienne centrale et ont moins recours aux injections non programmées.

3. Les études de phase 3

Le RTH258 a été évalué dans le cadre de deux études de phase III, les études HAWK et HARRIER.

L'objectif principal de ces études étaient de démontrer la non infériorité de la molécule *versus* aflibercept au terme de

48 semaines de suivi. Cet objectif a été atteint. En tout, plus de 1800 patients inclus dans 400 centres dans le monde entier ont constitué l'effectif de ces études. Le profil de tolérance de cette molécule a été bon sur le plan local et systémique comparable à celui de l'aflibercept.

L'espoir avec cette molécule est notamment de diminuer la charge en injections en autorisant un espacement toutes les 12 semaines.

De plus, la molécule semble avoir un effet asséchant marqué puisque à la fois à la 16^e et la 48^e semaine, l'ERC est plus faible dans le groupe brolocizumab, avec moins de liquide intra- et sous-rétinien résiduel dans le groupe brolocizumab que dans le groupe aflibercept à 48 semaines. En ce qui concerne la durabilité, 57 % et 52 % des patients de chacune de ces deux études ont été maintenus de façon exclusive dans un régime de traitement toutes les 12 semaines au terme de la phase initiale.

4. Les perspectives thérapeutiques dans la DMLA exsudative

Récemment, l'étude de phase 3 avec la squalamine a échoué. Le 5 janvier 2018, les résultats de cette étude ont été présentés, et ont montré que l'association

squalamine topique et ranibizumab ne faisait pas mieux que la monothérapie par ranibizumab (respectivement gain de +8,33 lettres en traitement combiné versus +10,58 lettres en monothérapie) [9].

Parmi les autres molécules, l'abicipar pegol a été l'objet d'une étude de phase 3, dont on attend les résultats. La voie des agents anti-angiopoïétine est également en cours d'évaluation [4]. Le laboratoire Roche a mis en place deux études de phase 2 (les études AVENUE et STAIRWAY) dont les résultats sont attendus pour le second semestre 2018.

BIBLIOGRAPHIE

1. <https://www.genengnews.com/the-lists/unlucky-13-top-clinical-trial-failures-of-2017/77901028>
2. YASSPAN BL, WILLIAMS DF, HOLZ FG *et al.* MAHALO Study Investigators. Targeting factor D of the alternative complement pathway reduces geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration. *Sci Transl Med*, 2017;9.
3. <https://www.medscape.com/viewarticle/888508>
4. BAHADORANI S, SINGER M. Recent advances in the management and understanding of macular degeneration. *F1000Res*, 2017;6:519.
5. JAFFE GJ, CIULLA TA, CIARDELLA AP *et al.* Dual Antagonism of PDGF and VEGF in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Phase IIb, Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology*, 2017;124:224-234.
6. <https://www.businesswire.com/news/home/20170814005286/en/Ophthotech-Announces-Results-Phase-3-Trial-Pegpleranib%2%AE>
7. DUGEL PU, JAFFE GJ, SALLSTIG P *et al.* Brolocizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology*, 2017;124:1296-1304.
8. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-rth258-brolocizumab-demonstrates-robust-visual-gains-namd-patients>
9. <https://www.ohrpharmaceutical.com/product-portfolio/squalamine>



F. FAJNKUCHEN
Centre d'Imagerie et Laser,
PARIS,
Hôpital Avicenne, Bobigny,
Paris XIII.

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

Corps flottants : options et attitudes actuelles

RÉSUMÉ : Les corps flottants sont un symptôme fréquent en consultation ophtalmologique. L'importance de ce signe fonctionnel banal ne doit pas être négligée par l'ophtalmologiste, car les corps flottants peuvent être très invalidants. En faire le diagnostic sans passer à côté de maladie potentiellement grave est important.

Récemment, la vitréolyse par laser YAG a été remise au goût du jour avec le développement d'un laser permettant une illumination coaxiale de la rétine et un traitement avec un bon profil de sécurité. La prise en charge dépendra de la gêne occasionnée, allant de l'observation à la vitrectomie. Le patient devra être prévenu des risques associés à chaque modalité de traitement.

→ J. CONRATH, F. DEVIN, C. MOREL,
B. MORIN
Centre d'Ophtalmologie Monticelli – Paradis,
MARSEILLE.

Les corps flottants sont un symptôme protéiforme, ayant pour origine la projection de l'ombre d'une ou plusieurs opacités du corps vitré sur la rétine. Plus le corps flottant est proche de la rétine, plus il est gros, plus il pourra être gênant en théorie. La gêne visuelle induite étant subjective, il est difficile de prévoir *a priori* quel patient sera gêné et quel patient ne se plaindra de rien. Une étude de Wagle *et al.* [1] publiée en 2011 compare ce que l'on appelle les "*utility values*" de la gêne occasionnée par les corps flottants dans une population asiatique majoritairement myope. Le modèle pose la question "combien d'années de vie restante serez-vous prêts à échanger pour faire disparaître les symptômes"? Le résultat peut étonner puisqu'il est de 1,1 années pour 10 années restantes, soit un risque de décès de 11 %. Ce taux est similaire à ce que l'on rencontre dans des pathologies autrement plus graves comme le cancer du côlon, l'infection au VIH et l'AVC léger. À partir de ce constat, il semble licite de chercher à proposer

une solution, si elle existe, à ces patients. Il faut bien sûr que cette solution comporte un profil de risque acceptable.

Longtemps décriée par la communauté ophtalmologique en générale, et par les rétinoles en particulier, l'utilisation du laser YAG pour traiter les corps flottants vitréens ne date pas d'hier. Little et Jack ont publié une série en 1986 de 59 yeux [2], dont 25 traités pour opacité vitréenne. Le constat était peu favorable : 18 yeux améliorés, 1 aggravé et 4 inchangés. Les complications étaient nombreuses, à savoir 5 cataractes, 1 trou rétinien, 1 décollement de rétine et 4 hémorragies rétinienne. Tsai *et al.* publient en 1993 une série de 15 patients traités par laser YAG [3] avec un haut taux de satisfaction et insistent sur la qualité de la mise au point avant de tirer afin d'éviter tout traumatisme rétinien.

Quelques années plus tard, Vandorselaer de l'équipe de Marie-Josée Tassignon à Anvers publie une série de 10 yeux de 9 patients [4] chez qui ils ont sectionné des brides de corps flottants "bien suspendus" permettant d'éclaircir l'axe visuel avec de bons résultats dans 86 % des cas

(seulement 16 % de bons résultats si les corps flottants étaient "mal suspendus").

Toutes ces publications rapportent des cas, sans standardisation de traitement ni randomisation des patients dans un groupe Sham. Cela a été fait récemment par Chirag Shah [5] de Boston qui relate une série de patients ayant présenté un anneau de Weiss symptomatique, soit traités par vitréolyse au laser YAG soit subissant un traitement factice avec le niveau de puissance du laser au minimum et en utilisant un verre filtrant le faisceau laser YAG. Les résultats montrent dans cette série exploratoire de 52 yeux chez 52 patients (36 traités et 16 contrôles) une amélioration statistiquement significative de la symptomatologie (54 % vs 9 %, $p < 0,001$). De même, l'évaluation par l'échelle NEI-VFQ 25 montre des améliorations significativement plus importantes dans les patients traités. Aucune différence dans les acuités pré- et post-traitement ainsi que dans la survenue de complications n'est notée entre les deux groupes.

Les complications décrites comprennent donc les impacts cristalliniens et réti-

niens [6]. Une autre complication à considérer avant de proposer un traitement est l'hypertonie oculaire : Cowan *et al.* rapportent [7] en 2015 3 cas chez des patients sans doute surtraités, avec recours à une chirurgie filtrante dans 2 cas. Il semble prudent de récuser des patients glaucomateux ou hypertones mal équilibrés.

Nous voyons donc que la vitréolyse par laser YAG commence à faire un chemin discret mais certain dans les possibilités thérapeutiques que l'on peut désormais proposer.

La vitrectomie pour traiter les corps flottants a été rapporté pour la première fois en 2000 par Schiff *et al.* [8] avec une amélioration de la qualité de vie dans tous les cas de 6 yeux (tous aphaques ou pseudophaques) chez 5 patients sans complication notable rapportée. Mossa est le premier à décrire la "floatectomy" par voie antérieure [9] ("deep anterior vitrectomy") combinée à la phacoémulsification, dans 10 yeux chez 6 patients. Il est à noter un cas d'œdème maculaire cystoïde bilatéral – syndrome d'Irvine Gass – chez un des patients, les autres ayant une acuité à 10/10°.

Une grande série européenne de De Nie *et al.* en 2013 sur 110 yeux [10] rapporte un fort taux de complications chez des patients opérés pour corps flottants en 20 ou 23G : jusqu'à 10,9 % de DR, 5,5 % d'œdème maculaire, 3,6 de membrane épimaculaire, un cas de trou maculaire et un cas de glaucome opéré. Plus récemment, Sebag [11] et Mason [12] rapportent dans des séries indépendantes de 60 et 168 yeux respectivement dans le même numéro de *Retina* en 2014 des profils de sécurité acceptables, ne déplorant ni l'un ni l'autre de DR. La survenue d'une cataracte est plus un effet secondaire qu'une complication, survenant quand même dans près d'un quart des cas d'yeux phaqes dans les deux séries. La survenue moindre de DR est sans doute liée à la technique de la "floatectomy" : ils préconisent une vitrectomie "a minima" ne cherchant qu'à enlever les corps flottants et ne cherchant pas à induire le DPV,

incriminé par ailleurs dans la survenue de déchirures dans d'autres séries [13]. Pour essayer de réduire la survenue de la cataracte, là aussi, il ne faut pas chercher à enlever le coussin de vitré antérieur rétrocrystallinien. Ces deux séries avaient fait l'objet d'un éditorial incisif [14] dans le même numéro de la part de Henry, Smiddy et Flynn du Bascom Palmer.

En dehors des risques inhérents à toute vitrectomie de cataracte et de DR, il faut aussi signaler bien sûr l'endophtalmie, dont un cas pour vitrectomie pour corps flottants a été rapporté en 2015 dans *Clinical Ophthalmology* par Henry [15].

Personnellement, j'ai acquis une expérience dans la vitréolyse par laser YAG depuis bientôt trois ans. J'utilise le laser Ultra Q Reflex commercialisé par la société Ellex. J'ai réussi à affiner mes indications, ayant la chance d'avoir une formation chirurgicale, et connaissant maintenant mes limites dans les traitements des corps flottants par laser. Il faut évaluer le degré de gêne du patient avant d'envisager soit abstention, soit laser, soit chirurgie. Sans aller jusqu'au questionnaire du NEL, il faut demander le retentissement dans les activités de lecture, écran d'ordinateur et conduite automobile ("un peu", "moyen" ou "beaucoup"). Si le patient n'est pas beaucoup gêné, l'abstention est de mise. Parfois, le patient présentera moins de gêne lors de la dilatation pupillaire, la lumière projetée sur la rétine étant moins collimatée et l'ombre du corps flottant plus diffus : dans ce cas, le port de verres filtrants induisant une légère mydriase peut atténuer les symptômes.

Une règle à respecter est de ne pas se précipiter, quelle que soit la solution proposée. Si un patient présente un DPV aigu, je ne le traite pas avant 6 mois, afin de ne pas se faire incriminer dans la survenue d'une déchirure ou d'un décollement.

Vient ensuite une évaluation visuelle complète avec MAVC, cotation du cristallin, PIO et FO. La recherche de signes

d'uvéite ou d'autres anomalies type vascularite rétinienne doit être faite soigneusement. De même, un examen soigneux de la périphérie rétinienne à la recherche de déchirures est obligatoire. Je réalise une imagerie avec souvent un OCT maculaire, et toujours des rétino-photographies type grand champ (couleur et en autofluorescence, **fig. 1 à 3**) et souvent un film vidéo qui montre le corps flottant qui bouge. Cette imagerie est à la fois pédagogique permettant au patient de comprendre son symptôme, et médical pour documenter le corps flottant et l'état de la rétine (membrane épimaculaire par exemple) avant traitement.

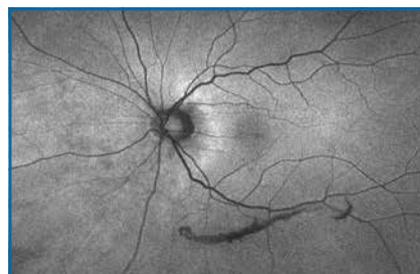


Fig. 1 : Cliché en autofluorescence (FAF) montrant un volumineux corps flottant avant traitement par vitréolyse au laser YAG.

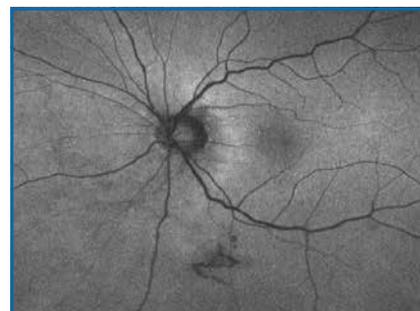


Fig. 2 : FAF après une séance de vitréolyse au laser YAG. On voit la réduction de la taille du corps flottant.

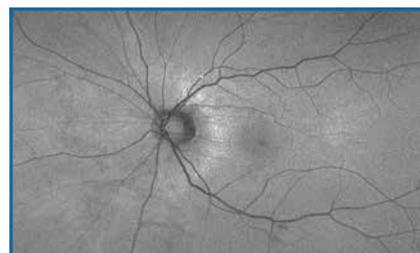


Fig. 3 : FAF après deux séances. Quelques reliquats du corps flottant sont visibles.

POINTS FORTS

- Les corps flottants peuvent être très invalidants.
- Des solutions thérapeutiques sont possibles selon le type de corps flottant : vitréolyse par laser YAG et vitrectomie.
- On ne doit jamais se hâter avant de proposer un traitement.
- Une explication claire des bénéfices et des risques de chaque traitement doit être faite auprès du patient, avec obtention de son consentement éclairé.

Le corps flottant idéal pour vitréolyse par laser YAG est l'anneau de Weiss. D'autres corps flottants plus grands peuvent être traités, parfois déplacés en sectionnant des brides qui les suspendent, avec la technique de Vandorselaer. Le CF ne doit pas être trop proche de la rétine ni du cristallin : cela est facile à vérifier avec le laser Ellex qui permet un éclairage coaxial avec les faisceaux de traitement et de visée. On se met au point sur la rétine et on recule sur le corps flottant : si la rétine est toujours au point, il ne faut pas traiter. De même, pour le cristallin, se mettant en éclairage "off axis" en fente fine pour vérifier la capsule postérieure. Ces techniques m'ont été enseignées par Karl Brasse et Paul Singh qui en ont une très grande expérience. Il vaut mieux commencer ses premiers cas chez des pseudophaques afin d'ôter tout risque de cataracte traumatique. J'utilise volontiers le verre de contact *mid-vitreous* de Singh de chez Volk. Je prescris un traitement hypotonisant et AINS topique pour 7 jours et préviens le patient des signes fonctionnels qui doivent faire consulter en urgence. J'ai développé moi-même une fiche d'information à faire signer avant la procédure.

Si un CF est d'emblée trop grand et/ou diffus pour envisager un traitement par laser, je remets une fiche d'information concernant la vitrectomie au patient, en ayant expliqué les avantages et inconvénients oralement. Je ne programmerai pas le patient avant un délai de réflexion de plusieurs mois, le revoyant à nouveau en consultation pour discuter du rapport

bénéfice/risque de la chirurgie et obtenir le consentement signé du patient. Je pratique volontiers une vitrectomie en 27G pour ces indications, en ne cherchant pas à enlever plus que les CF eux-mêmes, et en vérifiant soigneusement la périphérie rétinienne en fin d'intervention.

Nous voyons que les corps flottants peuvent être très gênants pour les patients, et ce symptôme ne doit pas être balayé par l'ophtalmologiste en disant qu'il n'y a rien à faire. Trois options sont possibles en 2018 : l'abstention, la vitréolyse par laser YAG et la vitrectomie. Les deux traitements ont des indications différentes et de profils de sécurité différents aussi. Quelle que soit l'option thérapeutique proposée au patient, une explication claire des bénéfices et des risques doit être faite et on ne doit jamais se hâter à faire quoi que ce soit.

BIBLIOGRAPHIE

1. WAGLE AM, LIM W-Y, YAP A *et al.* Utility values associated with vitreous floaters. *Am J Ophthalmol*, 2011;52:60-65.
2. LITTLE HL, JACK RL. Q-switched neodymium: YAG laser surgery of the vitreous. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1986;24:240-246.
3. TSAI WF, CHEN YC, SU CY. Treatment of vitreous floaters with neodymium YAG laser. *Br J Ophthalmol*, 1993;77:485-488.
4. VANDORSELAER T, VAN DE VELDE F, TASSIGNON M J. Eligibility criteria for Nd-YAG laser treatment of highly symptomatic vitreous floaters. *Bull Soc Belge Ophthalmol*, 2017;15-19.
5. SHAH C P & HEIER J S. YAG Laser Vitreolysis vs Sham YAG Vitreolysis for Symptomatic Vitreous Floaters: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:918-923.
6. BAILLIF S, PAOLI V, FRANCHESCHETTI C *et al.* Retinal injury following ND-Yag laser treatment of symptomatic vitreous floaters. *J Fr Ophthalmol*, 2011;34:589-591.
7. COWAN LA, KHINE KT, CHOPRA V *et al.* Refractory open-angle glaucoma after neodymium-yttrium-aluminum-garnet laser lysis of vitreous floaters. *Am J Ophthalmol*, 2015;159:138-143.
8. SCHIFF WM, CHANG S, MANDAVA N *et al.* Pars plana vitrectomy for persistent, visually significant vitreous opacities. *Retina*, 2000;20:591-596.
9. MOSSA F, DELANEY YM, ROSEN B *et al.* Floaterectomy: combined phacoemulsification and deep anterior vitrectomy. *J Cataract Refract Surg*, 2002;28:589-592.
10. DE NIE KF, CRAMA N, TILANUS MAD *et al.* Pars plana vitrectomy for disturbing primary vitreous floaters: clinical outcome and patient satisfaction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013; 251:1373-1382.
11. SEBAG J, YEE KMP, WA CA *et al.* Vitrectomy for floaters: prospective efficacy analyses and retrospective safety profile. *Retina*, 2014;34:1062-1068.
12. MASON JO *et al.* Safety, efficacy, and quality of life following sutureless vitrectomy for symptomatic vitreous floaters. *Retina*, 2014;34:1055-1061.
13. CHUNG SE, KIM K-H, KANG SW. Retinal breaks associated with the induction of posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol*, 2009;147:1012-1016.
14. HENRY CR, SMIDDY WE, FLYNN HWJ. Pars plana vitrectomy for vitreous floaters: is there such a thing as a minimally invasive vitreoretinal surgery? *Retina Philadelphia Pa*, 2014;34:1043-1045.
15. HENRY CR, SCHWARTZ SG, FLYNN H. Endophthalmitis following pars plana vitrectomy for vitreous floaters. *Clin Ophthalmol*, 2014;8:1649-1653.



J. CONRATH, F. DEVIN, C. MOREL, B. MORIN
Centre d'Ophtalmologie
Monticelli – Paradis,
MARSEILLE.

Le docteur John Conrath a déclaré exercer des fonctions de consultant et recevoir des émoluments pour des communications pour les laboratoires Ellex.

Membranes épimaculaires : quel bilan préopératoire, quelles conditions de chirurgie et quel suivi postopératoire en 2018 ?

RÉSUMÉ : En quelques dizaines d'années, la prise en charge des membranes épimaculaires s'est beaucoup transformée, à la fois d'un point de vue paraclinique avec l'excellente définition des clichés OCT mais également d'un point de vue chirurgical avec la vitrectomie transconjonctivale et les colorants. La chirurgie est ainsi plus rapide, moins invasive, plus sûre et les suites opératoires simplifiées. Il s'agit toutefois d'une chirurgie fonctionnelle pour laquelle il est nécessaire de garder à l'esprit que l'indication se base sur l'acuité visuelle et la gêne du patient.

→ **J. PEROL**
Polyclinique de l'Atlantique,
SAINT-HERBLAIN.

Les progrès de l'imagerie en OCT permettent une excellente visualisation des pathologies de l'interface vitréomaculaire, avec probablement pour conséquence une augmentation des indications chirurgicales durant ces quinze dernières années. L'avènement de la vitrectomie transconjonctivale et l'utilisation de colorants ont beaucoup simplifié et sécurisé cette chirurgie, devenue rapide, ambulatoire et mini-invasive. Sans entrer dans les détails chirurgicaux, nous aborderons la prise en charge actuelle des membranes épimaculaires, de la consultation préopératoire au suivi postopératoire en passant par l'environnement périopératoire.

■ Bilan préopératoire

Aucun examen complémentaire n'est réellement indispensable au diagnos-

tic des membranes épimaculaires car il repose sur l'examen du fond d'œil et l'indication opératoire sur l'acuité visuelle et la gêne fonctionnelle du patient. Toutefois, les rétinothots du fond d'œil et l'OCT maculaire apporteront des informations importantes et serviront d'examen de référence pour le suivi. Les anomalies vues au fond d'œil permettront, avant la chirurgie,

d'évaluer le degré de constriction de la membrane dont les principaux signes sont les déformations vasculaires, la présence de troubles du transport axoplasmique ou bien l'étirement et l'ectopie fovéolaire encore mieux vus sur les clichés en lumière bleue (*fig. 1*).

Les clichés OCT précisent le statut vitréen, l'épaisseur maculaire centrale,

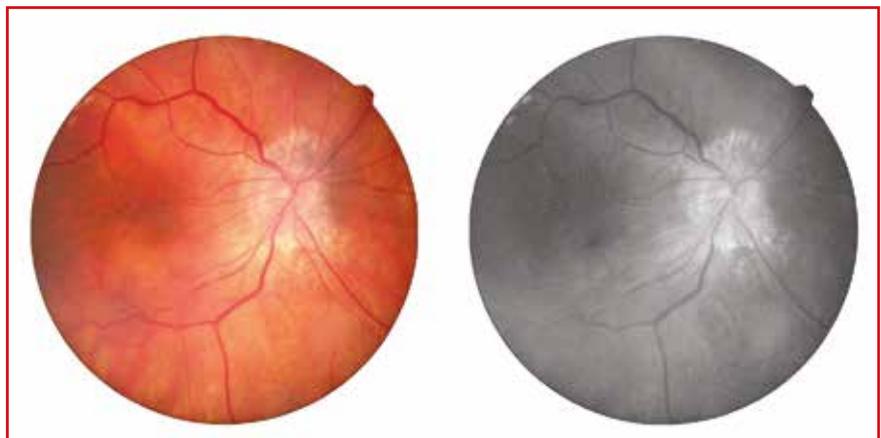


Fig. 1 : Membrane épimaculaire avec ectopie fovéolaire, bien visible sur le cliché en lumière bleue.

l'intégrité de la ligne ellipsoïde, la présence d'un décollement ou d'un matériel fovéolaire ainsi que les différents épïcètres sur l'OCT en face (**fig. 2**). L'intérêt de l'analyse de ces facteurs n'est pas simplement descriptif mais surtout pronostic. Dans une revue de littérature publiée en 2017 [1], les principaux facteurs pronostiques associés à une meilleure récupération de l'acuité visuelle comprennent : la durée des symptômes avant la chirurgie, l'absence d'anomalie fovéolaire en autofluorescence, la faible épaisseur fovéolaire avant chirurgie, l'intégrité de la couche ellipsoïde ainsi que la faible épaisseur de la rétine interne (cellules ganglionnaire et plexiforme interne). L'OCT-angiographie présente un intérêt dans le cas de certaines membranes secondaires (rétinopathies diabétiques, occlusions veineuses) afin d'évaluer le degré d'ischémie maculaire mais également dans les cas de dégénérescences maculaires associées (**fig. 3**). L'excellente visualisation des vaisseaux rétiniens apprécie probablement mieux le degré de constriction de la membrane que sur les rétinothots (**fig. 4**).

■ Conditions de chirurgie

1. Délai de chirurgie

La chirurgie d'une membrane épimaculaire ne relève pas d'une urgence et sera réalisée dans les semaines qui suivent la consultation. Le patient doit pouvoir bénéficier d'un délai de réflexion après avoir reçu une information claire sur les résultats attendus et les éventuels risques. Cependant, il existe une exception concernant les membranes secondaires à un décollement de rétine ("*macular pucker*"). Elles ont souvent une évolution rapide et la baisse de vision importante justifie souvent une chirurgie précoce.

2. Ambulatoire

En 2018, l'hospitalisation des patients pour une chirurgie de cataracte devient

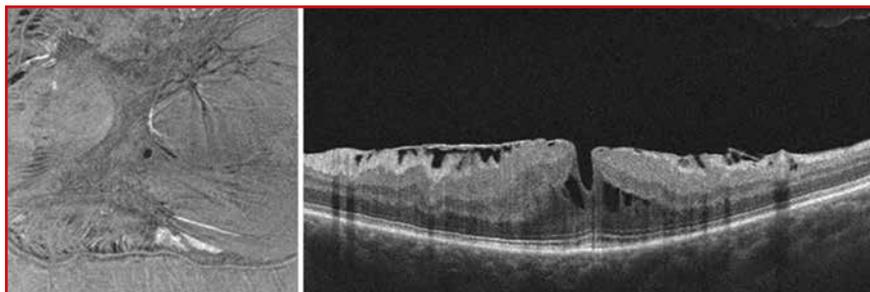


Fig. 2 : Membrane épimaculaire avec pseudo trou maculaire. Foyers de contraction bien visibles sur un cliché en face.

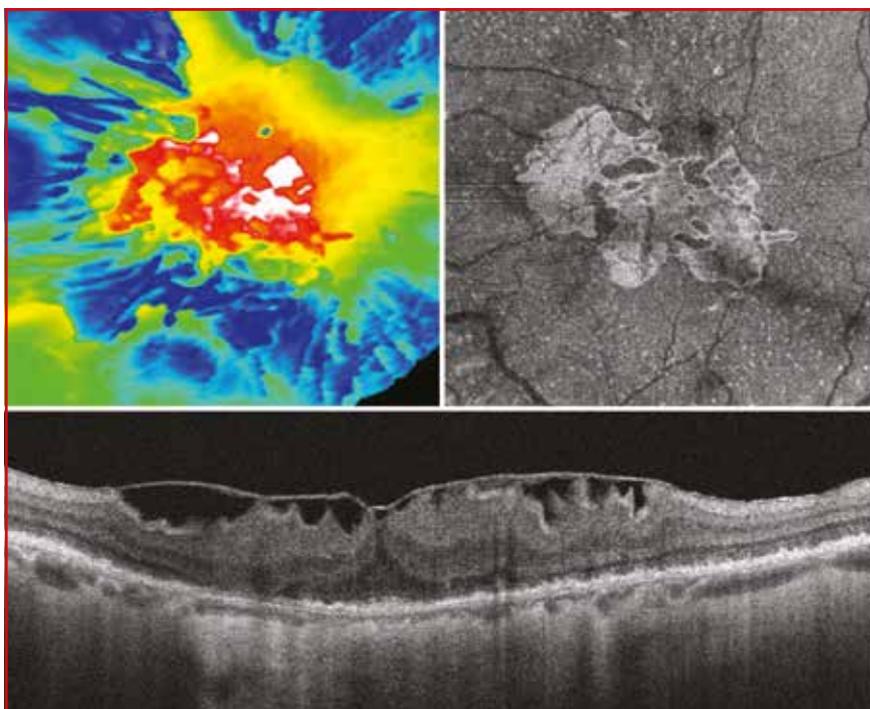


Fig. 3 : Membrane épimaculaire associée à une dégénérescence maculaire atrophique.

exceptionnelle et le taux d'ambulatoire avoisine les 100 % dans la majorité des établissements. La prise en charge en ambulatoire de la chirurgie vitréorétinienne suit une forte progression ces dernières années, en particulier celle des membranes épimaculaires. À titre d'exemple, dans notre centre, ce taux est passé de 44 % à 97 % en l'espace de 10 ans, et selon toute vraisemblance, le passage vers un mode ambulatoire court de type "*fast track*" devrait être de plus en plus fréquent dans un avenir proche. Néanmoins, certaines situations restent



Fig. 4 : Cliché d'OCT-angiographie d'une membrane épimaculaire. La contraction des vaisseaux est particulièrement bien visible.

POINTS FORTS

- Le diagnostic des membranes épimaculaires reste clinique mais l'OCT est devenu l'examen de référence incontournable.
- L'analyse des coupes OCT permet d'identifier des facteurs pronostics de récupération visuelle postopératoire.
- La chirurgie réalisée sous anesthésie locorégionale en ambulatoire est rapide et peu invasive.
- L'examen du lendemain par le chirurgien n'est pas nécessaire et sera réalisé au cours de la première semaine postopératoire.

déliçates comme la chirurgie des monophthalmes stricts mais également des patients fragiles et isolés en cas de tamponnement interne. En ce qui concerne les établissements de soins, l'assurance maladie a mis en place depuis 2011 des mesures incitatives en faveur de l'ambulatoire puisqu'il n'y a désormais plus de différence de GHS pour la majorité des chirurgies de rétine entre l'hospitalisation complète et l'ambulatoire.

3. Visite du lendemain

Peut-on se passer de la visite postopératoire du lendemain dans la chirurgie des membranes épimaculaires ? La tendance actuelle est vers une simplification des procédures comme pour la cataracte car les complications immédiates deviennent très rares. Les résultats d'une étude réalisée en 2012 dans le service de l'hôpital Lariboisière viennent confirmer cela.

Sur une période de 6 mois, l'ensemble des patients opérés de chirurgie vitréorétinienne ont été examinés le lendemain de la chirurgie avec comme critère principal la modification de la prise en charge du patient. Concernant les membranes épimaculaires, aucun patient n'a nécessité une modification de traitement ou du protocole de suivi.

Les modifications tensionnelles (hypotension ou hypertension) ont été modérées et spon-

tanément résolutive. Dans une étude anglaise portant sur 273 patients [2], sur tous types de pathologies (détachements de rétine simples et complexes, chirurgies maculaires, chirurgies combinées) opérées en 20 et 23 Gauges, seuls 3,7 % des patients ont nécessité une modification de la prise en charge dont une grande partie pour des complications de segment antérieur lors de chirurgie combinée.

Actuellement, les chirurgies se réalisent majoritairement en 25 voire 27 Gauges, les hypotonies sont très rares du fait de l'excellente étanchéité des incisions, et l'absence de tamponnement interne dans la chirurgie des membranes rends très rare les cas d'hypertonie immédiate. Il semble donc sûr et raisonnable de ne pas revoir le patient le lendemain d'une chirurgie sans incident en l'informant à J0 des symptômes postopératoires normaux et anormaux, et en prévoyant un contrôle dans la semaine effectué par le chirurgien ou le correspondant préalablement informé des situations qui nécessitent de revoir le chirurgien plus vite.

4. Anesthésie

La chirurgie se déroule sous anesthésie locorégionale (anesthésie péribulbaire ou caronculaire) dans la majorité des cas et le recours à une anesthésie générale devient de moins en moins fréquent pour des chirurgies simples et rapides.

Chirurgie vitréorétinienne et antithrombotiques

La chirurgie des membranes épimaculaires concerne une population globalement âgée, souvent polymédiquée avec des traitements antithrombotiques au long cours (anti-agrégants plaquettaires et anticoagulants). Il n'existe pas de consensus sur l'attitude préopératoire à adopter et la décision doit tenir compte du risque hémorragique lié à son maintien, du risque thrombotique en cas d'arrêt de celui-ci et de l'état général du patient. Une récente étude prospective multicentrique sous l'égide du CFSR [3] s'est attachée à recueillir le taux de complications hémorragiques après chirurgie vitréorétinienne. Parmi les 804 patients opérés, 18,4 % était traités par des antiagrégants plaquettaires et 7,8 % par des anticoagulants. Le risque de développer une complication hémorragique ne s'avère pas plus élevé chez les patients traités par antithrombotiques que chez ceux l'ayant stoppé en préopératoire ou bien ceux n'ayant aucun traitement.

■ Suivi postopératoire

1. Suivi clinique

L'examen clinique dans les suites opératoires précoces est simple et peut donc tout à fait être réalisé par l'ophtalmologiste adressant le patient. Comme nous l'avons indiqué dans le chapitre précédent, il sera au mieux réalisé dans la semaine qui suit la chirurgie. Cela peut permettre de supprimer l'examen du lendemain chez des patients parfois éloignés du centre chirurgical. Une modification pressionnelle est banale et ne requiert bien souvent aucune modification de traitement. Le taux d'endophthalmie aiguë s'avère rare et sa fréquence est estimée à 1/1 000. L'examen du fond d'œil dans les premiers jours retrouve parfois la présence de pétéchies hémorragiques secondaires au pelage de la membrane limitante interne sans conséquence péjorative pour la récupération

visuelle future. Enfin, la survenue d'un décollement de rétine reste une complication peu fréquente mais dont la fréquence, inférieure à 2 %, ne disparaît pas malgré les évolutions des techniques chirurgicales. Il est secondaire à des déhiscences postopératoires liées à la rétraction du vitré périphérique, en particulier sous les orifices de sclérotomie, et survient dans les semaines ou les premiers mois postopératoires.

2. Suivi fonctionnel

Le suivi fonctionnel des membranes épitréiniennes se base sur l'acuité visuelle (60 à 90 % des patients améliorent leur acuité visuelle de 2 lignes ou plus) et la régression des métamorphopsies, présente chez plus de 75 % des patients [4]. La récupération visuelle se fera progressivement dans les 6 mois qui suivent la chirurgie.

3. Suivi OCT

Dans les premiers jours suivant la chirurgie, des SANFL [5] (*Swelling of the Arcuate Nerve Fiber Layer*) peuvent être présents. Visibles sur les clichés en lumière bleue, ils suivent le trajet arciforme des fibres nerveuses et correspondent à un œdème de ces fibres par un arrêt temporaire du transport axoplasmique. Dans les mois qui suivent la chirurgie, l'OCT permettra d'apprécier le déplissement maculaire, la diminution de l'épaisseur centrale mais égale-

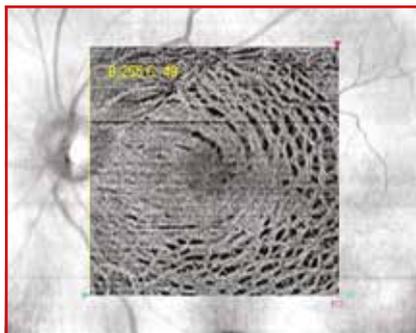


Fig. 5: Aspect de DONFL après pelage de la membrane limitante interne visible en OCT en face.

ment de surveiller l'absence d'œdème maculaire ou une éventuelle récurrence de la membrane. Après pelage de la membrane limitante interne, on peut observer de façon tardive l'apparition de DONFL [6] (*Dissociated Optic Nerve Fiber Layer*), en particulier sur l'OCT en face, qui ne semblent pas associés à une moins bonne récupération visuelle (fig. 5).

BIBLIOGRAPHIE

1. MIGUEL AL, LEGRIS A. Prognostic factors of epiretinal membrane: a systematic review. *J Fr Ophthalmol*, 2017;40:61-79.
2. ALEXANDER P, MICHAELS L, NEWSOM R. Is day-1 postoperative review necessary after pars plana vitrectomy ? *Eye*, 2015;29:1489-1494.
3. MEILLON C, GABRIELLE PH, LUU M *et al*. Antiplatelet and anticoagulant agents in vitreoretinal surgery : a prospective multicenter study involving

804 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018;256:461-467.

4. GAUDRIC A, COHEN D. Surgery of idiopathic epimacular membranes. Prognostic factors. *J Fr Ophthalmol*, 1993;16:571-576.
5. CLARK A, BALDUCCI N *et al*. Swelling of the arcuate nerve fiber layer after internal limiting membrane peeling. *Retina Phila Pa*, 2012;32:1608-1613.
6. TADAYONI R, PAQUES M, MASSIN P *et al*. Dissociated optic nerve fiber layer appearance of the fundus after idiopathic epiretinal membrane removal. *Ophthalmology*, 2001;108:2279-2283.



J. PEROL

Polyclinique de l'Atlantique,
SAINT-HERBLAIN.

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

Comment reconnaître un décollement de rétine lié au syndrome de Stickler ?

RÉSUMÉ : Le syndrome de Stickler est une maladie génétique du collagène du vitré qui conduit à un risque extrêmement élevé de décollement de rétine. Ce décollement de rétine présente un sombre pronostic à cause de la configuration anatomique et histologique du cortex vitréen très adhérent et rétractile. La suspicion d'un syndrome de Stickler grâce aux atteintes oculaire et extraoculaires caractéristiques ainsi que la recherche de celle-ci au sein de la famille peut conduire à modifier la prise en charge thérapeutique de l'œil concerné par décollement de rétine et la prise en charge préventive de l'œil controlatéral. Dans tous les cas, la réalisation indentation circulaire 360 ° semble bénéfique à la fois en curatif et en préventif.

Une confirmation par diagnostic moléculaire est essentielle pour les familles afin d'obtenir une certitude diagnostique, de guider le conseil génétique et adapter la thérapeutique actuelle et future, pour le bénéfice des patients et de leurs parents.

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

Le syndrome de Stickler est une maladie génétique dominante autosomique relativement fréquente comparée aux autres maladies génétiques avec une incidence d'environ 1/7 500 naissances. Cliniquement, les patients présentent non seulement une **atteinte oculaire** mais également une **atteinte extraoculaire**. Ces atteintes sont inconstantes et de sévérité variable, ce qui rend le diagnostic clinique parfois difficile. La recherche d'antécédents familiaux compatibles avec un syndrome de Stickler va considérablement conforter la suspicion de maladie génétique à l'origine du décollement de rétine pour le cas index. Néanmoins, dans notre expérience, environ un tiers des patients présentent un syndrome de Stickler sporadique par mutation *de novo* des gènes du collagène vitréen (COL2A1 principalement). L'absence d'histoire familiale n'élimine

donc pas la possibilité que le décollement de rétine soit lié au syndrome de Stickler.

Schématiquement, lors du décollement de rétine chez le cas index deux situations sont possibles : soit le syndrome de Stickler est déjà connu car le patient ou la famille ont déjà bénéficié d'un génotypage, soit il s'agit d'une suspicion clinique par le chirurgien la rétine dans un contexte d'urgence. L'objectif de ce chapitre est de présenter les éléments cliniques pratiques qui pourront être recherchés pour conforter le diagnostic de syndrome de Stickler afin d'adapter et optimiser la prise en charge du patient. En effet, la technique chirurgicale pourra être adaptée étant donné le pronostic sévère du décollement de rétine dans ce contexte. Par ailleurs, dans les suites et à distance une confirmation génétique est vivement recommandée car elle permet de poser un diagnostic de certitude, de guider le conseil génétique pour l'ensemble de la famille et de proposer une thérapeutique préventive pour l'œil controlatéral éventuellement dans le cadre d'essais randomi-

sés multicentriques actuellement en cours en France.

La fréquence du syndrome de Stickler au sein des décollements de rétine dits "idiopathiques" est inconnue mais peut être estimée entre 0,1 % et 1 %, en conséquence il est probable que tout chirurgien vitréorétinien a déjà opéré ou sera amené à opérer plusieurs patients atteints de syndrome de Stickler. Sachant que 60 à 80 % des patients atteints de syndrome de Stickler présentent au moins un décollement de rétine au cours de leur vie, en général vers l'âge de la puberté, cela fait du syndrome de Stickler le principal facteur de risque de décollement de rétine.

Quels sont les signes oculaires évocateurs ?

1. Myopie congénitale axiale

La myopie congénitale est extrêmement fréquente (environ 80 % des cas) au

cours du syndrome de Stickler. Il s'agit d'une myopie axiale en règle forte (supérieure à 26 mm) présente par définition dès la naissance, mais qui est en général découverte vers l'âge d'un à deux ans lors de l'acquisition de la marche ou lors de l'entrée en collectivité. Au cours des premières années de vie, l'œil "trop" long de naissance va néanmoins subir une légère augmentation de sa longueur liée à la croissance physiologique puis va se stabiliser vers l'âge de quatre ou cinq ans. Cette myopie s'oppose donc en tout point à la myopie développementale apparaissant vers l'âge de 7 ou 8 ans qui est modéré puis augmente régulièrement pendant de nombreuses années.

Lors de l'interrogatoire, la détermination de l'âge de la première correction optique est un élément clé surtout si celle-ci a été prescrite avant l'âge de cinq ans et comportait une forte correction myopique.

2. Dégénérescence palissadique atypique

Bien que l'œil comporte une longueur axiale très augmentée, les lésions habituellement retrouvées au cours de la myopie pathologique ne sont qu'exceptionnellement présentes au cours du syndrome de Stickler. Dans notre expérience et dans la littérature, les staphylomes sont exceptionnels de même que la maculopathie myopique (atrophie chorioretinienne diffuse, atrophie en patch, atrophie maculaire) [1-3] ainsi que les néovaisseaux choroïdiens, rupture de la membrane de Bruch ou encore la tache de Fuchs.

Bien souvent le fond d'œil au pôle postérieur est d'aspect quasi normal ou présente un aspect dit de "tessellated fundus" avec visibilité accrue des vaisseaux choroïdiens mais sans aspect jaunâtre du pôle postérieur qui caractérise l'atrophie chorioretinienne diffuse. En revanche, au niveau de la périphérie rétinienne, des palissades atypiques pathognomoniques peuvent apparaître de façon inconstante, il s'agit de la

"dégénérescence palissadique périvasculaire radiaire postérieure" (fig. 1). Histologiquement, cette lésion comme la palissade typique est caractérisée par une triade qui associe atrophie de la rétine, liquéfaction du vitré et condensations du vitré en regard. L'atrophie rétinienne peut, dans les stades initiaux, ne pas s'accompagner des migrations pigmentaires : elle est alors plus difficile à déceler. Une analyse attentive de la coloration de la rétine autour des vaisseaux rétinien périphériques notamment en imagerie ultra-grand champ de type Optos peut aider au diagnostic surtout chez les sujets jeunes (fig. 1).

3. Dégénérescence périphérique aspécifique

D'autres lésions périphériques aspécifiques se rencontrent au cours du syndrome de Stickler notamment le **blanc sans pression** mais également le **givre**. Ces lésions témoignent d'une base du

vitré pathologique et de la traction exercée par celle-ci sur la rétine.

4. Vitré optiquement vide

L'élément clé du diagnostic est sans conteste le vitré optiquement vide. L'analyse du vitré antérieur se réalise à la lampe à fente, sans utilisation de lentilles additionnelles, éventuellement en diminuant la hauteur de la fente lumineuse qui doit être légèrement inférieure à la taille de la pupille en dilatation maximale. Le vitré normal apparaît avec des fibres réunies les unes aux autres par un réseau dense de fibrilles entrecroisées ressemblants à une toile d'araignée (fig. 2). Le vitré optiquement vide correspond soit à l'absence totale de fibres du vitré central soit à la persistance de quelques fibres sans réseau de fibrilles entre celle-ci (fig. 2). Deux types de vitré ont été décrits : un vitré totalement optiquement vide avec persistance d'une membrane vitrénne en arrière du

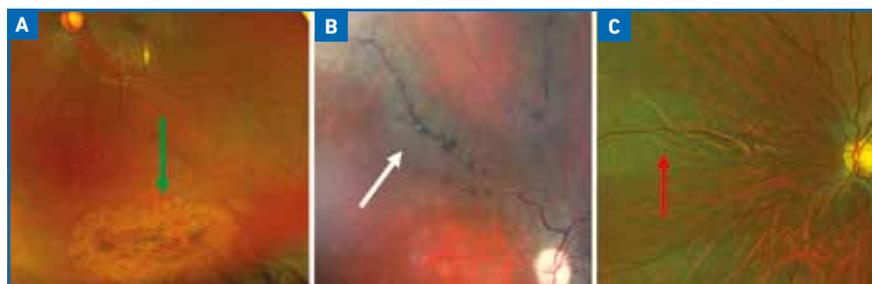


Fig. 1 : À gauche, aspect de dégénérescence palissadique typique (flèche verte) qui est périphérique et parallèle à l'ora serrata contrairement à la dégénérescence palissadique atypique du syndrome de Stickler qui est postérieure et radiaire périvasculaire (flèche blanche). Aux stades débutants, la dégénérescence palissadique atypique peut apparaître comme une simple modification de la couleur de la rétine (flèche rouge).

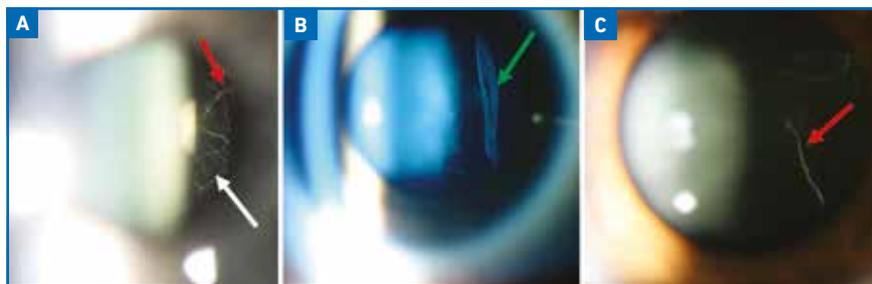


Fig. 2 : Le vitré normal en biomicroscopie montre des fibres denses (flèche rouge) entourées de fibrilles plus fines en réseau arachnoïde (flèche blanche). Dans le Stickler type 1 ou type membraneux, le reliquat vitréen se présente sous la forme d'une membrane rétrocrystallinienne caractéristique (flèche verte), le reste du vitré étant optiquement vide. Dans le Stickler de type 2 ou fibrillaire, les fibres de collagènes sont isolées au sein d'un vitré optiquement vide (flèche rouge) sans les fibrilles fines en réseau arachnoïde.

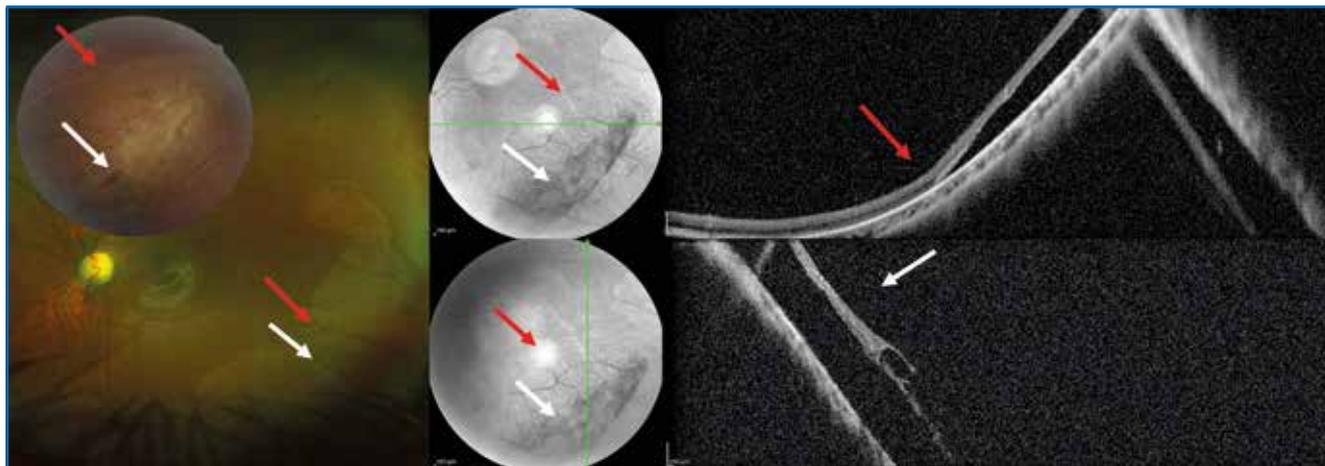


Fig. 3 : Aspect de décollement de rétine tractionnel (flèches rouges) par rétraction du cortex vitréen inséré de façon pathologique (flèches blanches).

cristallin (vitré de type 1 dit “membranaire”) ou un vitré central présentant des fibres isolées sans réseau intermédiaire de fibrilles (vitré de type 2 dit “fibrillaire”). Le vitré de type 1 représente 80 % des cas et est lié à des mutations du collagène de type 2 (*COL2A1*) alors que le vitré de type 2 représente 20 % des cas et est lié à des mutations du collagène de type 11 (*COL11A1*) [4]. À l’ère du diagnostic génétique moderne, cette corrélation génotype phénotype n’a que peu d’intérêt.

Bien que le vitré central soit absent, le cortex vitréen est présent et pathologique à l’origine du décollement de rétine.

5. Cortex vitréen (hyaloïde) pathologique

Le cortex vitréen (ou hyaloïde) est physiologiquement adhérent à la rétine par les forces faibles excepté au niveau de la base du vitré où les fibres de collagène s’insèrent profondément dans la rétine et sont donc indissociables de celle-ci. Au cours du syndrome de Stickler, la base est particulièrement large, se prolonge anormalement en postérieur et présente parfois des adhérences indépendantes de la base en moyenne périphérie ressemblant en tout point à une nouvelle base. Par ailleurs, ce cortex vitréen

isolé a tendance à se rétracter générant des lésions rétiniennes périphériques décrites précédemment mais également de véritables décollements de rétine tractionnels (fig. 3).

6. Autres atteintes

>>> Cataracte

La cataracte est précoce au cours du syndrome de Stickler, elle peut être non spécifique mais parfois elle apparaît sous forme de cataracte corticale en quartier

typiquement temporale supérieure (fig. 4). Cette cataracte nécessite une prise en charge chirurgicale habituellement avant l’âge de 50 ans.

>>> Glaucome

L’incidence du glaucome au cours du syndrome de Stickler pourrait être supérieure à la population générale. Il s’agit d’un glaucome à angle ouvert probablement d’une physiopathologie équivalente à celle des yeux vitrectomisés. De véritables glaucomes congénitaux



Fig. 4 : Cataracte typique du syndrome de Stickler en quartier temporale supérieure.

POINTS FORTS

- Le syndrome de Stickler pourrait expliquer 0,1 % à 1 % de l'ensemble des décollements de rétine.
- Le décollement de rétine et de mauvais pronostic par la configuration anatomique et histologique de l'œil pathologique.
- Une prise en charge chirurgicale conservatrice comportant idéalement une indentation circulaire 360° isolée est souhaitable si les conditions locales le permettent.
- Une prise en charge chirurgicale agressive comportant une indentation circulaire 360° associée à la vitrectomie et au tamponnement par silicone est souhaitable en cas de chirurgie endoculaire.
- Une prévention de l'œil adelphe par une indentation circulaire 360° est possible idéalement dans le cadre des essais multicentriques nationaux actuellement en cours.
- Une photocoagulation laser préventive est à éviter car pouvant favoriser le décollement de rétine.

malformatifs ont également été associés au syndrome de Stickler dans de rares publications. Les mécanismes pour expliquer le glaucome à angle ouvert pourraient donc être mixtes.

Quels sont les signes extra-oculaires évocateurs ?

1. Atteinte maxillo-faciale

>>> Dysmorphie faciale

La dysmorphie faciale associe une hypoplasie de la partie moyenne de la face (os maxillaire), une base du nez plate élargie ainsi qu'un micro et/ou rétrognathisme. Cette dysmorphie parfois évidente dans l'enfance à tendance à disparaître au cours de la vie.

>>> Fente palatine

De véritables fentes palatines sont classiques de ce syndrome parfois une simple uvule (luette) bifide ou un palais ogival ont la même valeur sémiologique.

À l'extrême, une séquence de Pierre Robin peut se rencontrer à la naissance et être à l'origine d'une détresse respiratoire néonatale. Près d'un tiers des séquences de Pierre Robin serait lié un syndrome de Stickler [5].

2. Atteinte ostéoarticulaire

>>> Anomalies de la hanche

L'anomalie de la hanche la plus caractéristique est l'épiphyse fémorale supérieure ou maladie de Leggs-Perthes et Calvé.



Fig. 5: Hyperlaxité au cours du syndrome de Stickler.

>>> Arthrose précoce

Le syndrome de Stickler est responsable d'une hyperlaxité ligamentaire à laquelle fait suite une arthrose précoce des articulations périphériques parfois invalidantes avant l'âge de 40 ans (fig. 5).

>>> Anomalies de la colonne vertébrale

Les anomalies de la colonne vertébrale associent une scoliose, spondylolisthésis ou une maladie de Scheuermann.

3. Atteinte O.R.L.

>>> Surdité

La surdité peut être de type "transmission" par anomalies des osselets liés aux otites   répétition, elles-mêmes favorisées par les anomalies malformatives cranio-maxillo-faciales. Elle peut également être de perception, par anomalies de l'oreille interne, de mécanisme mal élucidé.

>>> Anomalies du tympan

Une mobilité tympanique anormale a été décrite au cours du syndrome de Stickler et rentre pour certains auteurs dans les critères diagnostiques [6].

Antécédents personnels et familiaux évocateurs

La présence d'antécédents personnels et/ou familiaux évocateurs de syndrome de

Stickler et détaillés ci-dessus sera bien évidemment à rechercher avec attention lors de l'interrogatoire et renforceront la suspicion de maladie génétique à l'origine du décollement de rétine.

Comment modifier la prise en charge thérapeutique ?

Le décollement de rétine au cours du syndrome de Stickler est particulier en raison de la configuration anatomique et histologique du globe oculaire pathologique. Comme nous l'avons décrit précédemment, le cortex vitréen présente une adhérence, large parfois ectopique, à la rétine sous-jacente et a une tendance naturelle à la rétraction. Par ailleurs, le taux de prolifération vitréorétinienne préopératoire mais également postopératoire est particulièrement élevé dans cette population. Ces éléments expliquent le faible taux de succès des chirurgies décrits dans la littérature [7]. Dans notre expérience et pour certains auteurs, ces patients tirent bénéfice d'une relaxation de la base du vitré par la réalisation d'une indentation circulaire 360° typiquement par la mise en place d'un bande-rail [8]. Idéalement, une chirurgie externe isolée est la meilleure thérapeutique néanmoins bien souvent une vitrectomie complémentaire est nécessaire pour assouplir la rétine rétractée par la prolifération vitréorétinienne. Bien souvent, le décollement postérieur du vitré n'est pas complet et il est en pratique difficile avec la nécessité de segmenter les adhérences pathologiques décrites précédemment (véritables néobases ectopiques). Dans ces conditions, un tamponnement par silicone est souhaitable, ce d'autant que des proliférations tardives sont habituelles.

Comment modifier la prévention de l'œil adelphe ?

En cas de suspicion de syndrome de Stickler, il convient de réaliser un test génétique désormais accessible en rou-

tine sans nécessairement recourir à un déplacement lointain et fastidieux des patients. En cas de confirmation, de nombreux auteurs ont souligné l'importance et le bénéfice d'une thérapeutique préventive [9-11]. Dans notre expérience, la meilleure thérapeutique préventive consiste à relâcher les tractions vitréorétiniennes à l'origine du décollement de rétine par la réalisation d'une indentation circulaire chirurgicale sous anesthésie générale idéalement avant la puberté. Une surveillance semestrielle idéalement par réalisation d'une imagerie ultra grand champ permet de suivre avec précision les lésions périphériques dégénératives. En cas de majoration franche des lésions périphériques, d'apparition de déchirures à type de trous, il convient d'indiquer et précipiter la chirurgie préventive. La réalisation d'un laser préventif (photocoagulation) semble précipiter le décollement de rétine probablement par l'échauffement des tissus à l'origine de la majoration la traction déjà présente. À noter que le laser préventif peut être réalisé uniquement en complément de l'indentation circulaire.

Des conseils de protection contre les traumatismes sont également importants car des traumatismes contusifs minimes suffisent à créer des déchirures géantes chez ces patients aux yeux prédisposés.

BIBLIOGRAPHIE

1. OHNO-MATSUI K, LAI TY, LAI CC *et al.* Updates of pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res*, 2016;52:156-187.
2. OHNO-MATSUI K. Proposed classification of posterior staphylomas based on analyses of eye shape by three-dimensional magnetic resonance imaging and wide-field fundus imaging. *Ophthalmology*, 2014;121:1798-1809.
3. HAYASHI K, OHNO-MATSUI K, SHIMADA N *et al.* Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology*, 2010;117:1595-611, 611 e1-4.
4. SNEAD MP, YATES JR. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet*, 1999;36:353-359.
5. BASART H, PAES EC, MAAS SM *et al.* Etiology and pathogenesis of robin sequence in a large Dutch cohort. *American journal of medical genetics Part A*, 2015;167:1983-1992.
6. ROSE PS, LEVY HP, LIBERFARB RM *et al.* Stickler syndrome: clinical characteristics and diagnostic criteria. *American journal of medical genetics Part A*, 2005;138:199-207.
7. REDDY DN, YONEKAWA Y, THOMAS BJ *et al.* Long-term surgical outcomes of retinal detachment in patients with Stickler syndrome. *Clin Ophthalmol*, 2016;10:1531-1534.
8. 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.
9. 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.
10. ANG A, POULSON AV, GOODBURN SF *et al.* Retinal detachment and prophylaxis in type 1 Stickler syndrome. *Ophthalmology*, 2008;115:164-168.
11. CARROLL C, PAPAIOANNOU D, REES A *et al.* The clinical effectiveness and safety of prophylactic retinal interventions to. *Health Technol Assess*, 2011;15:1-62.



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

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



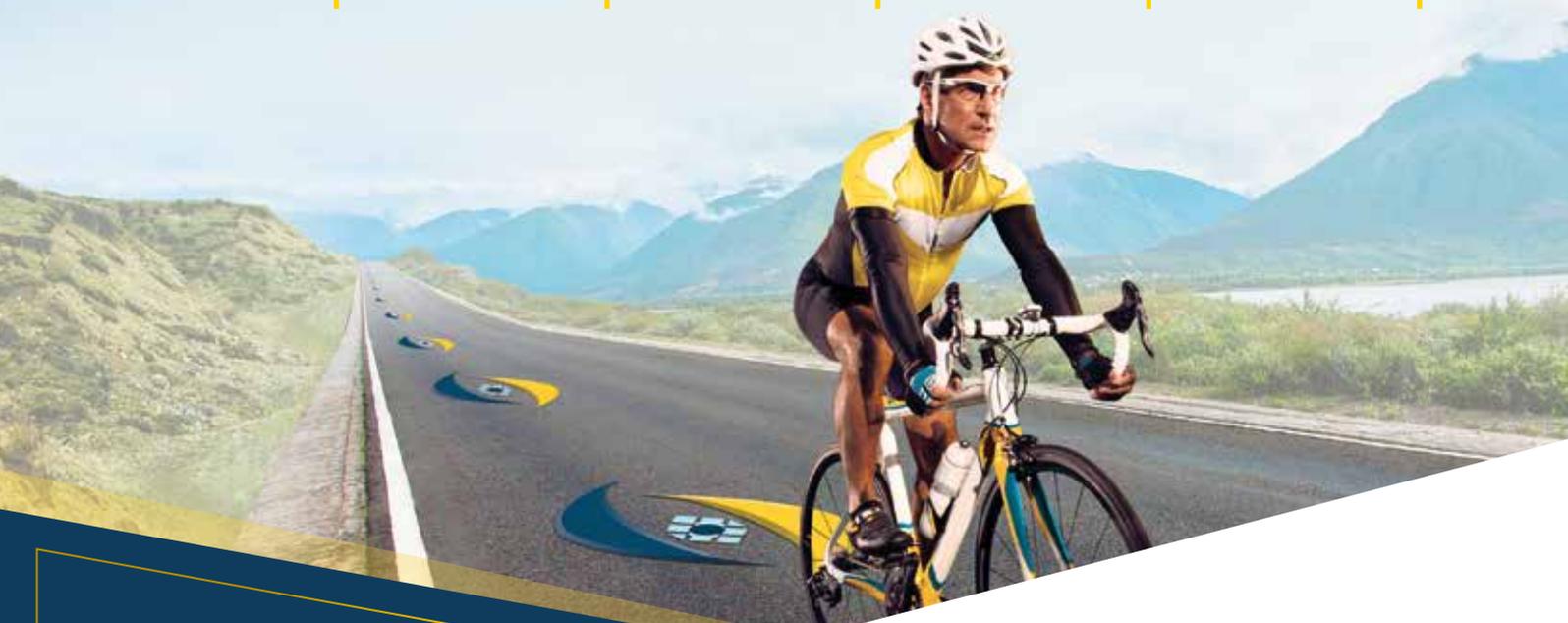
MARQUER LE DÉPART GARDER LE CONTRÔLE

DMLA

OMD

OVR

NVCm



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



EYLEA®

(aflibercept 40 mg/ml, solution injectable)

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

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

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

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

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


LUCENTIS[®]
RANIBIZUMAB
10 mg/ml solution injectable

**PUISSANT.
PRÉCIS.
PROUVÉ.**



Lucentis[®] est indiqué chez les adultes :



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

Exemples d'étiologies de NVC : Stries angioïdes, choriorétinopathie séreuse centrale, choriorétinopathie idiopathique, choriorétinopathie post-inflammatoire, étiologies diverses¹



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



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



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



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

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

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

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

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

* Photo non représentative de la taille réelle.

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