



**Peut-on faire de la rétine médicale sans l'angiographie à la fluorescéine ?**

**Fistules carotido-caverneuses : quand y penser ?**

**Traitement médical de l'orbitopathie dysthyroïdienne**

**Neuro-ophtalmologie chez l'enfant : spécificité et erreurs**

**Œdème maculaire diabétique : prise en charge en 2019**

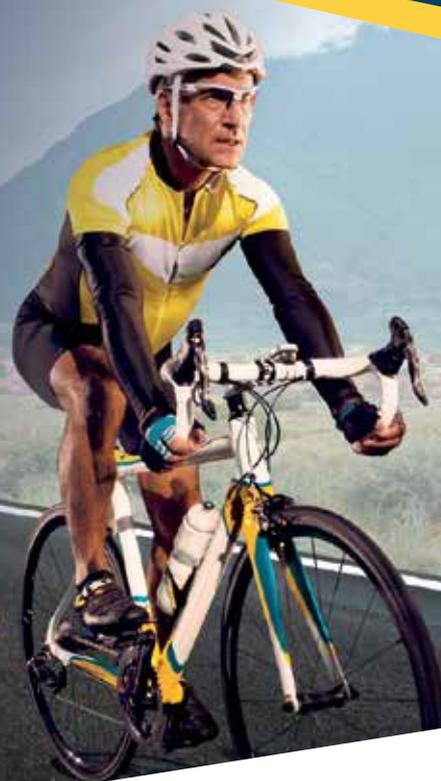
**VPC : une forme de DMLA ou une pathologie à part entière ?**

**[www.realites-ophtalmologiques.com](http://www.realites-ophtalmologiques.com)**

**La FMC de l'ophtalmologiste d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain**



# INITIER FORT RESTER FORT



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

**NOUVELLE POSOLOGIE  
EN DMLA NÉOVASCULAIRE**



## EYLEA®

(aflibercept 40 mg/ml, solution injectable)

**DMLA** Indiqué en **1<sup>ère</sup> intention** dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) rétrofovolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.<sup>(1,2,3)</sup> *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

La dose recommandée d'Eylea est de 2 mg d'aflibercept correspondant à 50 microlitres.

A l'instauration du traitement, Eylea est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs. L'intervalle entre deux injections est ensuite étendu à deux mois.

**En fonction du jugement du médecin sur les résultats visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections peut être maintenu à deux mois ou davantage étendu en utilisant un protocole "Treat and Extend" au cours duquel les intervalles entre les injections augmentent par ajustements de 2 ou 4 semaines afin de maintenir la réponse visuelle et/ou anatomique. En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence à un intervalle minimum de deux mois au cours des 12 premiers mois de traitement.**

Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections. En fonction du jugement du médecin, les visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les visites pour injection. Des intervalles au-delà de quatre mois entre les injections n'ont pas été étudiés.

Pour une information complète, veuillez vous reporter au résumé des caractéristiques du produit.



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.bayer.fr/produits-pharmaceuticals>).

1. Résumé des caractéristiques du produit EYLEA®. 2. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 3 avril 2013. 3. HAS. Avis de la Commission de Transparence – Place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS®, EYLEA® et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme humide de la DMLA. 11 octobre 2017.

28158-0718 – 18/07/68795701/PM/005  
- PP-EYL-FR-0011 - Bayer HealthCare SAS  
- SAS au capital de 47 857 291,14 € - RCS  
Lille Métropole 706 580 149.

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE LECTURE

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

## COMITÉ DE RÉDACTION

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

## RÉDACTEURS EN CHEF

Dr T. Desmettre, Dr D. Gatineau

## CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr T. Amzallag

## DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

## SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Anglade, M. Meissel

## RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

## MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

## PUBLICITÉ

D. Chargy

## RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

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

## IMPRIMERIE

Impression : bialec  
23, allée des Grands-Pâquis  
54180 Heillecourt  
Commission paritaire: 0121 T 81115  
ISSN: 1242 - 0018  
Dépôt légal: 2<sup>e</sup> trimestre 2019

## Sommaire

Juin 2019

# n° 263



## BRÈVES

### 6 OVCR: intérêt de l'angiographie ultra-grand champ

#### CRSC et allongement des photorécepteurs

T. Desmettre

### 37 Fistules carotido-caverneuses: quand y penser?

A. Bazin

## REVUES GÉNÉRALES

### 8 Œdème maculaire diabétique: prise en charge en 2019

F. Matonti, J. Conrath, C. Morel,  
B. Morin, F. Devin

## CAS CLINIQUE

### 40 Les altérations de l'épithélium pigmentaire avec pachychoïde

M. Lapeyre, L. Rosier, M. Dominguez,  
E. Fourmaux, C. Seguy, L. Vélasque

### 14 Traitement médical de l'orbitopathie dysthyroïdienne: état des lieux

A. Martel, J.-L. Sadoul

## CONGRÈS

### 20 VPC: une forme de DMLA ou une pathologie à part entière?

M. Srour, É. Souied

### 45 L'innovation au service de la qualité de vision des patients

K. Bradly

### 24 Peut-on faire de la rétine médicale sans l'angiographie à la fluorescéine?

N. Stolowy, F. Matonti

### 30 Neuro-ophtalmologie chez l'enfant: spécificité et erreurs

M. Robert

Un bulletin d'abonnement est en page 23.

Image de couverture :  
©Nejron Photo@shutterstock.com

## Brèves

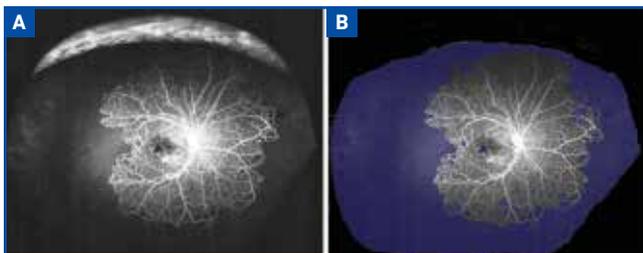
### OVCR : intérêt de l'angiographie ultra-grand champ

THOMAS AS, THOMAS MK, FINN AP *et al.* Use of the ischemic index on widefield fluorescein angiography to characterize a central retinal vein occlusion as ischemic or nonischemic. *Retina*, 2019;39:1033-1038.

Les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR) restent une cause fréquente de baisse d'acuité visuelle chez les adultes. On classe ces occlusions en formes ischémiques ou non ischémiques parce que le pronostic visuel et la prise en charge sont différents pour ces deux formes. La présence d'un œdème maculaire peut être responsable de la baisse d'acuité visuelle dans les deux types d'occlusion, mais seules les formes ischémiques peuvent se compliquer d'une néovascularisation oculaire. Sur une série de 442 cas, Hayreh avait observé un taux de conversion des formes non ischémiques vers une forme ischémique de 13,3 % à 6 mois et 18,6 % à 18 mois chez les patients de plus de 65 ans [1].

Jusque dans les années 1990, la notion d'une occlusion ischémique était définie en fonction de la taille des territoires de non-perfusion capillaire observée en angiographie à la fluorescéine [2]. Lorsque la surface de ces territoires dépasse 10 diamètres papillaires, on considère qu'il existe un risque de néovascularisation de l'iris et de l'angle. Le risque de néovascularisation augmente avec la surface des territoires de non-perfusion.

Pourtant, un travail publié par Hayreh en 1990 avait montré que des éléments tels que la diminution du réflexe pupillaire afférent, un déficit du champ visuel et des altérations de l'électrorétinogramme se révélaient plus sensibles que l'angiographie à la fluorescéine pour évaluer le caractère ischémique ou non d'une occlusion de la veine centrale [3]. Il semble que les résultats de cette étude puissent à présent être relativisés parce que le champ exploré en angiographie est maintenant largement augmenté avec les appareils grand champ ou ultra-grand champ.



**Fig. 1 :** Angiographie à la fluorescéine réalisée sur le système Optos 200TX chez un patient présentant une OVCR. **A :** les temps intermédiaires de la séquence permettent d'évaluer les zones de non-perfusion. **B :** les pixels correspondant à ces zones de non-perfusion sont colorés en bleu. Le rapport entre le nombre de pixels totaux et les pixels bleus permet de calculer un index d'ischémie (IsI) utilisé dans l'étude (d'après Thomas *et al.* *Retina*, 2019;39:1033-1038).

Même en réalisant des clichés périphériques, le champ de 30° à 50° des rétino-graphes conventionnels ne permet pas de bien évaluer l'ischémie périphérique. Au contraire, les appareils les plus récents permettent de mieux examiner la périphérie en une seule capture (200° pour le California 500 de Optos, 133° pour le Clarus 500 de Zeiss et 89° pour l'Eidon de CenterVue).

Cette étude de cohorte rétrospective regroupait 60 patients avec une OVCR naïve de tout traitement et ayant bénéficié d'une angiographie à la fluorescéine ultra-grand champ. L'angiographie a permis de déterminer un indice ischémique (IsI) visant à classer les patients en OVCR ischémique ou non ischémique (**fig. 1**). Les auteurs ont comparé les valeurs de l'IsI avec le statut ischémique des patients établi sur un défaut du réflexe pupillaire afférent, une acuité visuelle effondrée ou une aggravation de la néovascularisation rétinienne.

Les auteurs montrent que les patients avec un IsI > 35 % étaient significativement plus susceptibles d'avoir une OVCR ischémique au cours de la première année de suivi que ceux avec un IsI < 35 % (83,3 % contre 13,9 %, *odds ratio*: 111,  $p < 0,0001$ ). En outre, la mesure des territoires d'ischémie sur l'angiographie ultra-grand champ s'est révélée sensible (90 %) et spécifique (92,5 %) pour la classification des OVCR en forme ischémique ou non au cours de la première année de suivi.

Malgré la facilité de mise en œuvre d'une photocoagulation panrétinienne, des cas de néovascularisation sont encore observés régulièrement chez les patients ayant eu une OVCR.

Avant l'ère des anti-VEGF, les cas de néovascularisation étaient observés au cours des premiers mois après la survenue de l'occlusion ("glaucome des 100 jours"). Depuis l'utilisation courante des anti-VEGF pour le traitement de l'œdème maculaire, on remarque au contraire des cas de glaucome néovasculaire survenant après de nombreux mois. DeCroos a récemment rapporté les résultats d'une série montrant que, chez des patients ayant bénéficié d'anti-VEGF pour le traitement de l'œdème maculaire associé à une OVCR, le délai moyen de survenue d'une néovascularisation était de  $17 \pm 10,3$  mois [4]. On note la survenue de néovascularisation en moyenne  $6,2 \pm 7,3$  mois après la dernière injection intravitréenne. Ces éléments font tout l'intérêt d'un diagnostic initial plus précis.

Enfin, en montrant l'utilité de l'ultra-grand champ, l'étude permet également de renouveler l'intérêt de l'angiographie pour classer les OVCR en ischémique et non ischémique.

### BIBLIOGRAPHIE

1. HAYREH SS, ZIMMERMAN MB. Ocular neovascularization associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Retina*, 2012;32:1553-1565.

- Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The central vein occlusion study group. *Arch Ophthalmol*, 1997;115:486-491.
- HAYREH SS, KLUGMAN MR, BERI M *et al.* Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1990;228:201-217.
- DECREOS FC, TODORICH B, ALSHAREEF R *et al.* Neovascular events in eyes with central retinal vein occlusion undergoing serial bevacizumab or ranibizumab intravitreal injections: a retrospective review. *J Ophthalmic Vis Res*, 2014;9:461-468.

### ■ CRSC et allongement des photorécepteurs

YU J, JIANG C, XU G. Correlations between changes in photoreceptor layer and other clinical characteristics in central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2019;39:1110-1116.

En OCT-B, on remarque souvent un aspect grisâtre au sommet du décollement séreux rétinien (DSR) des chori-rétinopathies séreuses centrales (CRSC), classiquement attribué à l'allongement des photorécepteurs [1]. D'autres modifications ont été observées, en particulier un amincissement de couche nucléaire externe [2, 3]. Cet amincissement était associé à une baisse de l'acuité visuelle même lorsque le DSR était résolu. Il reste cependant encore difficile de bien corrélérer ces modifications morphologiques avec l'évolution fonctionnelle et le pronostic visuel des patients.

Les auteurs de cette étude ont tenté de corrélérer des aspects typiques observés en OCT-B à la durée des symptômes, au chiffre d'acuité visuelle et à l'épaisseur de la couche nucléaire externe en regard de la fovéola. Dans cette série de 222 patients,

les auteurs ont distingué différents aspects de la ligne des photorécepteurs (LPR) : lisse, granulée ou dispersée sous forme de points adhérents à la membrane limitante interne (**fig. 1**).

Les auteurs montrent une corrélation étroite entre la durée des symptômes, l'acuité visuelle et ces aspects de la LPR. Les modifications de la LPR pourraient contribuer à préciser les indications thérapeutiques au cours des formes chroniques de CRSC.

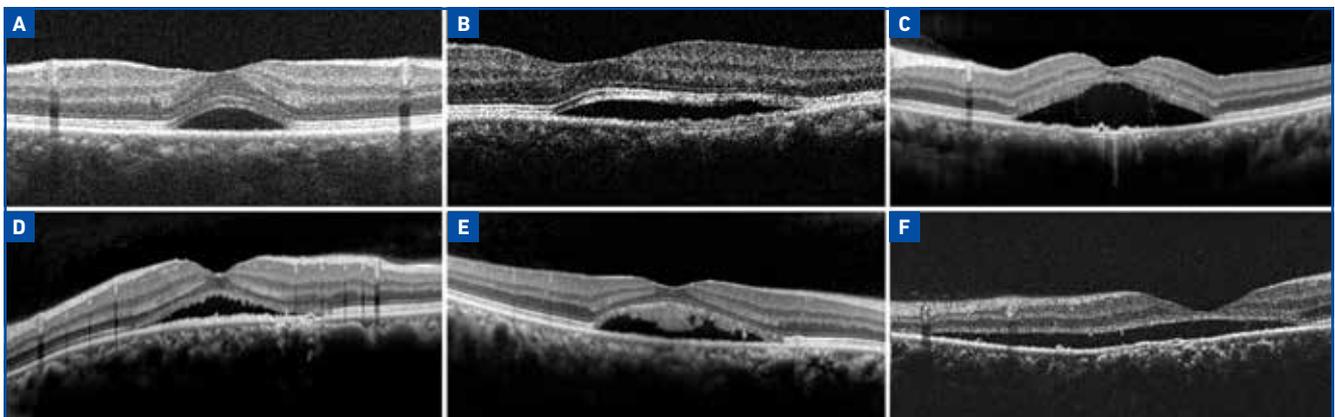
### BIBLIOGRAPHIE

- MATSUMOTO H, KISHI S, OTANI T *et al.* Elongation of photoreceptor outer segment in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2008;145:162-168.
- OHKUMA Y, HAYASHI T, SAKAI T *et al.* One-year results of reduced fluence photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy: the outer nuclear layer thickness is associated with visual prognosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:1909-1917.
- YU J, JIANG C, XU G. Study of subretinal exudation and consequent changes in acute central serous chorioretinopathy by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 2014;158:752-756.e2.



**T. DESMETTRE**

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE,  
Queen Anne St. Medical Centre,  
LONDRES.



**Fig. 1 :** Coupes d'OCT-B montrant différents aspects de la ligne des photorécepteurs (LPR) en regard du DSR. **A :** patiente âgée de 28 ans avec une acuité à 10/10<sup>e</sup> signalant un flou visuel depuis 6 jours ; la limite externe de la LPR apparaît lisse et intacte. **B :** patient de 42 ans présentant une acuité à 10/10<sup>e</sup> et une gêne visuelle depuis 14 jours ; la limite externe de la LPR est lisse mais épaissie au centre, avec des interruptions de cette ligne en temporal. **C :** patient de 42 ans avec une acuité à 2/10<sup>e</sup> et une gêne visuelle depuis 40 jours ; la limite externe de la LPR apparaît lisse et épaissie mais avec une interruption de la LPR en regard de la fovéola. **D :** patient de 41 ans présentant une acuité de 3/10<sup>e</sup> et une gêne depuis 91 jours ; la limite externe de la LPR apparaît granulée. **E :** patient de 49 ans présentant une acuité à 5/10<sup>e</sup> et une gêne visuelle depuis 540 jours ; la limite externe de la LPR est granulée, avec un aspect saillant en regard de la fovéola. **F :** patient de 54 ans avec une acuité à 1/10<sup>e</sup> et gêne visuelle depuis 1 883 jours ; la LPR apparaît sous forme de points dispersés adhérents à la membrane limitante externe (d'après Yu J *et al.* *Retina*, 2019; 39:1110-1116).

## I Revues générales

# Œdème maculaire diabétique : prise en charge en 2019

**RÉSUMÉ :** L'œdème maculaire diabétique (OMD) est l'une des principales causes de déficience visuelle dans les pays développés. Il résulte d'un déséquilibre glycémique chronique plus ou moins associé à des cofacteurs vasculaires (HTA, SAS...). Ainsi, la prise en charge de l'OMD passe par une gestion globale du patient. Le dépistage et le traitement de ces déséquilibres fait partie intégrante du traitement de l'OMD au même titre que les traitements ophtalmologiques.

Les traitements reposent sur les injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF et de dexaméthasone en DIV qui représentent le traitement de 1<sup>re</sup> ligne, les traitements lasers (*grid* et focal) n'étant que des traitements de 2<sup>e</sup> voire de 3<sup>e</sup> ligne. Il est indispensable de garder à l'esprit que les IVT doivent respecter la triade des "3 P" : traiter précocement, puissamment et de façon prolongée. Le choix de la molécule doit prendre en considération les éléments contextuels (locaux, généraux et environnementaux) et les protocoles adaptés au mieux selon les standards et vos pratiques.



**F. MATONTI, J. CONRATH,  
C. MOREL, B. MORIN, F. DEVIN**  
Centre Monticelli-Paradis, MARSEILLE.

L e diabète, et en particulier l'œdème maculaire diabétique (OMD), est l'une des principales causes de déficience visuelle et de handicap visuel dans les pays industrialisés. En effet, l'OMD est la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans [1, 2]. De par une évolution insidieuse, paucisymptomatique au départ retardant sa prise en charge, et du fait du vieillissement de la population qui s'accompagne de l'augmentation du nombre de diabétiques, cette pathologie représente un réel problème de santé publique.

L'OMD, qui touche 3 % de la population diabétique [3], apparaît en moyenne 10 ans après la découverte du diabète [4]. Il est à l'origine d'une perte de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de plus de 2 lignes chez plus de 50 % des patients dans les 2 années qui suivent son diagnostic [5]. Il est caractérisé par l'accumulation de liquide intra et extracellulaire secondaire à une rupture de la barrière hémato-rétinienne, et à une perturbation de l'homéostasie intrarétinienne à l'origine d'une destruction progressive du tissu neurorétinien et, avec lui, du capital visuel du patient.

Cependant, son traitement a bénéficié ces dernières années de l'apparition de nouvelles thérapies qui ont amélioré les résultats fonctionnels et offert un meilleur pronostic pour cette pathologie. Alors que le traitement des facteurs systémiques (contrôle de la tension artérielle, de la glycémie et de l'équilibre lipidique) reste fondamental dans la stratégie thérapeutique de l'OMD, le laser et les injections intravitréennes (IVT) ont toujours un rôle complémentaire essentiel dans sa prise en charge globale.

### ■ Quand traiter ?

#### 1. L'urgence

En priorité, il est indispensable de gérer l'urgence. Le traitement de l'OMD n'est jamais une urgence, mais il incite à une vigilance accrue dans un contexte précaire d'équilibre glycémique et tensionnel. En effet, il ne faut jamais oublier l'examen de la périphérie à la recherche d'une ischémie sévère à l'origine de complications néovasculaires, dont le pronostic peut parfois être très

sombre. Ainsi, une rétinopathie diabétique (RD) proliférante associée et *a fortiori* une rubéose irienne doivent amener à la réalisation d'une panphotocoagulation rétinienne, d'autant plus urgente que le stade de la RDP est avancé ou qu'une rubéose est présente, sous peine de voir apparaître un glaucome néovasculaire à court terme (**fig. 1**).

## 2. Éliminer les non-indications au traitement médical

Un œdème maculaire diabétique chronique et/ou ischémique est à l'origine d'une récupération de l'acuité visuelle potentiellement très limitée, du fait d'une déstructuration et d'une nécrose de la neurorétine. En cas d'ischémie maculaire sévère, il est indispensable de prévenir le patient du risque de récupération d'une MAVC limitée, même si l'amélioration en valeur absolue de l'acuité est souvent très importante [6]. Dans ce contexte, il ne faut pas méconnaître l'ischémie périphérique.

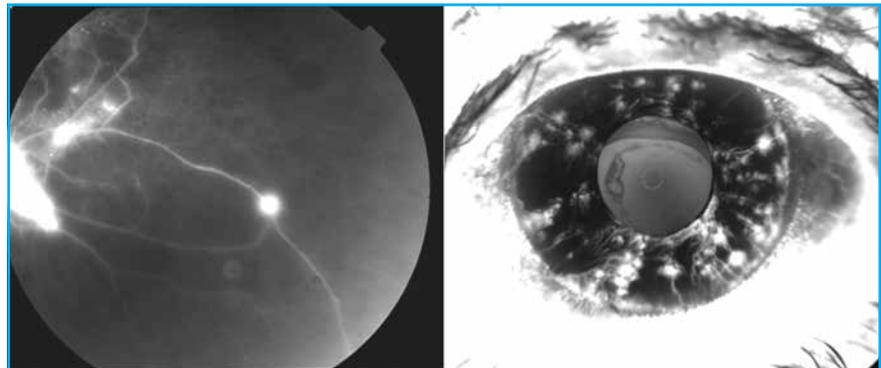
À l'inverse, un œdème dégénératif avancé responsable d'une acuité visuelle effondrée devrait faire discuter l'abstention thérapeutique à destinée maculaire, sans négliger l'état de la périphérie pour autant.

Un autre élément à prendre en compte au stade initial est la présence ou non d'une traction vitréomaculaire (TVM). En effet, cette situation doit amener à envisager en priorité une prise en charge chirurgicale. Un traitement préalable par IVT peut être réalisé afin de confirmer le caractère tractionnel pur de l'œdème ou servir de phase d'initiation d'un traitement d'œdème mixte (**fig. 2**).

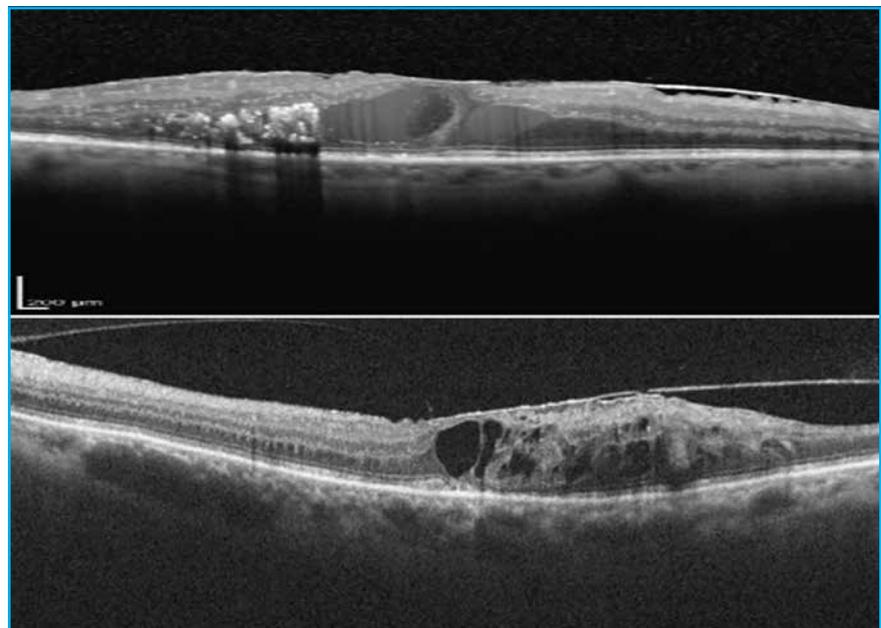
## 3. Diagnostiquer et traiter les facteurs de risques systémiques

### >>> Le diabète

Le rôle de l'ophtalmologiste n'est pas, bien entendu, de remplacer le diabétologue mais de participer à la



**Fig. 1 :** Angiographie à la fluorescéine, ischémie rétinienne sévère avec néovascularisation pré-rétinienne et irienne (rubéose) : RDP compliquée de glaucome néovasculaire.



**Fig. 2 :** B-Scan d'un œdème maculaire diabétique exsudatif avec membrane épimaculaire (en haut) et œdème maculaire diabétique mixte avec syndrome tractionnel associé.

mission d'information et d'éducation des patients. Il est indispensable d'inciter le patient à rentrer dans le cadre d'une gestion plus rigoureuse de sa pathologie diabétique, et d'informer l'endocrinologue sur l'état rétinien du patient ainsi que sur les objectifs thérapeutiques. Pour rappel, un équilibre diabétique doit être obtenu de façon progressive afin d'éviter une équilibration trop brutale à l'origine parfois d'une aggravation rapide de la RD, en particulier lors de la mise en place d'une insulinothérapie ou de l'augmentation des doses d'insuline.

Il est cependant nécessaire de ne pas attendre un équilibre diabétique optimal avant de débiter le traitement sous peine de patienter plusieurs mois, amenant vers une chronicisation de l'œdème défavorable d'un point de vue pronostique. Certaines études rapportent l'absence de réel impact du déséquilibre glycémique sur l'efficacité des IVT [7], cependant d'autres études rapportent qu'un équilibre amélioré est gage d'une plus grande efficacité des thérapeutiques oculaires, outre l'amélioration de la pathologie de fond [8].

## I Revues générales

### >>> L'hypertension artérielle (HTA)

La rétinopathie hypertensive est fréquemment associée à la RD. Aussi, il est indispensable de dépister et traiter une HTA chez tous les diabétiques de type 2 (DT2) et dans le cadre d'œdème diabétique réfractaire ou insuffisamment répondeur au traitement par IVT. L'HTA peut être suspectée aussi dans le cas d'un important décollement séreux rétinien (DSR) et/ou de nodules cotonneux péripapillaires.

Une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) doit alors être prescrite et une interaction avec le cardiologue ou le médecin traitant doit être initiée. Les objectifs tensionnels à atteindre dans ce contexte, selon la Société européenne de cardiologie, sont de 130/80 mmHg.

### >>> Le syndrome d'apnée du sommeil

Il concernerait plus de 50 % des DT2 et reste largement sous-diagnostiqué. Il s'agit non seulement d'un facteur de risque d'apparition mais aussi d'aggravation de l'OMD.

Il est indispensable de savoir le rechercher à l'interrogatoire en recherchant des symptômes nocturnes (ronflements bruyants, apnée constatée par le conjoint, étouffement pendant le sommeil, sommeil agité) ou diurnes (céphalées matinales, fatigue au réveil, manque de concentration ou contexte d'irritabilité/dépression). Le diagnostic est confirmé par l'enregistrement polysomnographique et son traitement passera par des appareillages (VPP, gouttières, masques...). Il s'agit par ailleurs d'un facteur de risque cardiovasculaire majeur (AVC, IDM, démence vasculaire...).

### >>> Obésité et alimentation

Une prise en charge par un nutritionniste est préférable dès lors qu'une obésité (IMC > 30) est constatée. Dans ce cadre, il s'agit d'une gestion globale avec l'endocrinologue, ce qui permet aussi de

## POINTS FORTS

- L'OMD est une cause fréquente de malvoyance après 10 ans d'évolution du diabète.
- La gestion globale du patient est nécessaire: dépister et équilibrer la glycémie et les comorbidités (HTA, etc.).
- Les IVT représentent le traitement de première intention de l'OMD avec baisse d'acuité visuelle.
- Respecter la triade des "3 P": traiter précocement, puissamment et de façon prolongée.
- Le choix de la molécule doit prendre en considération les éléments contextuels (locaux, généraux et environnementaux) et les protocoles adaptés au mieux selon les standards et vos pratiques.
- Le traitement laser garde une place dans le traitement des composantes focales de l'OMD et n'est qu'un traitement de 2<sup>e</sup> ligne.

traiter une éventuelle dyslipidémie associée qui, avec l'obésité, est à l'origine d'OMD plus compliqués à traiter.

### >>> Grossesse

Chez toute femme en âge de procréer, il est indispensable de rechercher une grossesse en cours qui pourra être à l'origine d'une aggravation rapide et brutale de la RD mais aussi de l'OMD. Par ailleurs dans ce cadre, les traitements par IVT, et en particulier les anti-VEGF, sont contre-indiqués de façon formelle. De la même manière, toute grossesse doit être préparée de concert avec l'endocrinologue et l'obstétricien afin de les informer du statut rétinien et maculaire de la patiente. On notera qu'en *post-partum*, l'OMD a tendance à être résolutif spontanément s'il avait été déclenché par la grossesse.

## ■ Traitements de l'OMD

### 1. Quels traitements ?

Le laser conserve une position centrale dans le traitement de l'OMD focal, mais

il a perdu sa position dominante dans la prise en charge de l'OMD diffus en faveur des IVT auxquelles il peut parfois être associé.

À l'heure actuelle, deux classes thérapeutiques existent dans le traitement de l'OMD. La première est celle des agents anti-VEGF comme le ranibizumab et l'affibercept. L'autre classe est celle des corticostéroïdes avec la dexaméthasone en dispositif à libération prolongée intravitréen (DDIV) et l'acétonide de fluocinolone en implant vitréen. Tous ces traitements ont actuellement une autorisation de mise sur le marché (AMM) et un remboursement dans le cadre de l'OMD.

Le choix de la molécule repose sur l'indication selon l'intitulé d'AMM (ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments) et les éléments contextuels locaux (statut cristallinien, pressionnel, antécédent infectieux, pseudophaquie de chambre antérieure, aphaquie, etc.), systémiques (antécédents vasculaires, HTA déséquilibrée, grossesse, etc.) et environnementaux (patients isolés, domicile éloigné, etc.).

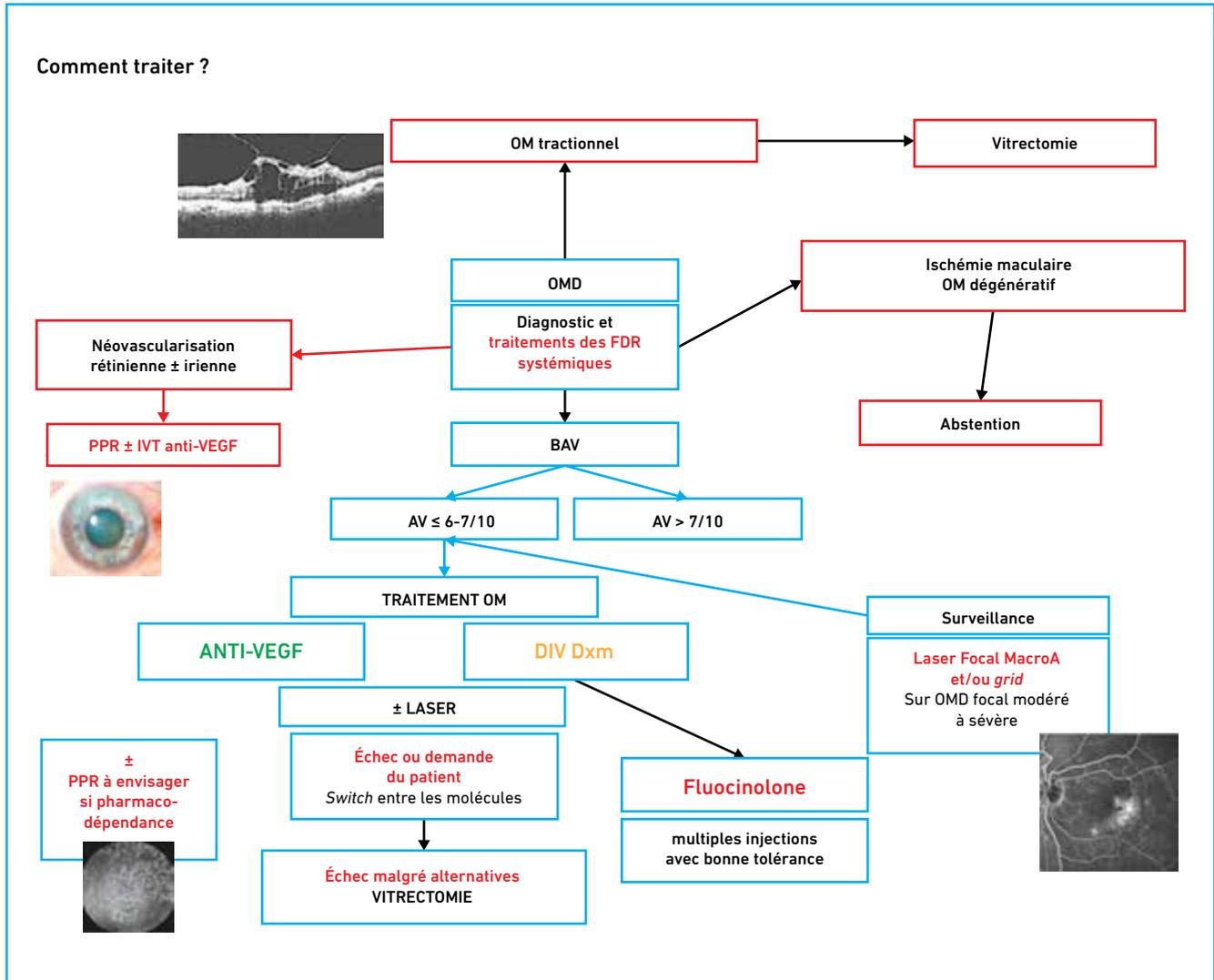


Fig. 3 : Arbre décisionnel du bilan et du traitement de l'OMD.

**2. Comment les utiliser? (fig. 3)**

Il est indispensable de garder un rationnel clair. Dès lors qu'il existe un OMD diffus ou un OMD focal avec baisse d'acuité visuelle, le traitement de première intention doit reposer sur les IVT. Les anti-VEGF et la dexaméthasone peuvent être utilisés en première intention selon les recommandations de l'HAS et selon leur AMM.

Cependant, il est indispensable de ne pas méconnaître les règles de bonne

pratique qui reposent sur une triade que je décrirais comme celle des "3 P":

- traiter **précocement** : ne pas laisser se chroniciser l'OMD, un délai de 3 mois semble raisonnable;
- traiter **puissamment** (intensif) : injecter avec une phase d'induction pour les anti-VEGF de 5 IVT mensuelles et 1,5 DDIV sur les 6 premiers mois et réinjecter dès la récurrence, que ce soit pour les anti-VEGF ou la DDIV ;
- traiter de façon **persistante** : en maintenant une pression thérapeutique prolongée durant au moins les

2 premières années, ce qui permet de relâcher cette pression dans un deuxième temps à condition d'équilibrer les facteurs systémiques durant cette même période.

Ce n'est qu'après une période de 6-9 mois qu'une molécule utilisée en première intention de façon rigoureuse peut être évaluée correctement. Un sous-traitement est systématiquement à l'origine d'un échec ou au mieux d'une sous-efficacité de la molécule, et doit donc être évité à tout prix.

## I Revues générales

En cas d'échec, il est habituel de passer d'une classe thérapeutique à une autre. Cependant, en cas de contre-indication, un changement de molécule au sein de la même classe peut se discuter. À l'inverse, une mauvaise tolérance à une classe thérapeutique doit conduire à un changement de classe. Le traitement par acétonide de fluocinolone ne peut être envisagé qu'après échec, insuffisance d'efficacité ou de durabilité des traitements de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> intention dans le cadre d'un OMD chronique.

En moyenne, après les 2 premières années, les patients nécessitent d'être injectés 4 fois par an pour les anti-VEGF et 2 fois par an pour les DDIV, à condition que le traitement initial ait été mené correctement et que les facteurs de risques systémiques aient été contrôlés. Cependant, ces moyennes ne reflètent pas l'ensemble des cas. En cas d'échec des traitements pharmacologiques de 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> intention associés ou non au laser, une vitrectomie peut être discutée, mais cette indication n'est pas consensuelle.

Le traitement laser garde une place en première intention sur les OMD focaux avec menace fovéolaire (modérés à sévères) qui nécessitent la réalisation d'un laser en *grid*. Le traitement est appliqué sur toute la zone d'épaississement rétinien, en réalisant un traitement en quinconce dans toute la zone d'œdème (*grid*). Il est appliqué sur toute la surface épaissie en OCT, souvent au centre d'une couronne d'exsudats en épargnant les 1 000 µm centraux. Les impacts doivent être à la limite de la visibilité en utilisant des spots de 50 à 100 µm, 0,03 à 0,05 s et de faible puissance. Le laser en *grid* peut aussi être associé aux IVT en cas d'efficacité insuffisante avec apparition d'une composante focale non visible initialement du fait d'un OMD diffus. Par ailleurs, un laser focal réalisé sur des macroanévrismes peut être utile pour faire régresser un OMD focal réfractaire (fig. 4).

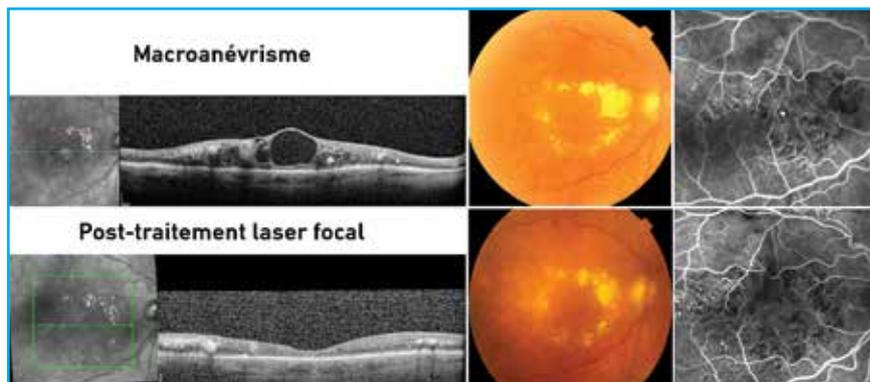


Fig. 4 : OMD avec macroanévrisme avant et après traitement laser focal (courtesy Dr B. Dupas).

### ■ Conclusion

L'OMD a bénéficié ces dernières années des avancées dans le domaine pharmacologique, permettant de conserver le potentiel visuel de nos patients diabétiques. Il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'une pathologie systémique pour laquelle le bilan et le traitement des facteurs systémiques est indispensable.

Les thérapeutiques IVT actuelles permettent une amélioration fonctionnelle (> stabilisation) mais nécessitent une utilisation rationnelle. Il est indispensable de garder à l'esprit la triade des "3 P" : traiter précocement, puissamment et de façon prolongée. Le choix de la molécule doit prendre en considération les éléments contextuels (locaux, généraux et environnementaux) et les protocoles adaptés au mieux selon les standards et vos pratiques.

### BIBLIOGRAPHIE

1. PORTA M, MAURINO M, SEVERINI S *et al*. Clinical characteristics influence screening intervals for diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 2013;56:2147-2152.
2. FRANK RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*, 2004;350:48-58.
3. PETRELLA RJ, BLOUIN J, DAVIES B *et al*. Prevalence, demographics, and treatment characteristics of visual impairment due to diabetic macular edema

in a representative Canadian cohort. *J Ophthalmol*, 2012;2012:159167.

4. KLEIN R, KLEIN BE, MOSS SE *et al*. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 1984;91:1464-1474.
5. CIULLA TA, AMADOR AG, ZINMAN B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*, 2003;26:2653-2664.
6. REDDY RK, PIERAMICI DJ, GUNE S *et al*. Efficacy of ranibizumab in eyes with diabetic macular edema and macular nonperfusion in RIDE and RISE. *Ophthalmology*, 2018;125:1568-1574.
7. BANSAL AS, KHURANA RN, WIELAND MR *et al*. Influence of glycosylated hemoglobin on the efficacy of ranibizumab for diabetic macular edema: a post hoc analysis of the RIDE/RISE trials. *Ophthalmology*, 2015;122:1573-1579.
8. MATSUDA S, TAM T, SINGH RP *et al*. The impact of metabolic parameters on clinical response to VEGF inhibitors for diabetic macular edema. *J Diabetes Complicat*, 2014;28:166-170.

F. Matonti a déclaré des activités de consultant pour Allergan, Bayer, Novartis et Horus. J. Conrath, F. Devin et C. Morel ont déclaré des activités de consultant pour Allergan, Bayer et Novartis. B. Morin a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

**réalités**

OPHTALMOLOGIQUES



**réalités**

PÉDIATRIQUES

vous invitent à la retransmission **EN DIRECT** sur internet  
de la **WEBCONFÉRENCE INTERACTIVE**

# Freination de la myopie chez l'enfant: quels enjeux ?

**Mardi 24 septembre 2019**

**de 20 h 45 à 22 h 00**



Avec la participation des :

- Pr Dominique BREMOND-GIGNAC (Ophtalmologiste)
- Dr Aurore MUSELIER-MATHIEU (Ophtalmologiste)
- Dr Elisa SEROR (Pédiatre)
- M. Pierre FOURNIER (Opticien)

Pendant toute la durée de la webconférence interactive, vous pourrez poser  
**EN DIRECT** vos questions aux experts.

**Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé**

Cette retransmission est accessible sur le site :  
**[www.myopie-freination.com](http://www.myopie-freination.com)**



Avec le soutien institutionnel de



CooperVision®  
Live Brightly.™



## I Revues générales

# Traitement médical de l'orbitopathie dysthyroïdienne : état des lieux

**RÉSUMÉ :** Ces 4 dernières années, le traitement médical de l'orbitopathie dysthyroïdienne (ODT) a connu plusieurs évolutions majeures. Ces dernières vont probablement modifier dans les années à venir notre prise en charge médicale de cette affection. L'objectif de cet exposé est de faire le point sur ces nouvelles thérapeutiques en se basant sur une analyse critique de la littérature.



**A. MARTEL<sup>1</sup>, J.-L. SADOUL<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Service d'Ophtalmologie, Hôpital Pasteur 2, CHU de NICE,

<sup>2</sup> Service d'Endocrinologie, Hôpital de L'Archet, CHU de NICE.

### ■ Rappels épidémiologiques

Dans 90 % des cas, l'orbitopathie dysthyroïdienne (ODT) est secondaire à une maladie de Basedow. Dans 5 % des cas elle concerne des patients en hypothyroïdie, et dans 5 % des cas des sujets euthyroïdiens. L'ODT peut survenir avant (20 %), au moment (40 %) ou après (40 %) le diagnostic de la maladie de Basedow. La plupart du temps, l'ODT y est mineure et ce n'est que pour 25 % à 50 % des patients que l'ODT est significative, principalement dans les 18 premiers mois suivant le diagnostic [1].

En moyenne, 4 femmes sont touchées pour 1 homme. Le tabac constitue un facteur déclenchant et aggravant majeur. L'ODT est à l'origine d'une altération de la qualité de vie et de dépression souvent sous-diagnostiquées. Récemment, un risque de suicide accru a été mis en évidence chez ces patients.

### ■ Brefs rappels physiopathologiques et moléculaires

L'ODT résulte d'un conflit entre :

- **Un contenant :** l'orbite osseuse, inextensible.
- **Un contenu :** son augmentation est expliquée par une hypertrophie des

muscles oculomoteurs et de la graisse orbitaire. Cela va conduire à une hyperpression intraorbitaire chronique à l'origine d'une stase veineuse. Cette dernière va elle-même aggraver l'œdème orbitaire et l'hypertrophie musculaire. Ainsi se crée le cercle vicieux de l'ODT.

Au niveau cellulaire et moléculaire, les 2 acteurs principaux dans l'ODT sont :

- **La thyroïde :** par la sécrétion d'auto-anticorps produits par les lymphocytes B (anticorps anti-récepteur à la TSH, anticorps anti-récepteur de l'IGF-1) et par l'activation de lymphocytes T.

- **Le fibroblaste orbitaire :** il exprime à sa surface les récepteurs de la TSH et de l'IGF-1. Leur activation par les lymphocytes et les cytokines va conduire à la production de :

- cytokines pro-inflammatoires en synergie avec les lymphocytes (IL1, IL6, interféron, TGF, TNF...);
- glycosaminoglycane, dont l'acide hyaluronique, très hydrophiles conduisant à l'œdème orbitaire et à l'hypertrophie oculomotrice;
- leptine et liponectine participant à une adipogénèse accrue.

### ■ Évolution de l'ODT (fig. 1)

Dans la plupart des cas, l'évolution de l'ODT obéit à la courbe de Rundle [1]. Il faut distinguer 2 phases :

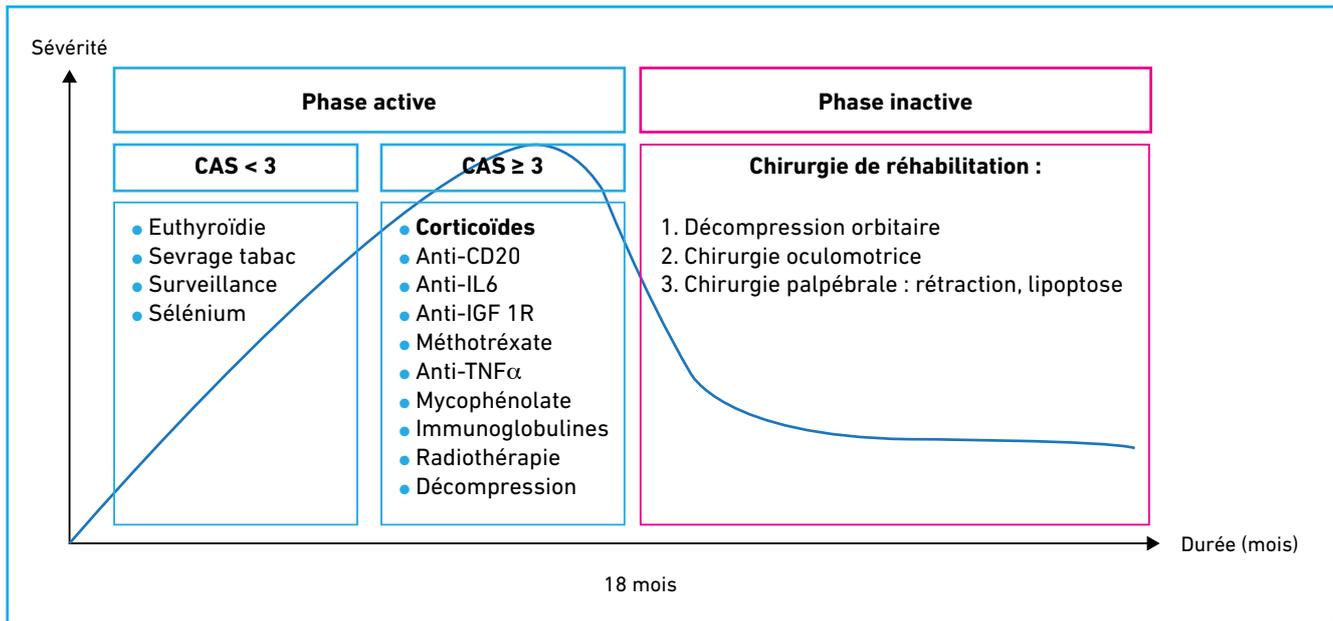


Fig. 1 : Évolution naturelle de l'ODT avec traitements proposés en fonction du stade de la maladie.

>>> **La phase inflammatoire/active :** d'une durée d'environ 18 mois, elle est marquée par une inflammation orbitaire active évaluée par le score d'activité CAS (*Clinical Activity Score*), décrit par le Pr Mourits. Le CAS est un score clinique qui évalue 7 critères lors de la 1<sup>re</sup> consultation et 10 critères en cas de suivi (**tableau I**). Un score  $\geq 3/7$  ou  $\geq 4/10$  en cas de suivi permet de porter l'indication d'un traitement médical.

<b>CAS (<i>Clinical Activity Score</i>)</b> <b>Chaque item compte pour 1 point</b> Si score $\geq 3/7$ ou $\geq 4/10$ : indication traitement
Douleur rétro-oculaire spontanée
Douleur à la mobilisation oculaire
Hyperhémie conjonctivale
Caroncule
Chémosis
Œdème palpébral
Érythème palpébral
Baisse d'acuité visuelle $\geq 1$ ligne Snellen
Aggravation exophtalmie $\geq 2$ mm
Aggravation limitation oculomotrice $\geq 8^\circ$

Tableau I : Score d'activité de Mourits (CAS).

>>> **La phase fibrosante/inactive :** elle fait suite à la phase inflammatoire. Les séquelles fibrosantes de la maladie sont au premier plan. Après 6 mois d'inactivité, une chirurgie reconstructrice est envisageable. Elle est généralement réalisée dans un ordre précis : décompression orbitaire, chirurgie oculomotrice puis chirurgie palpébrale.

Dans cet exposé, nous ne traiterons que du traitement médical de la phase inflammatoire.

### ■ Rappels cliniques

>>> **Phase inflammatoire :** les signes fonctionnels sont principalement des douleurs rétro-oculaires et/ou une diplopie binoculaire. L'examen clinique s'attachera à évaluer le CAS, l'exophtalmie, la lagophtalmie, la rétraction palpébrale et les limitations oculomotrices.

Les 3 principales complications sont :  
– la neuropathie optique compressive : le nerf optique est comprimé à l'apex orbitaire par les muscles oculomoteurs hypertrophiés ;

– l'atteinte cornéenne : favorisée par la lagophtalmie (elle-même favorisée par l'exophtalmie et la rétraction palpébrale), l'absence de signe de Charles Bell (par fibrose du muscle droit inférieur) et par la sécheresse quantitative ;  
– l'hypertonie intraoculaire : favorisée par une gêne au retour veineux.

>>> **Phase fibrosante/inactive :** les séquelles de l'ODT sont retrouvées : exophtalmie parfois défigurante et le plus souvent mal vécue même si elle est modérée ou minime, strabisme incomitant (généralement ésoptropie + hypotropie), rétraction palpébrale supérieure et inférieure, lipoptose.

**3 formes cliniques** peuvent être distinguées, même si parfois intriquées [1] :

>>> **Forme grasseuse prédominante :** l'exophtalmie et la lipoptose sont au premier plan. Ce sont les formes les plus impressionnantes cosmétiquement parlant, mais la neuropathie optique compressive y est rare.

>>> **Forme myogénique prédominante :** la diplopie et la restriction oculomotrice

## I Revues générales

sont au premier plan. Cette forme est souvent peu inflammatoire avec un CAS peu important pouvant conduire à un sous-traitement de ces patients en phase active.

**>>> Forme congestive chronique :** elle est en rapport avec une stase veineuse orbito-palpébrale chronique responsable de douleurs orbitaires d'hyperpression, d'une hyperhémie conjonctivale et d'un chémosis. Le CAS est généralement élevé en dépit d'une véritable inflammation active. Ces patients peuvent être surtraités et expliquer l'échec des traitements anti-inflammatoires entrepris.

### Quels pièges dans la littérature ?

Outre les biais méthodologiques, trois principaux pièges spécifiques de l'ODT compliquent l'interprétation de la littérature scientifique.

#### >>> 1<sup>er</sup> piège : le CAS

Il constitue souvent le critère de jugement principal des différentes études sur l'ODT. Or, ce dernier manque de spécificité (environ 80 %). Dans l'ODT, beaucoup de patients présentent une kératite ou sont placés sous traitement hypotonisant comme les prostaglandines. Ces derniers peuvent conduire à une surestimation du CAS *via* les douleurs et les rougeurs oculaires et/ou palpébrales occasionnées. La forme congestive chronique peut elle aussi conduire à une surestimation du CAS.

Ces patients risquent d'être surtraités, sans succès, puisque la plupart des médicaments à notre disposition ne sont actifs que sur l'inflammation.

#### >>> 2<sup>e</sup> piège : la diversité des critères d'inclusion

Les études sont difficilement comparables compte tenu de la diversité des critères d'inclusion, notamment la durée

d'évolution de l'ODT, le statut thyroïdien, le tabagisme, le traitement contrôle (placebo ou corticoïdes).

#### >>> 3<sup>e</sup> piège : l'évolution naturelle de l'ODT

Comme présenté ci-dessus, l'ODT obéit généralement à la courbe de Rundle avec une extinction de la phase inflammatoire survenant spontanément. Cette amélioration spontanée est à prendre en considération dans les études. Cette dernière explique pourquoi environ 20 % des patients placés sous placebo s'améliorent sur le plan clinique dans la plupart des études.

### Traitements médicaux de l'ODT dans tous les cas

L'*European Group On Graves Orbitopathy* (EUGOGO) a récemment émis plusieurs recommandations s'appliquant à tout patient présentant une ODT, quel que soit son degré d'activité [2].

>>> La prise en charge des ODT modérées à sévères doit idéalement être réalisée dans des centres de référence pluridisciplinaires avec des ophtalmologistes et endocrinologues rompus à cette pathologie.

>>> L'utilisation de larmes est recommandée. Outre la lagophthalmie, les patients atteints d'une ODT présentent souvent une sécheresse quantitative en rapport avec une atteinte concomitante auto-immune de la glande lacrymale principale.

>>> Le sevrage tabagique est primordial. Plusieurs études ont démontré que le tabagisme provoquait plus de passage de formes minimales vers des formes modérées à sévères, aggravait la sévérité des lésions et limitait l'efficacité des traitements immunosuppresseurs.

>>> L'obtention de l'euthyroïdie est également indispensable. Elle ne modifie

pas l'histoire naturelle de la maladie, mais permet de diminuer la gravité de l'ODT. Les antithyroïdiens de synthèse sont toujours prescrits en 1<sup>re</sup> intention. Les excursions en hypothyroïdie par l'effet stimulant sur la trophicité thyroïdienne sont génératrices d'une aggravation de l'ODT, il faut donc les éviter par un suivi approprié et très régulier des patients.

En cas de besoin, le recours à la thyroïdectomie ou à l'iode radioactif (IRA thérapie) est possible, mais ces traitements dits radicaux sont plus volontiers utilisés une fois la phase inflammatoire terminée. L'IRA thérapie peut provoquer une exacerbation aiguë de l'ODT justifiant la prescription concomitante de corticoïdes pendant 6 à 12 semaines. Dans tous les cas, il faudra éviter la survenue d'une hypothyroïdie dans les suites, cette dernière étant autant voire plus délétère que l'hyperthyroïdie.

### Traitements médicaux de l'ODT active avec CAS < 3

Le sélénium est un antioxydant incorporé dans les sélénoprotéines qui aident à la régulation thyroïdienne. Plusieurs études *in vitro* ont démontré son intérêt dans l'ODT.

Dans une étude clinique publiée en 2011 [3], l'administration de sélénium, à une dose de 100 µg × 2/jour pendant 6 mois chez des patients en euthyroïdie avec une ODT minimale, a démontré contre placebo une amélioration de la qualité de vie (p < 0,001), une diminution des atteintes oculaires (p = 0,01), une réduction du risque de conversion vers une forme plus sévère (p = 0,01) et une diminution du CAS (p < 0,001) à 6 mois et à 12 mois. Dans cette étude, aucun effet secondaire n'a été constaté avec le sélénium.

La prescription de sélénium est aujourd'hui recommandée par les membres de l'EUGOGO. En France, le

sélénium peut être délivré sur ordonnance en solution buvable mais sans remboursement. Il existe aussi en vente libre sous forme de granules.

## Traitements médicaux de l'ODT active avec CAS $\geq 3$

De nombreuses molécules, plus ou moins prometteuses, ont été étudiées ces dernières années. Les injections péri-bulbaires et la radiothérapie orbitaire ne seront pas développées.

### 1. Corticoïdes

Ils restent, à ce jour, après les “petits moyens”, le traitement de première intention recommandé par l'EUGOGO [2] selon le protocole suivant :

- 1 bolus hebdomadaire de 500 mg IV pendant 6 semaines ;
- 1 bolus hebdomadaire de 250 mg IV pendant 6 semaines en cas d'efficacité des 6 premiers bolus.

La morbidité de ce traitement est d'environ 6,5 % (hyperglycémie, cardiopathie, HTA, troubles de l'humeur, hépatite toxique, réaction allergique). L'administration doit être faite en milieu hospitalier avec une surveillance appropriée. La mortalité est de 0,6 %. Il est recommandé de ne pas dépasser une dose cumulée de 8 g. Le taux de réponse est en moyenne de 50 à 75 % avec 10 à 15 % de rechutes après traitement. L'efficacité clinique à 6 semaines serait le reflet de l'efficacité finale des stéroïdes. Les corticoïdes oraux ne devraient plus être prescrits car ils sont à la fois moins efficaces et plus délétères que la voie intraveineuse.

Les corticoïdes constituent donc la pierre angulaire du traitement de l'ODT avec CAS  $\geq 3$ . Cependant, un quart des patients ne répondent pas à ce traitement et 15 % rechuteront après bolus avec une morbidité non nulle. Ces chiffres justifient à eux seuls la recherche de nouvelles thérapeutiques.

### 2. Anti-CD20 (rituximab)

Le rituximab est un anticorps monoclonal permettant une déplétion transitoire en lymphocytes B matures et prématures. Depuis plusieurs années, des études non contrôlées ou des petites séries de cas ont été publiées concernant ce traitement. En 2015, 2 essais thérapeutiques randomisés et contrôlés avec le rituximab conduisaient à deux conclusions radicalement opposées.

Le premier essai, celui de Salvi *et al.* [4], comparait le rituximab 1 000 mg en 2 injections à 15 jours d'intervalle (n = 15) avec les bolus de corticoïdes administrés selon le protocole EUGOGO (n = 16). Les patients étaient traités précocement (durée moyenne d'évolution de l'ODT = 4,5 mois). Le critère de jugement principal était composite : baisse du CAS  $\geq 2$  points ou CAS < 3 à 6 mois.

L'étude a été stoppée prématurément à la demande du comité d'éthique suite à la constatation de meilleurs résultats dans le groupe rituximab. Salvi *et al.* retrouvaient une différence statistiquement significative en termes de CAS < 3 en faveur du groupe rituximab (p = 0,043), mais sans différence en terme de réduction du CAS  $\geq 2$  points (p = NS). Aucune différence en termes de réduction de l'exophtalmie ou d'amélioration de l'état oculomoteur n'était constatée. La principale limitation de cette étude est son faible effectif.

Le second essai, celui de Stan *et al.* [5], comparait le rituximab selon le même protocole que Salvi *et al.* (n = 13) versus placebo (n = 12). Les patients étaient inclus plus tardivement que précédemment (12,4 mois dans le groupe rituximab). Le critère de jugement principal était la réduction du CAS  $\geq 2$  points. Dans leur étude, Stan *et al.* ne retrouvaient aucune différence significative entre les deux groupes concernant le critère de jugement principal (p = NS). Aucune efficacité sur l'exophtalmie et

le statut oculomoteur n'a été constaté. Deux cas de neuropathie optique survenant dans le groupe rituximab ont été diagnostiqués. Le faible effectif et l'inclusion tardive des patients constituent les principales limites de cette étude.

Ces résultats contradictoires permettent d'aborder une notion fondamentale : celle du timing idéal de traitement. En effet, dans l'étude de Salvi *et al.*, les patients étaient traités précocement : 5,2 mois après le début de l'ODT versus 12,4 mois dans l'étude de Stan *et al.* De plus, les patients dans l'étude de Salvi *et al.* étaient plus jeunes mais également plus fumeurs. Enfin, Salvi *et al.* comparaient le rituximab aux corticoïdes alors que Stan *et al.* comparaient le rituximab au placebo. Ces différences de protocole et de critères d'inclusion expliquent les conclusions contradictoires retrouvées. Actuellement, aucune étude contrôlée ne l'emporte sur l'autre.

### 3. Anti-IL6 (tocilizumab)

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur à l'IL6. Il est utilisé depuis 2008 dans certaines pathologies inflammatoires avec un bon profil de sécurité. L'IL6 est une cytokine pivotale dans la physiopathologie de l'ODT.

En 2014, l'équipe de Pérez-Moreiras a réalisé une étude prospective unicentrique non comparative retrouvant une efficacité du tocilizumab à la fois sur le CAS mais aussi sur l'exophtalmie et la diplopie [6]. Pour la première fois, une molécule semblait influencer l'évolution naturelle de la maladie avec réduction de l'exophtalmie sans rechute à l'arrêt. À noter que la moitié des patients inclus avaient une ODT évoluant depuis plus d'un an. La seule limitation, majeure, est le caractère non contrôlé et randomisé de cette étude.

Il y a quelques mois, les résultats de l'étude prospective, contrôlée et randomisée menée par Pérez-Moreiras ont

## I Revues générales

été publiés dans l'*American Journal of Ophthalmology*. 32 patients présentant une orbitopathie dysthyroïdienne active (CAS  $\geq 4/10$ ) et résistant au traitement par corticoïdes ont été inclus, 15 dans le groupe tocilizumab (TCZ) et 17 dans le groupe placebo. Le TCZ était administré à la dose de 8 mg/kg IV toutes les 4 semaines (4 cures). Le critère de jugement principal était la réduction  $\geq 2$  du CAS à 4 mois. Tous les patients étaient non-fumeurs et en euthyroïdie avec une durée des symptômes équivalente (1 an) dans les 2 groupes.

Le groupe TCZ a démontré son efficacité sur le critère de jugement principal de manière statistiquement significative : tocilizumab 14/15 (93,3 %) versus placebo 10/17 (58,8 %),  $p = 0,04$ . Cette différence n'était pas retrouvée à 40 semaines. On retrouvait une réduction médiane significative de 1,5 mm de l'exophtalmie dans le groupe TCZ à 4 mois mais pas à 40 semaines. 2 patients dans le groupe TCZ ont présenté des effets secondaires graves avec un cas d'élévation des transaminases et un cas de pyélonéphrite aiguë.

#### 4. Antagonistes du récepteur de L'IGF-1 (teprotumumab)

Depuis quelques années, l'IGF-1 est incriminée dans la physiopathologie de l'ODT. Des anticorps activateurs des récepteurs de l'IGF-1 ont déjà été identifiés chez des patients avec une ODT.

En 2018, le premier essai avec un anticorps monoclonal antagoniste des récepteurs l'IGF-1, le teprotumumab, a été publié [7]. C'est une étude prospective randomisée contrôlée multicentrique conduite sur 87 patients ayant une ODT évoluant depuis moins de 9 mois. Le teprotumumab (8 injections espacées de 3 semaines) était comparé à un placebo. Le critère de jugement principal était composite (baisse du CAS ou réduction de 2 mm de l'exophtalmie). Le teprotumumab était statistiquement plus efficace que le placebo en termes de

## POINTS FORTS

- Le traitement de l'ODT en phase inflammatoire dépend du score d'activité (CAS).
- Si le CAS est  $< 3$ , un traitement par sélénium peut être débuté.
- Si le CAS est  $\geq 3$ , un traitement par bolus de corticoïdes conformément au protocole EUGOGO est recommandé et demeure la référence.
- Un quart des patients ne répondront pas aux corticoïdes et 15 % présenteront des rechutes à l'arrêt du traitement. Dans ces cas précis, des thérapies ciblées anti-CD20 (rituximab), anti-IL6 (tocilizumab) ou anti-IGF-1R (teprotumumab) peuvent être prescrites avec des résultats prometteurs.
- En cas de complications (neuropathie optique compressive, exposition cornéenne), des bolus de 1 g de corticoïdes sont prescrits. En cas d'échec, une décompression orbitaire devra être réalisée en urgence.

réduction du CAS et de l'exophtalmie. Le principal effet secondaire était la survenue d'hyperglycémie (12 %).

Cette étude, d'un point de vue méthodologique et effectif, est la plus importante jamais réalisée sur le traitement de l'ODT, hors corticoïdes. Les limites de cette étude sont la durée d'évolution moyenne de l'ODT (4,7 mois dans le groupe teprotumumab) rarement rencontrée en pratique, l'utilisation d'un critère de jugement principal composite qui a tendance à surévaluer les résultats favorables, et le plus grand nombre de patients tabagiques dans le groupe placebo.

#### 5. Méthotrexate

Le méthotrexate est un antimétabolite fréquemment utilisé dans de nombreuses pathologies inflammatoires. Son profil de sécurité est bien connu. Plusieurs études, toutes rétrospectives, ont été conduites chez des patients avec une ODT [8]. De nombreuses posologies ont été utilisées.

Globalement, le méthotrexate semble efficace en termes de réduction du CAS

et d'amélioration de la motilité oculaire sans action sur l'exophtalmie. Les effets secondaires dépendent de la posologie utilisée. Le niveau de preuve scientifique dans l'ODT est cependant faible.

#### 6. Anti-TNF alpha

Très peu d'études sont disponibles sur l'efficacité des anti-TNF dans l'ODT. Des études sur l'utilisation de l'éta nercept [9] et l'adalimumab, toutes rétrospectives, retrouvaient une efficacité d'environ 60 % en termes de réduction du CAS. Le niveau de preuve scientifique est faible.

#### 7. Autres

**La ciclosporine** a été dans le passé utilisée avec des résultats difficiles à interpréter. Ses effets secondaires à type de nephrotoxicité et d'HTA limitent son utilisation.

**Le mycophénolate** (360 mg  $\times$  2/jour pendant 6 mois), en adjonction aux bolus de méthylprednisolone selon le protocole EUGOGO, a récemment, dans une étude européenne multicentrique contrôlée et randomisée, démontré sa supériorité

par rapport aux bolus de méthylprednisolone seuls en termes de réduction du CAS, exophtalmie, diplopie, œdème palpébral (score composite) [10].

Les analogues de la somatostatine ont été étudiés dans plusieurs études [11] de faible niveau de preuve. Globalement, les résultats sont contradictoires et le niveau de preuve scientifique faible.

### 8. Quelles molécules à l'étude ?

Des **inhibiteurs de la tyrosine kinase** (imatinib) visant à bloquer le PDGF vont bientôt être à l'étude.

Le traitement le plus prometteur semble être les **antagonistes du récepteur à la TSH**. Les études *in vitro* sont prometteuses et des études *in vivo* devraient être conduites prochainement.

### 9. Cas particulier de la neuropathie optique

En cas de neuropathie optique compressive, l'EUGOGO recommande l'administration de bolus de corticoïdes à la dose de 1 g/j pendant 3 jours par semaine, à répéter une 2<sup>e</sup> semaine en cas d'efficacité. L'efficacité globale des corticoïdes dans cette indication est d'environ 40 à 60 %. En cas d'échec à 15 jours, une décompression orbitaire est indiquée [2].

Plusieurs *case reports* ont étudié l'efficacité de certaines thérapies ciblées, notamment le rituximab et le tocilizumab, dans cette indication avec des résultats contradictoires : aggravation dans certains cas (par *release* cytokinique) et amélioration dans d'autres. Aucun consensus n'existe et le protocole EUGOGO reste la référence.

## Conclusion

Ces dernières années, de nombreuses thérapies ciblées sont venues renforcer l'arsenal thérapeutique à disposition des ophtalmologistes et endocrinologues confrontés à l'ODT active. Les 3 molécules les plus prometteuses sont les anti-CD20, les anti-IL6 et les antagonistes du récepteur à l'IGF-1. Ces nouvelles molécules soulèvent cependant certaines questions, notamment :

- la durée optimale de traitement ;
- le prix souvent rédhibitoire pour certaines institutions hospitalières ;
- leur utilisation en pratique clinique souvent difficile : pas d'AMM dans cette indication, nécessité d'une évaluation infectieuse et vaccino-logique rendant impossible leur utilisation en urgence.

L'application stricte des recommandations EUGOGO est indispensable de sorte à ne pas méconnaître une forme sévère (neuropathie optique sans exophtalmie notamment) et à débiter précocement le traitement des formes modérées.

Les études en cours ou à venir devraient préciser la place des molécules nouvelles, notamment en cas d'efficacité insuffisante ou de rechute après une série de bolus de méthylprednisolone.

## BIBLIOGRAPHIE

1. CAMPI I, VANNUCCHI G, SALVI M. Therapy of endocrine disease: Endocrine dilemma: management of graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*, 2016;175:R117-133.
2. BARTALENA L, BALDESCHI L, BOBORIDIS K *et al*. The 2016 european thyroid association/european group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*, 2016;5:9-26.

3. MARCOCCI C, KAHALY GJ, KRASSAS GE *et al*. Selenium and the course of mild graves' orbitopathy. *N Engl J Med*, 2011;364:1920-1931.
4. SALVI M, VANNUCCHI G, CURRÒ N *et al*. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:422-431.
5. STAN MN, GARRITY JA, CARRANZA LEON BG *et al*. Randomized controlled trial of rituximab in patients with graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100:432-441.
6. PÉREZ-MOREIRAS JV, ALVAREZ-LÓPEZ A, GÓMEZ EC. Treatment of active corticosteroid-resistant graves' orbitopathy. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*, 2014;30:162-167.
7. SMITH TJ, KAHALY GJ, EZRA DG *et al*. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 2017; 376:1748-1761.
8. STRIANESE D, IULIANO A, FERRARA M *et al*. Methotrexate for the treatment of thyroid eye disease. *J Ophthalmol*, 2014;2014:128903.
9. PARIDAENS D, VAN DEN BOSCH WA, VAN DER LOOS TL *et al*. The effect of etanercept on graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye Lond Engl*, 2005;19:1286-1289.
10. KAHALY GJ, RIEDL M, KÖNIG J *et al*. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe graves' orbitopathy (MINGO): a randomized, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018;6:287-298.
11. STAN MN, GARRITY JA, BRADLEY EA *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91:4817-4824.

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

## I Revues générales

# VPC : une forme de DMLA ou une pathologie à part entière ?

**RÉSUMÉ :** À la question posée “La VPC est une forme de DMLA ou une pathologie à part entière?”, la réponse n’est pas si simple, car il existe de nombreuses controverses. En effet, il existe des caractéristiques épidémiologiques, histologiques et cliniques différentes et communes entre ces deux entités. Cependant, la présence d’une pachychoïde dans la VPC suggère des mécanismes physiopathologiques différents.

La capacité à identifier par l’imagerie ces deux entités permet une approche thérapeutique plus spécifique.



**M. SROUR, É. SOUIED**  
Service d’Ophtalmologie, CHIC CRÉTEIL.

La vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) a été décrite pour la première fois par Yannuzzi en 1982 [1]. Elle est décrite comme une vascularisation anormale et ramifiée de la choroïdienne interne, associée à des dilatations vasculaires anévrysmales et pouvant être responsable d’un décollement de l’épithélium pigmentaire (DEP) séreux, et parfois d’un véritable tableau hémorragique. La VPC est le plus souvent idiopathique, mais peut aussi être secondaire à une dégénérescence maculaire liée à l’âge (DMLA) exsudative, un staphylome myopique, une épithéliopathie rétinienne diffuse (ERD) ou un nævus.

Plus récemment, Freund intègre la VPC dans le spectre des pachychoïdes [2] (*tableau I*), et a récemment rebaptisé la VPC en “néovaisseaux de type 1 avec anévrysmes” [3].

### Quelles sont finalement les différences entre la DMLA et la VPC ?

#### 1. Épidémiologie (*tableau II*)

Sur le plan épidémiologique, à l’inverse de la DMLA exsudative, la prévalence de

la VPC est plus marquée dans les populations asiatiques que dans les populations caucasiennes. L’âge de découverte [4] reste plus précoce dans la VPC (60 ans *versus* 70 ans dans la DMLA exsudative), et touche plus souvent les femmes que les hommes (chez les caucasiens).

Cependant, les deux entités partagent certains facteurs de risques environnementaux (le tabac) et génétiques [2] (*CFH, HTRA1, LOC387715*), avec un *odds ratio* et des fréquences alléliques différents. Le tabagisme est significativement associé à la fois à la VPC et à la DMLA exsudative. Dans une étude sur la population chinoise, les personnes qui fument ont 4 fois plus de risque d’avoir une VPC [5].

#### 2. Présentation clinique

Concernant la présentation clinique du fond d’œil, la VPC peut se caractériser dans de nombreux cas par une atteinte extrafovéolaire et parfois périphérique, avec absence de drusen au pôle postérieur. Elle s’accompagne souvent d’une lésion hémorragique avec des exsudats.

L’angiographie au vert d’infracyanine (ICG-A) est traditionnellement considérée comme le *gold standard* ou l’examen

	PACHYCHOROÏDE NON NÉOVASCULAIRE			PACHYCHOROÏDE NÉOVASCULAIRE	
	<i>Pachychoroid pigment epitheliopathy (PPE)</i>	<i>Peripapillary pachychoroid sd (PPS)</i>	CRSC aiguë/K	<i>Pachychoroid neovasculopathy (PNV)</i>	Vasculopathie polypoïdale (PCV)
Clinique	AEP localisées	AEP inter-PM + logettes ± DSR	DEP séreux/ bulle DSR	NVC type 1	Polypes
A. Fluo	Non spécifique	Non spécifique	DEP séreux/ point de fuite	DEP-V	Polypes
Autofluo	AEP localisées	AEP localisées	± Coulée gravitationnelle	Non spécifique	Non spécifique
ICG	Hyperperméabilité			Plaque NVC	Polypes
OCT-EDI	Pachychoroïde avec présence de <i>pachyvessels</i>				
OCT-A	Absence de flux			Type 1 NVC	BVN ± polypes

Tableau I : Spectre des pachychoroïdes.

de référence du diagnostic de la VPC. Elle permet de visualiser les polypes ou dilations anévrysmales sous la forme de lésions hyperfluorescentes arrondies dès les temps précoces pouvant donner donnant un aspect dit “en grappe de raisin”, qui peuvent persister aux temps tardifs. Mais une atténuation de leur hyperfluorescence peut être observée, réalisant alors un phénomène de *wash-out*. Le BVN (*branching vascular network*) qui peut accompagner les polypes est visible dès les temps précoces et peut être visualisé aux temps tardifs sous la forme d’une plaque hyperfluorescente.

L’ICG-A peut aussi retrouver une hyperperméabilité choroïdienne dans les VPC mais jamais dans la DMLA exsudative (fig. 1). À l’inverse, les NVC de la DMLA sont le plus souvent de localisation rétrofovéolaire ou juxtafovéolaire, avec au fond d’œil la présence d’une maculopathie drusénoïde associée.

Enfin, la pachychoroïde visualisée en OCT accompagne souvent le tableau de la VPC (plus rarement celui la DMLA exsudative), et l’OCT-SD apporte une aide précieuse au diagnostic en montrant des signes caractéristiques de la VPC. On retrouve comme un soulèvement arrondi ou “en dôme” de l’EP au contenu modérément réfléchif avec des bords abrupts, la paroi hyperréfléctive de la lésion vasculaire est parfois visualisée.

Auteur	Nombre	Population	VPC/DMLA
Yannuzzi, 1999	167	Caucasiens	8 %/92 %
Wen, 2004	166	Chinois	25 %/75 %
Maruko, 2007	289	Japonais	54 %/36 % (10 % mixte)

	DMLA	VPC
Âge du diagnostic	> 70	60/70

	Population asiatique	Population caucasienne
Sexe	H > F	F > H
Localisation	Maculaire	Péripapillaire
Bilatéral	20 %	60-80 %

Tableau II : Épidémiologie de la VPC.

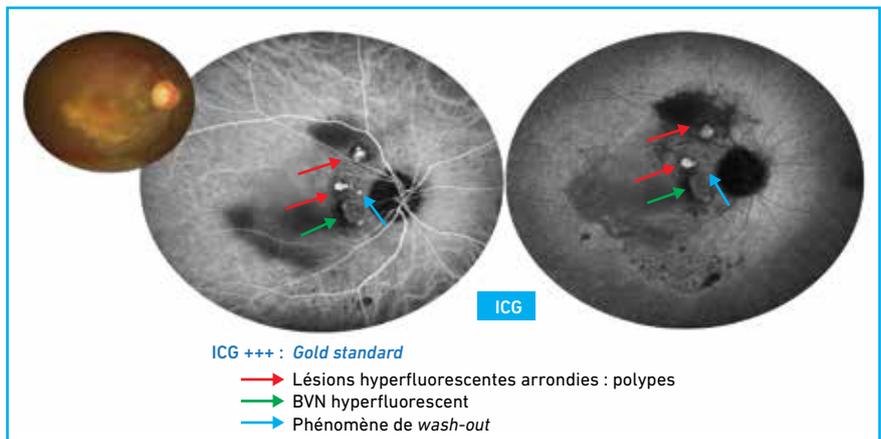


Fig. 1 : Vasculopathie polypoïdale en ICG : angiographie au vert d’indocyanine temps précoce (à gauche) et temps tardif (à droite). Visualisation des polypes sous forme de lésion hyperfluorescentes arrondies (flèches rouges) dès les temps précoces, pouvant persister aux temps tardifs, ou bien réaliser un phénomène de *wash-out* (flèches bleues). Les polypes vont être accompagnés du BVN (flèches vertes), qui est visible dès les temps précoces avec présence des polypes en son sein ou sur son bord réalisant une “lésion hyperfluorescente” tardive.

## I Revues générales

En présence de DEP, le polype est souvent appendu à la face externe de l'EP, le BVN est lui caractérisé par un soulèvement plan irrégulier de l'EP (*double layer sign*) à contenu hyperréfléctif (**fig. 2**).

### 3. Analyse histologique

La VPC se caractérise par une atteinte de la choroïde interne avec une localisation en avant de la membrane de Bruch et sous l'épithélium pigmentaire. On retrouve aussi une hyalinisation des vaisseaux choroïdiens [3] associée à une exsudation massive fibrinoplasmatique et une choroïde le plus souvent très épaissie. L'immunomarquage par anticorps anti-VEGF est inconstant.

À la différence, la DMLA exsudative se caractérise par une néovascularisation à partir de la choroïde, avec un immunomarquage des anticorps anti-VEGF qui est très important et avec une choroïde plutôt amincie.

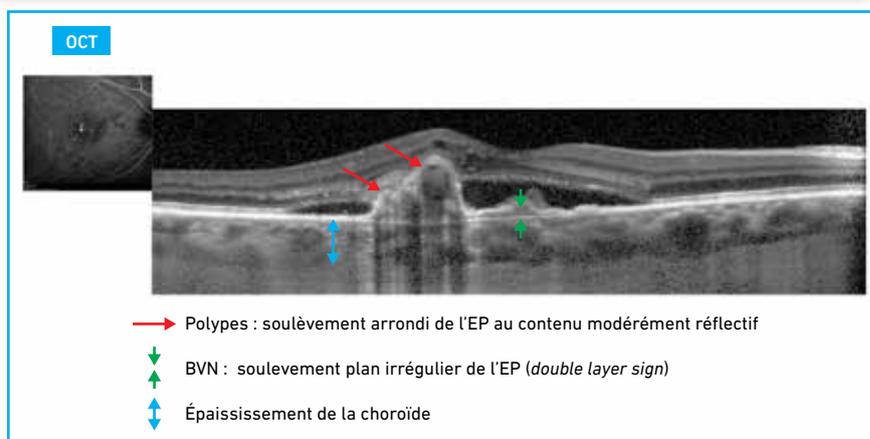
### 4. Prise en charge thérapeutique

À la différence de la prise en charge thérapeutique de la DMLA exsudative, où les anti-VEGF restent le pilier du traitement, il existe pour la VPC plusieurs alternatives thérapeutiques. Celles-ci comprennent le traitement laser focal, la photothérapie dynamique (PDT) à la vertéporfine et les anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept), avec la possibilité d'utiliser la combinaison de ces différentes options.

En effet, plusieurs études ont montré que les polypes régressent après monothérapie par PDT, mais il semble que ce traitement soit incomplet ou inactif sur le BVN associé aux polypes [6], ce qui expliquerait en partie les récurrences survenant après PDT à partir de nouvelles lésions polypoïdales provenant des branches du BVN persistant. Ainsi, la combinaison thérapeutique de la PDT à la vertéporfine avec ses effets angio-occlusifs et des anti-VEGF avec leurs effets antiangiogéniques, anti-perméabilité

## POINTS FORTS

- La VPC touche le plus souvent la population asiatique mais celle-ci n'épargne pas la population caucasienne.
- La VPC et la DMLA partagent certains facteurs de risques environnementaux et génétiques.
- Réévaluer le diagnostic de DMLA exsudative avec une ICG à la recherche de polypes si l'exsudation persiste malgré une thérapeutique bien conduite.



**Fig. 2 :** OCT d'une vasculopathie polypoïdale : on retrouve un soulèvement arrondi de l'EP au contenu modérément réfléctif avec des bords abrupts, la paroi hyperréfléctive de la lésion vasculaire est bien visualisée. Le BVN est lui caractérisé par un soulèvement plan irrégulier de l'EP (*double layer sign*) à contenu hyperréfléctif associé à une pachychoïde.

et angio-occlusifs peuvent conduire à des effets synergiques du traitement, avec pour but de limiter le nombre de retraitements.

### Y a-t-il un lien entre la VPC et la DMLA exsudative ?

Quelques études ont montré que la VPC comprend deux entités cliniques différentes, la forme idiopathique et la forme dite avec une néovascularisation choroïdienne (NVC), mais cette définition de la maladie reste controversée [7, 8].

Coscas *et al.* ont classé la VPC en deux types, la VPC idiopathique et la VPC secondaire à la DMLA [9]. Cette étude a clarifié les différences cliniques sur des

critères de diffusion angiographiques, la présence ou non de BVN en ICG et l'aspect de la choroïde en OCT. La VPC secondaire associée aux NVC de la DMLA se présente le plus souvent avec une absence de BVN et une choroïde plutôt amincie.

La VPC et la DMLA exsudative partagent la localisation des lésions entre l'EP et la membrane de Bruch (pour les néovaisseaux choroïdiens occultes). Mais les mécanismes physiopathologiques restent différents, avec probablement dans la VPC une néovasculopathie secondaire à une ischémie chronique de la choroïde interne en rapport avec la pachychoïde, et dans la DMLA exsudative une néovascularisation à partir de la choroïde.



## I Revues générales

# Peut-on faire de la rétine médicale sans l'angiographie à la fluorescéine ?

**RÉSUMÉ :** L'angiographie à la fluorescéine est un examen clé dans la détection et le suivi des pathologies rétiniennes, mais certaines techniques d'imagerie rétinienne prennent une place de plus en plus importante en rétine médicale.

L'utilisation de l'OCT dans le suivi de la DMLA a réduit l'utilisation de l'angiographie à la fluorescéine, mais l'angiographie doit être réalisée en cas de doute diagnostique ou de mauvaise réponse au traitement anti-angiogénique. Les clichés en autofluorescence sont non invasifs et apportent des informations non négligeables dans les dystrophies maculaires et la DMLA, ainsi que dans l'analyse des lésions calcifiées. L'angiographie ICG complète l'angiographie à la fluorescéine et est indispensable dans le diagnostic de la vasculopathie polypoïdale idiopathique et des néovaisseaux choroidiens occultes. Enfin, l'OCT-angiographie est une technique d'avenir qui permet d'étudier la microcirculation rétinienne et choroidienne tout en s'affranchissant de l'injection du colorant, mais son interprétation reste difficile dans certains cas et elle ne permet pas l'analyse de la rétine périphérique.

Ces techniques d'imagerie restent pour l'instant complémentaires de l'angiographie à la fluorescéine – qui reste un *gold standard* en rétine médicale – et s'inscrivent dans une démarche d'imagerie multimodale.



**N. STOLWY<sup>1</sup>, F. MATONTI<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Service d'Ophtalmologie, Hôpital Nord, MARSEILLE,

<sup>2</sup> Centre Monticelli-Paradis, MARSEILLE.

L'angiographie à la fluorescéine a été développée dans les années 1960 et permet d'étudier la dynamique circulatoire et l'imprégnation ou la diffusion du colorant dans les tissus oculaires. Elle est devenue au fil du temps un examen indispensable au diagnostic et au suivi de nombreuses pathologies rétiniennes, et est à l'heure actuelle un examen de référence en rétine médicale.

Cependant, certaines techniques d'imagerie rétinienne, récentes ou plus anciennes, jouent également un rôle clé dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces pathologies, et tendraient à remplacer l'angiographie à la fluorescéine. Quels sont ces examens ? Dans quelles indications sont-ils utiles et peut-on, à l'heure actuelle, se passer

de l'angiographie à la fluorescéine quand on fait de la rétine médicale ?

### Intérêts et limites de l'angiographie à la fluorescéine

La fluorescence repose sur l'émission lumineuse provoquée par l'excitation d'une molécule (fluorescéine ou vert d'indocyanine). Lorsqu'elle est excitée par la lumière bleue (488 nm) grâce à un filtre bleu (rétinographes classiques) ou bien un laser bleu (rétinographes à balayage laser SLO), le spectre d'émission de la fluorescéine se situe dans le jaune-vert (530 nm) et ne passe pas l'épithélium pigmentaire ni le pigment xanthophylle central. Cette lumière verte émise par les molécules de fluorescéine est ensuite captée par l'optique de la

caméra. Du fait de son faible poids moléculaire, la fluorescéine est très diffusible à travers les vaisseaux. L'angiographie à la fluorescéine permettra donc d'analyser particulièrement les troubles vasculaires rétiens.

L'aspect dynamique de cet examen est essentiel et repose sur l'analyse des temps de remplissage. L'hyperfluorescence peut être due à une diffusion (œdème maculaire, œdème papillaire, néovaisseaux), un *staining*, un effet fenêtré (atrophie), un *pooling* ou accumulation de fluorescéine dans un espace clos (détachement séreux rétinien (DSR), décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP), logettes d'œdème). Une hypofluorescence peut être observée en cas de non perfusion rétinienne (zone ischémique) ou d'effet masque (hémorragies, exsudats).

Son utilisation est large en rétine médicale et va des pathologies fréquentes comme la DMLA, le diabète, les OVR (occlusions veineuses rétiniennes) ou la CRSC (choriorétinite séreuse centrale), mais aussi aux pathologies plus rares comme les dystrophies maculaires héréditaires, les pathologies inflammatoires et tumorales. Cette diversité d'utilisation en fait un examen clé dans le diagnostic et la prise en charge de ces pathologies.

Cependant, il existe des limites à son utilisation. D'une part, l'examen est rendu difficile voire impossible par la présence de troubles des milieux comme une cataracte ou une hémorragie intravitréenne. Ensuite, le risque d'allergie doit toujours être anticipé et expliqué au patient : une hypersensibilité sévère survient dans 1/1 900 cas et conduit au décès dans 1/220 000 cas [1]. La présence dans la salle d'examen d'adrénaline et d'un chariot de réanimation est indispensable. Enfin, l'utilisation de fluorescéine doit être évitée chez la femme enceinte en l'absence de données rapportées. Et elle doit être injectée à demi-dose chez le patient insuffisant rénal.

## Quels examens tendent à remplacer l'angiographie à la fluorescéine ? Pour quelles indications ?

### 1. Tomographie en cohérence optique (OCT)

Mise en place dans les années 1990, l'imagerie OCT en domaine spectral (OCT-SD), basée sur le principe de l'interférométrie, analyse le spectre du signal de la lumière infrarouge réfléchi [2]. Elle rend possible l'analyse structurale fine de la rétine, en particulier de la macula, et est donc devenue essentielle dans le diagnostic et le suivi des pathologies maculaires. Elle permet de détecter des néovaisseaux choroïdiens liés à la DMLA avec une bonne sensibilité, mais qui reste inférieure à celle de l'angiographie à la fluorescéine dans cette indication [3, 4].

C'est pourquoi il reste recommandé de pratiquer une angiographie à la fluorescéine en cas de suspicion de néovaisseaux choroïdiens non mis en évidence à l'OCT, ou encore en cas de doute avec un diagnostic différentiel. Une fois le diagnostic de certitude établi, le suivi

des DMLA peut se réaliser grâce à l'OCT seul, qui permet de manière objective et reproductible de détecter précocement l'activité des néovaisseaux choroïdiens par la visualisation de DSR ou d'œdème maculaire cystoïde, ou d'une modification de la taille des DEP.

Au cours du suivi, la réalisation d'une angiographie à la fluorescéine n'est pas indispensable sauf en cas d'évolution atypique de la DMLA, de non réponse au traitement, auquel cas cet examen devra être renouvelé et complété par une angiographie au vert d'indocyanine. Par ailleurs, l'OCT est l'examen clé dans le diagnostic et le suivi des trous maculaires et des syndromes de traction vitéo-maculaires, dans lesquels l'angiographie ne présente aucun intérêt.

Le mode EDI (*Enhanced Depth Imaging*) offre un traitement améliorant le signal des couches choroïdiennes et peut être utile dans le diagnostic de DMLA ou de CRSC. L'association d'une imagerie OCT avec un OCT en mode EDI permet de diagnostiquer une CRSC, sans avoir forcément recours à l'angiographie à la fluorescéine et ICG (**fig. 1**). L'angiographie à la fluorescéine

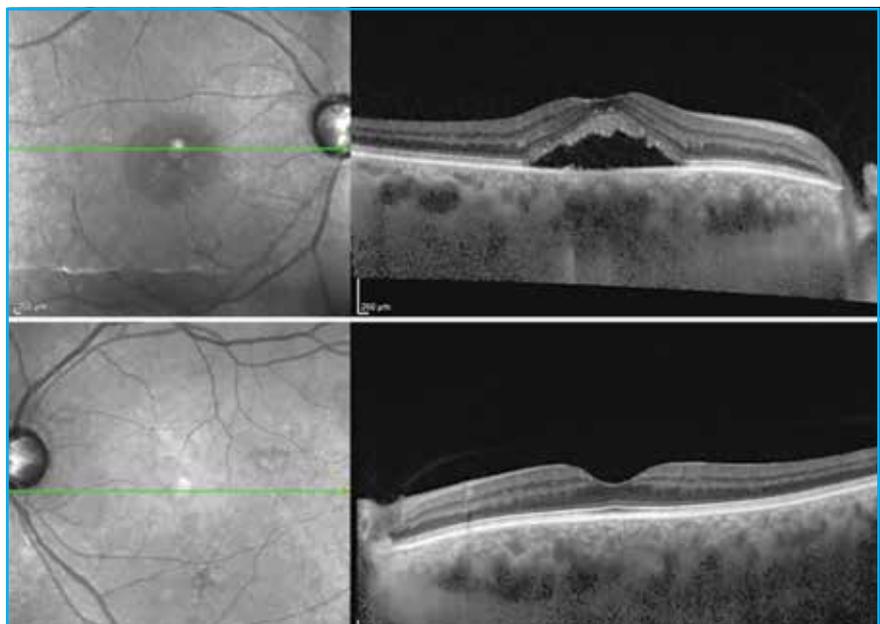


Fig. 1 : CRSC de l'œil droit. L'imagerie OCT-EDI montre un DSR rétrofovolaire et une pachychoïde.

## Revue générale

est utile en cas de suspicion de néovaisseaux choroïdiens qui peuvent compliquer les CRSC chroniques, tandis que l'angiographie ICG n'est indiquée qu'en cas de doute diagnostique ou pour guider un éventuel traitement par thérapie photodynamique, ou de doute sur la présence de polypes associés.

### 2. Clichés en autofluorescence

L'imagerie en autofluorescence est un examen non invasif, rapide et non opérateur-dépendant, qui repose sur les propriétés d'autofluorescence de la lipofuscine, produit de dégradation des articles externes des photorécepteurs phagocytés, et présente dans l'épithélium pigmentaire. Dans certains cas, il y a formation et accumulation de lipofuscine, ce qui conduit à une dégénérescence des photorécepteurs.

Ainsi, l'analyse de la distribution de la lipofuscine grâce à l'analyse de l'autofluorescence rétinienne apporte des informations précises sur l'origine et l'évolution de certaines pathologies rétiniennes : atrophie de l'EP, maladie de Stargardt (**fig. 2**), *fundus flavimaculatus*, maladie de Best et DMLA. Elle permet aussi de visualiser les lésions calcifiées comme les druses de la papille, les druses calcifiés et les ostéomes.

### 3. Angiographie au vert d'indocyanine (ICG)

Cet examen impose l'utilisation d'un filtre infrarouge. L'ICG ne permet pas la détection des détails de taille inférieure à 50 µm (contre 5 µm pour la fluorescéine) et est peu diffusible. Il offrira donc une bonne visibilité des vaisseaux choroïdiens. L'intérêt de l'angiographie ICG est indiscutable dans le diagnostic de la vasculopathie polypôidale choroïdienne [5-7] et pour certains néovaisseaux choroïdiens occultes [6]. La vasculopathie polypôidale choroïdienne a une évolution plus défavorable que la DMLA, répond moins bien aux thérapies anti-angiogéniques et peut nécessiter un



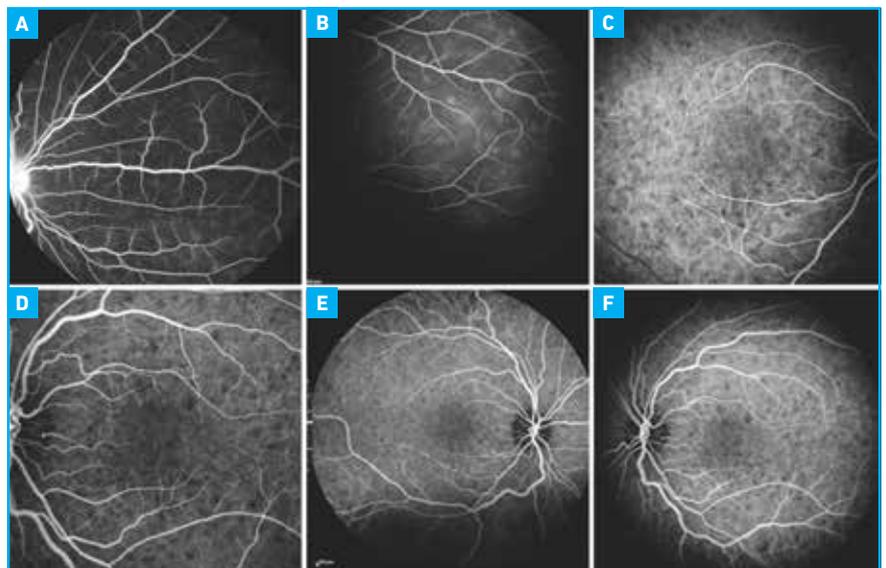
**Fig. 2 :** Clichés en autofluorescence d'un enfant de 10 ans, adressé pour baisse d'acuité visuelle bilatérale profonde en faveur du diagnostic de maladie de Stargardt: hypoautofluorescence fovéolaire bilatérale élargie et irrégulière correspondant à une zone d'atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP), couronne hyperautofluorescente correspondant à une richesse de l'EP en lipofuscine réalisant une maculopathie en œil de bœuf, taches flavimaculées hyperautofluorescentes en inféro-nasal de la papille, hypoautofluorescence périphérique relative.

traitement complémentaire par thérapie photodynamique. Ainsi, devant toute DMLA évoluant de manière atypique, ce diagnostic doit être suspecté et une angiographie ICG doit être réalisée.

De plus, l'angiographie ICG peut compléter avantageusement l'angiographie à la fluorescéine dans certaines pathologies telles que la CRSC, les vascularites rétiniennes, les macroanévrismes, les

lésions maculaires associées aux stries angioïdes, les pathologies tumorales et les pathologies inflammatoires : les syndromes des taches blanches (MEWDS, AMPPE, etc.), les granulatoses (**fig. 3**), le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, la rétinopathie de Birdshot [6, 8].

Elle peut être extrêmement utile pour diagnostiquer les néovaisseaux de type 3 de la DMLA ou ACR (anastomoses



**Fig. 3 :** Panuvéite granulomateuse bilatérale non-synéchiante non-hypertensive révélant une sarcoïdose chez une patiente de 15 ans. L'angiographie à la fluorescéine (A, B) révèle des lésions de capillaropathies périphériques et une papillite. L'angiographie ICG montre des lésions nummulaires hypoautofluorescentes aux temps précoces (C, D), persistant aux temps intermédiaires (E, F), et confirmant la présence de granulomes choroïdiens.

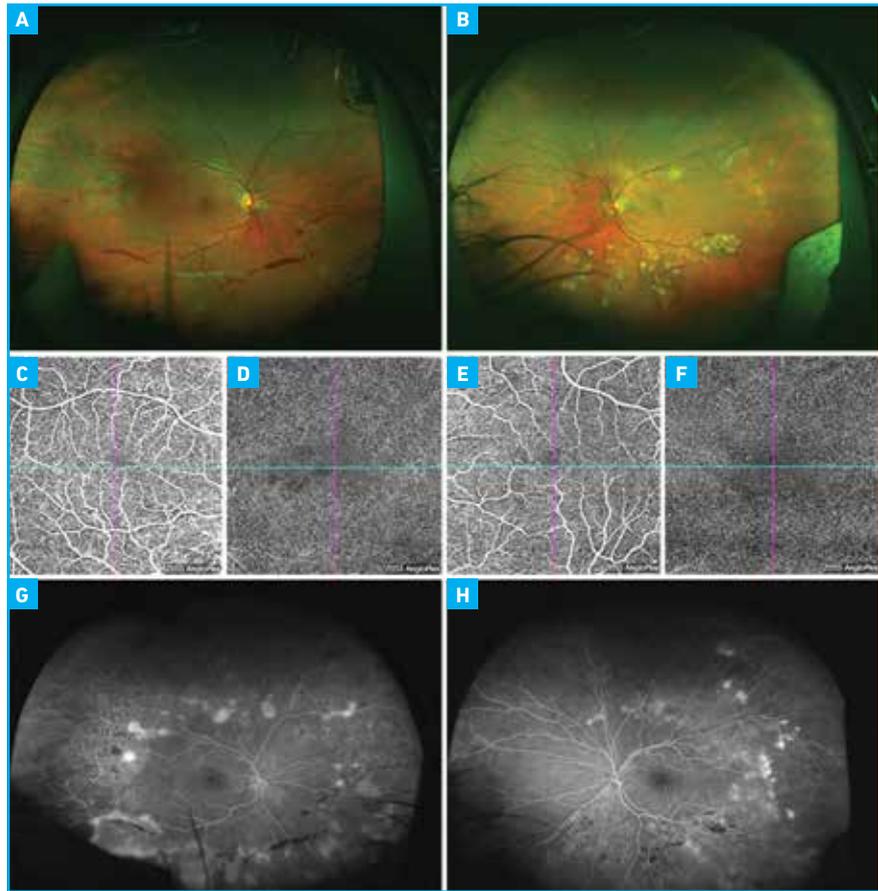
choriorétiniennes), ou encore appelés RAP (*retinal angiomatous proliferation*)[9], qui ont un pronostic plus sombre que les autres formes de DMLA et répondent moins bien aux thérapies anti-angiogéniques. Il est important de noter que le risque d'allergie est très rare avec l'utilisation du vert d'indocyanine, contrairement à la fluorescéine.

#### 4. OCT-angiographie

L'OCT-angiographie (OCT-A) est une nouvelle technique d'imagerie et une véritable révolution en rétine médicale. Elle permet d'obtenir des images du réseau vasculaire sans injection de colorant. Des images transversales de la rétine (B-scans) sont obtenues à des temps différents et les modifications survenues entre un temps t1 et un temps t2 correspondent aux éléments en mouvement, c'est-à-dire les hématies.

Une reconstruction 3D permet ensuite d'obtenir une image "en face" (C-scan). Cet examen permet ainsi l'analyse rapide et non invasive de la microcirculation rétinienne et choroïdienne. L'acquisition de l'image peut se faire au niveau du plexus capillaire superficiel (**fig. 4C et E**) ou du plexus capillaire profond (**fig. 4D et F**), ce qui n'est pas possible avec l'angiographie à la fluorescéine.

L'OCT-A est utile dans le diagnostic, le suivi et le dépistage des récurrences des néovaisseaux choroïdiens, dans l'évaluation de la perfusion maculaire en particulier dans les OVR et le diabète, dans l'analyse de la vascularisation péri-papillaire (myopie forte [10], glaucome à pression normale [11, 12], neuropathie optique ischémique antérieure aiguë (NOIAA) [13]), dans le dépistage de lésions vasculaires infra-cliniques, et en cas de contre-indications à l'angiographie à la fluorescéine. Plus récemment, elle a aussi montré son intérêt dans la détection des télangiectasies maculaires de type 1 [14] et de type 2 [15], ou encore des tumeurs choroïdiennes comme l'hémangiome choroïdien [16].



**Fig. 4 :** Rétinopathie diabétique proliférante bilatérale : rétinoscographie grand champ de l'œil droit (A) et de l'œil gauche (B), OCT-A au niveau du plexus capillaire superficiel de l'œil droit (C) et de l'œil gauche (E) et du plexus capillaire profond de l'œil droit (D) et de l'œil gauche (F), angiographie à la fluorescéine grand champ de l'œil droit (G) et de l'œil gauche (H). L'angiographie montre des microanévrismes, des néovaisseaux rétiens, des zones de non-perfusion rétinienne avec des zones traitées par photocoagulation. L'OCT-A montre une désorganisation vasculaire mais ne met pas en évidence les lésions anévrismales présentes (remerciements Dr Conrath, Centre Monticelli-Paradis).

Sa sensibilité et sa spécificité dans la détection de néovaisseaux choroïdiens liés à la DMLA par rapport à l'angiographie à la fluorescéine avec ou sans ICG est bonne [5] et son utilisation est de plus en plus courante en pratique clinique.

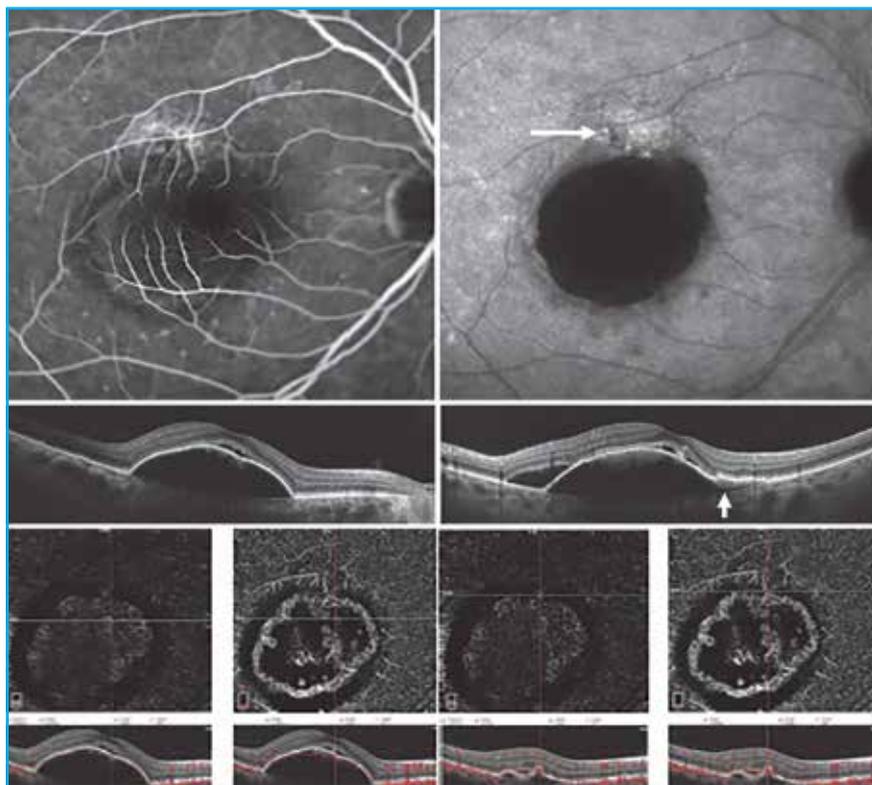
Cependant, elle reste difficile dans certains cas comme les hémorragies sous-rétiniennes ou les DEP de taille importante (**fig. 5**). Sa sensibilité est également moins bonne dans les néovaisseaux choroïdiens de type 1 du fait de la difficulté de visualisation sous la couche de l'épithélium pigmentaire. Pour toutes ces raisons, l'OCT-A est encore réalisée conjointement avec l'angiographie en pratique clinique.

L'OCT-angiographie présente plusieurs limites. Elle peut présenter des artefacts de mouvements rendant difficile son interprétation. Du fait de défauts de mesures, l'OCT-A met mal en évidence les lésions à haut débit vasculaire ou à débit turbulent comme les hémangioblastomes rétiens du Von Hippel-Lindau, les microanévrismes (**fig. 4**) et les macroanévrismes, ainsi que les lésions à faible débit vasculaire qu'elle détectera comme une absence de vascularisation, même si la vascularisation est en réalité présente. De plus, son champ d'acquisition est strictement limité à la macula et ne permet pas l'analyse de la périphérie rétinienne.

## Revue générale

### POINTS FORTS

- L'OCT maculaire est indispensable dans le diagnostic et le suivi des pathologies maculaires, dont la DMLA, mais l'angiographie à la fluorescéine garde un rôle clé en cas de mauvaise réponse au traitement.
- L'angiographie à la fluorescéine permet l'analyse de la rétine périphérique, notamment dans le diabète et l'OVCR.
- Associée à l'angiographie au vert d'indocyanine, l'angiographie à la fluorescéine permet le diagnostic des pathologies chorioretiniennes inflammatoires et tumorales, des néovaisseaux choroïdiens et de la vasculopathie polypôïdale choroïdienne.
- Les clichés en autofluorescence permettent le diagnostic des lésions calcifiées et le suivi des lésions atrophiques rétinienne.
- L'OCT-angiographie apporte des informations sur le réseau vasculaire sans injection de colorant. Elle est utilisée pour l'instant en combinaison avec les autres techniques d'imagerie rétinienne.



**Fig. 5 :** Dans ce cas rapporté par Nikolopoulou *et al.* [5], le néovaisseau est visible en angiographie à la fluorescéine (hyperfluorescence en supérieur de l'hypofluorescence centrale), et en angiographie au vert d'indocyanine (hyperfluorescence), mais pas en OCT-A du fait de l'important DEP masquant la plaque néovasculaire (flèche blanche).

Ceci explique que, dans certaines situations nécessitant une analyse fine de la périphérie rétinienne comme la rétinopathie diabétique (**fig. 4**) et l'OVCR, l'angiographie à la fluorescéine reste l'examen de choix, et ce d'autant plus depuis l'arrivée de l'angiographie grand champ (**fig. 4**). C'est l'angiographie à la fluorescéine qui guide la prise en charge thérapeutique dans ces pathologies en posant l'indication ou non d'un traitement par panphotocoagulation de la rétine.

### Conclusion

L'angiographie à la fluorescéine reste un examen clé en rétine médicale. Malgré le progrès de l'OCT et l'apparition de l'OCT-angiographie, l'angiographie à la fluorescéine permet de trancher dans de nombreuses situations de doute diagnostique et c'est le meilleur examen pour analyser la rétine périphérique. Les clichés en autofluorescence et l'angiographie ICG sont nécessaires en complément de l'angiographie à la fluorescéine dans de nombreux cas, mais ne permettent pas de s'en affranchir.

À l'heure actuelle, il est donc nécessaire de combiner plusieurs de ces techniques d'imagerie en fonction de la situation clinique pour une prise en charge optimale du patient et de sa pathologie rétinienne.

### BIBLIOGRAPHIE

1. YANNUZZI LA, ROHRER KT, TINDEL LJ *et al.* Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*, 1986;93:611-617.
2. HAOUCHINE B, GAUDRIC A. Technique et interprétation de l'«optical coherence tomography». *EMC, Ophtalmologie*, 21-045-A-15, 2008.
3. DO DV. Detection of new-onset choroidal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol*, 2013;24:244-247.

4. MATHEW R, PEFKIANAKI M, KOPSACHILIS N *et al.* Correlation of fundus fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography in identification of membrane subtypes in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*, 2014;231:153-159.
5. NIKOLOPOULOU E, LORUSSO M, MICELLI FERRARI L *et al.* Optical coherence tomography angiography versus dye angiography in age-related macular degeneration: sensitivity and specificity analysis. *BioMed Res Int*, 2018;2018:6724818.
6. STANGA PE, LIM JI, HAMILTON P. Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation: an evidence-based update. *Ophthalmology*, 2003;110:15-21; quiz 22-23.
7. KOH AHC, EXPERT PCV PANEL, CHEN LJ *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina*, 2013;33:686-716.
8. GESS AJ, FUNG AE, RODRIGUEZ JG. Imaging in neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol*, 2011;26:225-233.
9. YANNUZZI LA, NEGRÃO S, IIDA T *et al.* Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*, 2001;21:416-434.
10. SHIN JW, KWON J, LEE J *et al.* Relationship between vessel density and visual field sensitivity in glaucomatous eyes with high myopia. *Br J Ophthalmol*, 2018 [Epub ahead of print].
11. VAN MELKEBEKE L, BARBOSA-BREDA J, HUYGENS M *et al.* Optical coherence tomography angiography in glaucoma: a review. *Ophthalmic Res*, 2018;1-13.
12. AKAGI T, IIDA Y, NAKANISHI H *et al.* Microvascular density in glaucomatous eyes with hemifield visual field defects: an optical coherence tomography angiography study. *Am J Ophthalmol*, 2016;168:237-249.
13. AUGSTBURGER E, ZÉBOULON P, KEILANI C *et al.* Retinal and choroidal microvasculature in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: an optical coherence tomography angiography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:870-877.
14. MATET A, DARUICH A, DIRANI A *et al.* Macular telangiectasia type 1: capillary density and microvascular abnormalities assessed by optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*, 2016;167:18-30.
15. GAUDRIC A, KRIVOSIC V, TADAYONI R. Outer retina capillary invasion and ellipsoid zone loss in macular telangiectasia type 2 imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina*, 2015;35:2300-2306.
16. GENNAMO G, ROMANO MR, BREVE MA *et al.* Evaluation of choroidal tumors with optical coherence tomography: enhanced depth imaging and OCT-angiography features. *Eye (Lond)*, 2017;31:906-915.

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

## Luxturna: la première thérapie génique en ophtalmologie

Dans le cadre de la prise en charge des patients adultes et des enfants présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire, résultant de mutations bialléliques confirmées du gène *RPE65* et possédant suffisamment de cellules rétinienne viables, Luxturna, première thérapie génique en ophtalmologie, représente un nouvel espoir. La première opération (hors États-Unis) a eu lieu en France, en décembre dernier, grâce à la collaboration entre Novartis France et le centre hospitalier national d'ophtalmologie (CHNO) des Quinze-Vingts.

La thérapie génique vise à traiter ou à limiter les symptômes d'un large éventail de maladies génétiques en supprimant ou en remplaçant des gènes mutés ou en apportant un gène fonctionnel. De nouveaux gènes sont transférés dans des cellules en utilisant des transporteurs, appelés "vecteurs", souvent obtenus à partir de virus inactivés modifiés.

Le traitement par Luxturna se compose ainsi d'un fragment d'ADN contenant une copie active du gène *RPE65*, qui est inséré dans un vecteur capable de le transporter. Le traitement est administré par injection d'une dose unique dans chaque œil.

Luxturna a récemment obtenu de la commission de transparence une ASMR de niveau II (service rendu important) dans son indication validée par l'AMM. Le CHNO des Quinze-Vingts est actuellement le seul hôpital habilité à dispenser ce traitement.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Novartis France

## I Revues générales

# Neuro-ophtalmologie chez l'enfant : spécificité et erreurs

**RÉSUMÉ :** Il n'est pas possible de résumer ici en quelques pages l'ensemble des spécificités de cette surspécialité à part entière qu'est la neuro-ophtalmologie pédiatrique. Nous renvoyons le lecteur qui s'y intéresse à la lecture du superbe *Pediatric Neuro-Ophthalmology* de Michael Brodsky [1] et aux réunions de l'Association de neuro-ophtalmologie pédiatrique.

Nous avons choisi d'illustrer de façon très pratique deux situations parmi les plus fréquentes auxquelles chaque praticien est régulièrement confronté : une anisocorie chez un nourrisson et la constatation d'un aspect d'œdème papillaire chez un enfant.



**M. ROBERT**

Service d'Ophtalmologie,  
Hôpital Necker-Enfants Malades,  
PARIS.

### Une anisocorie chez un nourrisson

La situation est très fréquente : un nourrisson (par définition, enfant âgé de 29 jours à 2 ans), aux iris invariablement bleus, vous est amené car un membre de l'entourage ou un médecin a remarqué une différence de taille entre les deux pupilles. À cette situation classique s'ajoute désormais celle des anisocories décelées lors de l'utilisation d'un rétinographe non mydriatique, qui elles concernent toutes les couleurs d'iris.

L'algorithme que nous proposons est indiqué dans la **figure 1** [2]. La première étape ne diffère pas de la démarche chez l'adulte : quelle est la pupille malade ? Il faut savoir examiner les pupilles en pleine lumière (lumière du jour ou puissante lumière électrique, jusqu'à ce que l'une des pupilles soit en myosis serré) puis dans la pénombre (jusqu'à ce que l'une des pupilles soit en mydriase).

Trois situations peuvent être observées :  
– l'asymétrie prédomine à la pénombre : il s'agit alors d'un myosis de la pupille qui ne se dilate pas à la pénombre (situation fréquente) ;

– l'asymétrie prédomine en pleine lumière : il s'agit alors d'une mydriase de la pupille qui ne se resserre pas en pleine lumière (situation rare) ;  
– il n'y a pas franchement de différence entre ces deux conditions d'examen, l'anisocorie est minime : il s'agit alors d'une anisocorie physiologique (situation fréquente).

Les causes anatomiques oculaires doivent être éliminées grâce à un examen à la lampe à fente s'assurant de la normalité de l'iris et de ses rapports avec la cornée, l'angle iridocornéen et la cristalloïde antérieure. Nombreuses sont les malformations, dysgénésiques ou disruptives, pouvant aboutir à un tel tableau. Elles doivent bénéficier d'une prise en charge ophtalmopédiatrique adaptée.

En cas de myosis, on recherchera un ptosis minime à modéré avec discrète élévation de la paupière inférieure (l'association à un myosis constituant le classique syndrome de Claude Bernard-Horner), une hypopigmentation de l'iris ipsilatéral, une hypocoloration de la face pendant les pleurs, signant une dysfonction du sympathique cervical.

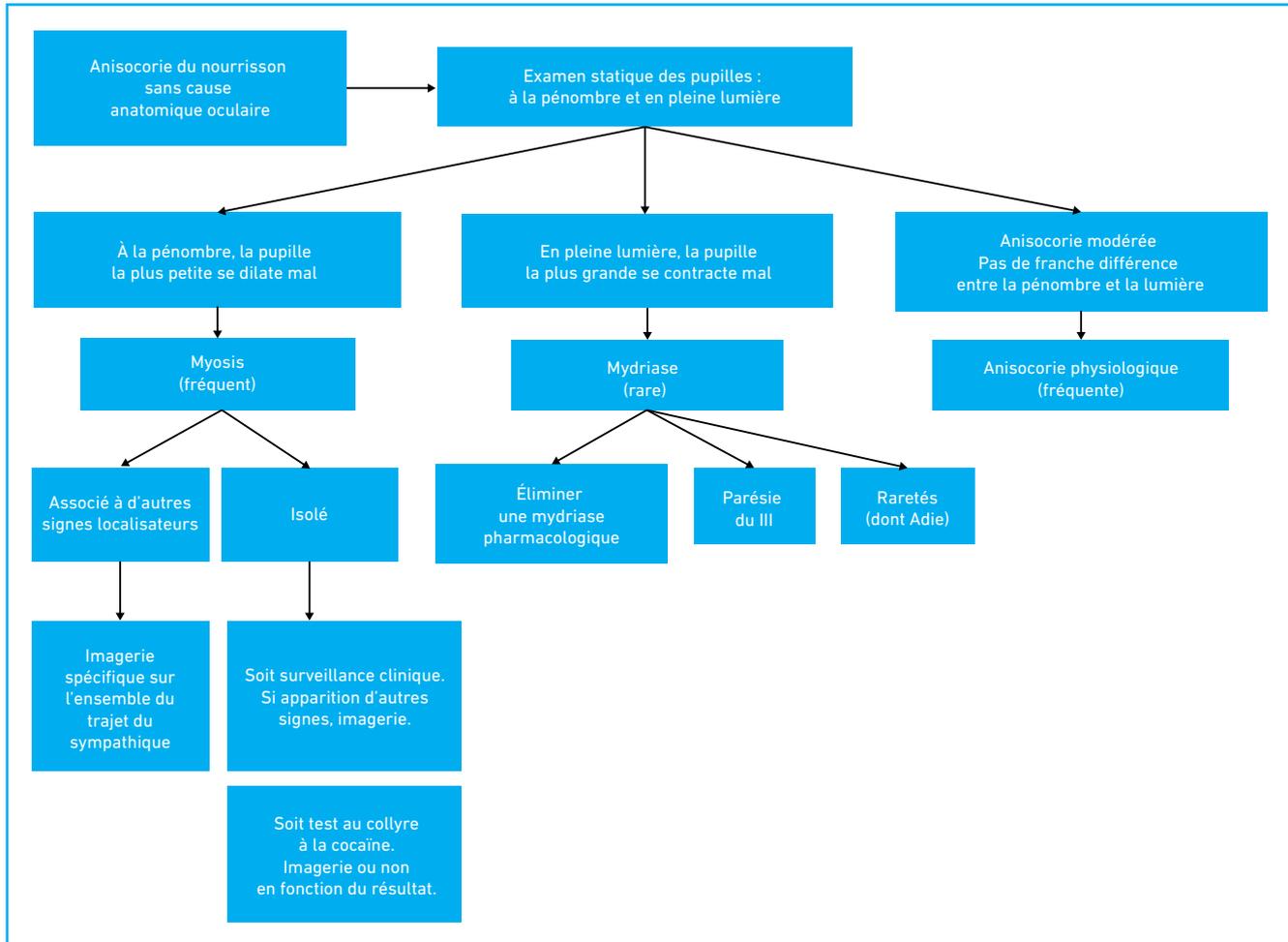


Fig. 1 : Proposition d'algorithme diagnostique devant une anisocorie chez le nourrisson.

Aucun test pharmacologique n'est alors nécessaire pour le confirmer.

L'examen à réaliser (en urgence en cas d'apparition récente, en urgence relative en cas de doute quant au caractère congénital) est une imagerie du sympathique cervical (habituellement IRM cérébro-cervico-thoracique haute) recherchant une compression de ce dernier, habituellement une métastase de neuroblastome qui constitue une urgence thérapeutique (fig. 2). À noter que, contrairement à ce qui a longtemps été enseigné, ni une notion d'hématome du plexus brachial à la suite d'une naissance sportive, ni le caractère congénital d'un syndrome de Claude Bernard-Horner ne dispensent

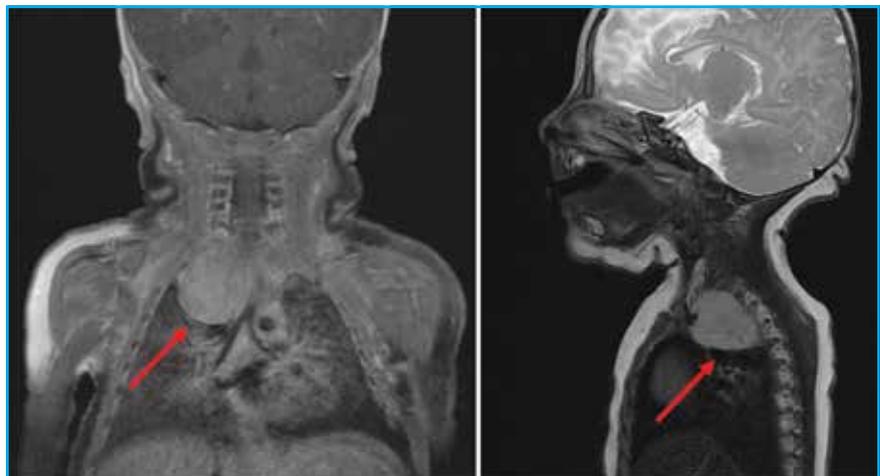


Fig. 2 : IRM cervico-thoracique chez un nourrisson mettant en évidence une métastase de neuroblastome révélée par un syndrome de Claude Bernard-Horner.

## I Revues générales



**Fig. 3A :** Anisocorie chez un nourrisson se révélant être un myosis. **B :** 45 min après instillation de la cocaïne, la pupille droite se dilate. Il ne s'agit donc pas d'un myosis par atteinte du sympathique. Aucun examen complémentaire n'est indiqué.

de la réalisation d'une imagerie : un traumatisme du plexus brachial à la naissance peut causer une dissection traumatique de l'artère carotide interne, une métastase de neuroblastome peut être congénitale.

En l'absence de ces signes ou de tout autre signe témoignant d'une lésion sur le trajet du sympathique (IV controlatéral, VI ipsilatéral, etc.), se pose la question de savoir si un ptosis isolé d'apparition récente pourrait être l'unique signe d'une compression du sympathique. La variété des attitudes résultant de cette question nous a conduit à formuler une proposition de conduite à tenir pratique. Sauf si le caractère récent de l'apparition du myosis était documenté (ce qui n'arrive quasiment jamais), deux attitudes apparaissent légitimes :

- soit une surveillance clinique avec un examen 1 à 3 mois plus tard (en effet, dans la très improbable hypothèse d'un myosis isolé révélant une métastase de neuroblastome, d'autres signes apparaîtraient entre temps) ;
- soit la réalisation d'un test au collyre à la cocaïne (l'apraclonidine étant

contre-indiquée chez le nourrisson), suivi d'une imagerie uniquement dans les cas où la pupille en myosis ne se dilate pas 45 min après l'instillation du collyre (*fig. 3*).

En cas de mydriase, on recherchera par l'interrogatoire toute instillation de collyre mydriatique, tout contact avec une substance mydriatique (d'origine végétale, médicamenteuse, etc.). Les autres situations sont rares. Toute mydriase unilatérale doit faire rechercher l'association à une parésie associée de la composante extrinsèque du III : il peut ne s'agir que d'une exophorie augmentant dans le regard latéral en adduction de l'œil du côté de la mydriase. Les compressions du III chez le nourrisson sont généralement de cause tumorale.

Le diagnostic de pupille d'Adie à la phase aiguë est un diagnostic d'élimination : en effet, aucun des signes classiques qui en permettent habituellement le diagnostic clinique (caractère tonique de la pupille, mouvements vermiciformes de l'iris, hypersensibilité à la pilocarpine diluée) n'est présent à la

phase aiguë. La présence d'une infection virale dans les jours ou semaines ayant précédé l'apparition de la mydriase est souvent retrouvée à l'interrogatoire. Le diagnostic pourra donc être confirmé rétrospectivement.

### Un aspect d'œdème papillaire chez un enfant

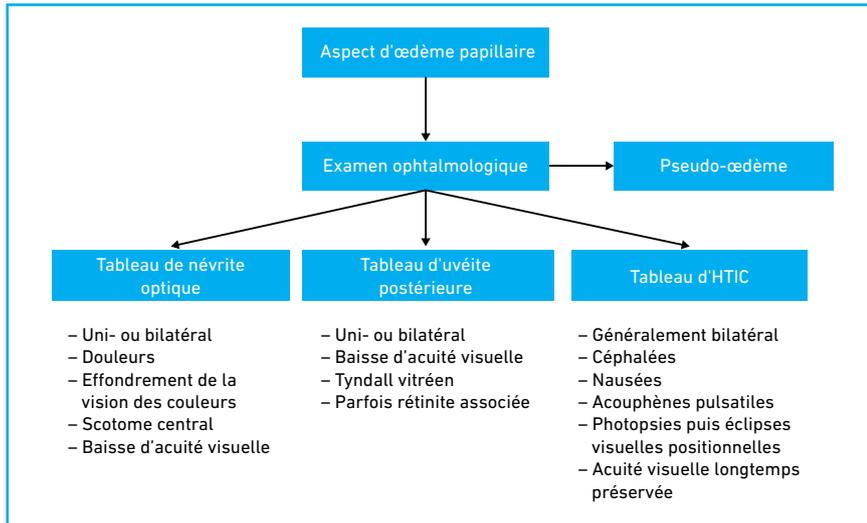
Il s'agit là encore d'une situation courante : la découverte lors d'un examen de routine de papilles possiblement œdémateuses chez un enfant. Que faire ? Comment raisonner ?

Un aspect d'œdème papillaire se rencontre dans quatre situations bien distinctes :

- certaines névrites optiques ;
- certaines uvéites postérieures ;
- certaines hypertensions intracrâniennes (HTIC) ;
- enfin les pseudo-œdèmes papillaires, qui sont le plus souvent chez l'enfant des drusen papillaires enfouis (*fig. 4*).

Devant tout œdème papillaire, on éliminera donc une névrite optique en s'assurant de la normalité de la fonction visuelle. On éliminera une uvéite en examinant systématiquement le corps vitré à la lampe à fente (après dilatation, d'abord le vitré antérieur sans lentille, puis le vitré postérieur avec lentille) pour s'assurer de l'absence de Tyndall vitréen. Enfin, on recherchera à l'interrogatoire des signes fonctionnels d'HTIC (céphalées de décubitus, acouphènes pulsatiles de décubitus, nausées, vomissements), en gardant à l'esprit que ceux-ci sont d'autant moins constants que l'HTIC est chronique.

Certains œdèmes sont toujours pathologiques : c'est le cas des œdèmes stade 3 ou plus de Frisén et stade 2 ou plus de Hoyt et Beesten (*tableaux I et II*). Dans les autres cas, la question du diagnostic différentiel entre œdème papillaire de stase, c'est-à-dire d'hypertension intracrânienne



(papilloedema des anglais, papilledema des américains), et pseudo-œdème papillaire se pose. Un faisceau de signes cliniques et paracliniques permet alors de raisonner.

Il existe en effet deux enjeux :

- d'une part, ne pas passer à côté d'une cause possiblement grave d'HTIC (tumeur cérébrale, thrombose des sinus durax, hématome sous-dural chronique d'un bébé secoué, etc.) ;
- d'autre part, éviter le retentissement péjoratif de l'HTIC en elle-même sur les nerfs optiques et sur le développement psychomoteur de l'enfant.

En pratique, les situations dans lesquelles la question œdème de stase vs faux œdème se pose concernent par définition des œdèmes modestes, et n'ont donc pas de retentissement à moyen terme sur les nerfs optiques. En effet, le risque d'atrophie optique dépend de la conjugaison de deux facteurs : l'importance de l'œdème (i.e. le grade de Frisén) et la durée d'évolution de cet œdème (se traduisant par le grade de Hoyt et Beesten). La question de la nature du retentissement potentiel d'une HTIC chronique sur le développement psychomoteur de l'enfant n'admet en revanche pas de réponse certaine, mais n'est cependant pas anodine.

Fig. 4 : Proposition d'algorithme diagnostique devant un aspect d'œdème papillaire chez l'enfant.

<b>Stade 1 de Hoyt et Beesten : œdème papillaire débutant</b>	Discrète hyperhémie papillaire, opacification des axones de la couche rétinienne des fibres nerveuses, turgescence modérée des veines, absence de pouls veineux spontané, ni hémorragie ni exsudat, l'excavation centrale peut être conservée.
<b>Stade 2 de Hoyt et Beesten : œdème papillaire aigu constitué</b>	Présence d'hémorragies, d'exsudats cotonneux et durs, excavation papillaire comblée.
<b>Stade 3 de Hoyt et Beesten : œdème papillaire chronique</b>	Peu d'hémorragies et d'exsudats, présence de télangiectasies capillaires, de petits amas rétractiles clairs (petits pseudo-drusen), parfois anastomoses opto-ciliaires.
<b>Stade 4 de Hoyt et Beesten : œdème papillaire atrophique</b>	Pâleur de la papille optique, surface aplanie.

Tableau I : Classification de Hoyt et Beesten de l'œdème papillaire de stase.

<b>Stade 1 de Frisén</b>	Flou excessif (en regard du diamètre du disque) du bord nasal de la tête du nerf optique, avec interruption de l'arrangement radiaire normal des faisceaux de fibres nerveuses. Le bord temporal reste normal au moins au milieu du secteur papillo-maculaire. Présence d'un discret halo grisâtre le long du pourtour du disque, avec un espace libre temporal.
<b>Stade 2 de Frisén</b>	Élévation du bord nasal plus importante, flou de la totalité du bord temporal. Halo formant un cercle complet. Parfois plis rétinocoroïdiens.
<b>Stade 3 de Frisén</b>	Élévation du bord temporal, augmentation du diamètre du disque, enfouissement dans les bords élevés d'un ou plusieurs segments de gros vaisseaux rétiniens. Le halo péri-papillaire présente une bordure externe festonnée, avec des extensions en doigts de gant.
<b>Stade 4 de Frisén</b>	Élévation de la totalité de la papille optique, combinée à un comblement de la cupule, ou compression de la cupule adoptant la forme d'une fente, ou enfouissement complet d'un segment de l'artère ou de la veine centrale de la rétine.
<b>Stade 5 de Frisén</b>	La papille optique présente une forme de dôme à pentes douces, entourée d'un halo fin et distinct. Les gros vaisseaux rétiniens escaladent le sommet du dôme et cheminent à sa surface ; des portions de ces vaisseaux sont parfois mais pas nécessairement totalement enfouies dans le tissu œdémateux avoisinant.

Tableau II : Classification de Frisén de l'œdème papillaire de stase.

# Revue générale

## POINTS FORTS

- Toute anisocorie du nourrisson requiert un examen par un ophtalmologiste. Il est possible de distinguer cliniquement les rares situations nécessitant des investigations complémentaires en urgence des situations rassurantes.
- Il peut être très difficile de distinguer chez l'enfant un œdème papillaire de stase d'un pseudo-œdème associé à des drusen enfouis.
- Le bilan de première intention devant un aspect douteux correspondant possiblement à un œdème papillaire comporte idéalement une analyse clinique systématique de la papille optique idéalement assortie de rétinophotographies, une OCT papillaire (RNFL + coupes radiales EDI + coupes parallèles denses EDI), une échographie B et des clichés en autofluorescence.
- Une IRM cérébrale dite normale n'élimine pas une hypertension intracrânienne.

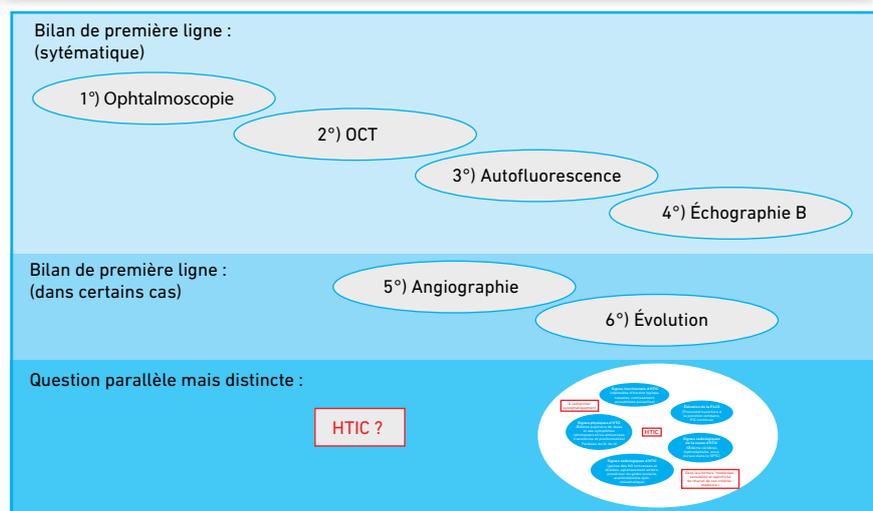


Fig. 5 : Proposition d’algorithme diagnostique pour distinguer un œdème papillaire de stase d’un pseudo-œdème papillaire chez l’enfant.

Structures	Œdème papillaire de stase	Pseudo-œdème papillaire
Élévation papillaire	À pentes douces	D’aspect minéral
Vaisseaux péripapillaires	Enfouis, flous Souvent tortueux et dilatés	Bien visibles De calibre normal Disposition souvent particulière : division précoce des vaisseaux, trifurcations vasculaires
Pouls veineux	Absent	Présent chez 80 % de la population
Refllet péripapillaire	Irrégulier	Régulier
Examen des papilles optiques des parents	Sans particularité	Drusen fréquents

Tableau III : Caractéristiques cliniques permettant de distinguer un œdème papillaire de stase d’un pseudo-œdème papillaire lié à des drusen enfouis.

Devant la question œdème de stase vs pseudo-œdème, deux questions distinctes doivent être posées :

1- Les caractéristiques cliniques et para-cliniques de la papille optique orientent-elles vers l’une ou l’autre entité ?

2- Existe-t-il des signes d’HTIC (fig. 5) ?

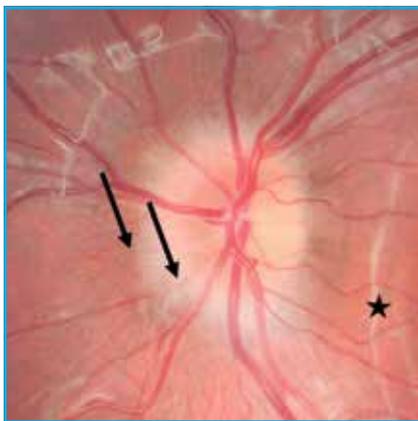
Pour répondre à la première question, deux lignes d’examen peuvent être proposées : une première ligne systématique, et une seconde ligne quand la question reste posée et doit trouver une réponse. Les éléments orientant vers l’une ou l’autre entité sont résumés dans les tableaux III et IV et les figures 6 et 7. Les OCT de nerf optique doivent comporter au minimum une RNFL, des coupes radiales et denses horizontales de la papille. Des recommandations récentes ont été publiées à ce sujet [3].

Aucun élément n’est absolument spécifique, le diagnostic est parfois très difficile et repose sur un faisceau d’arguments. Dans de nombreux cas, après avoir ou non réalisé une imagerie cérébrale non concluante, on décide d’une surveillance. Celle-ci permet parfois de répondre à la question : l’évolution des drusen, hors rares complications, est lente, de sorte qu’une évolution rapide penche en faveur d’un œdème de stase vrai.

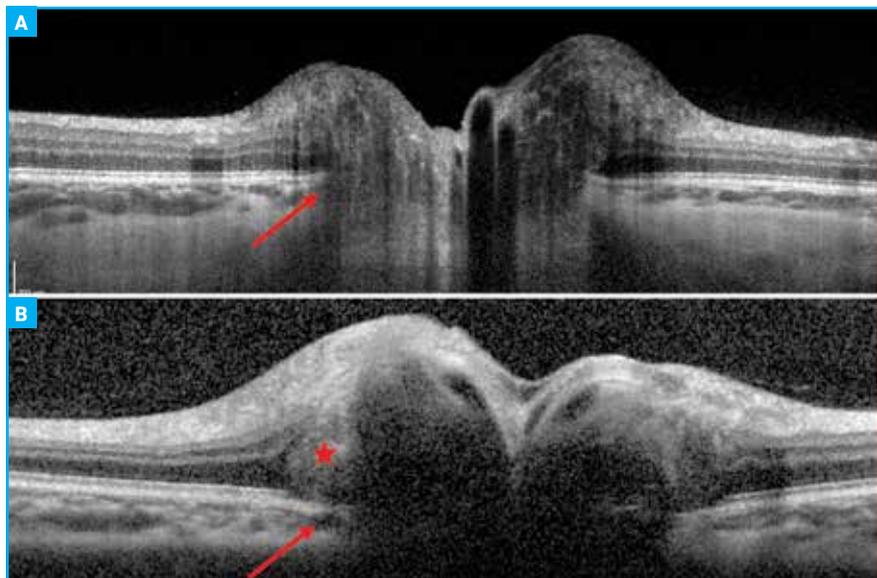
Répondre à la seconde question peut être très simple en cas de cause évidente, mais aussi très compliqué, par exemple dans le cas d’une HTIC dite

Structures	Cœdème papillaire de stase	Pseudo-cœdème papillaire
<b>OCT</b>		
Ligne de l'épithélium pigmentaire	Bombant vers l'avant	Bombant vers l'arrière
Épaisseur de la RNFL	Parfois très augmentée	Normale à modérément augmentée
Papille	Attention, des structures ovoïdes hyperréfléctives péripapillaires (PHOMS) sont assez souvent observées dans d'authentiques œdèmes papillaires de stase	Parfois visualisation de structures hyporéfléctives avec fin liseré hyperréfléctif (drusen) ; parfois structures ovoïdes hyperréfléctives péripapillaires (PHOMS), non spécifiques
Examen des papilles optiques des parents	Sans particularité	Drusen fréquents
<b>Autofluorescence</b>		
Caractéristiques de la papille	Normale	Parfois discrète hyperautofluorescence Attention, les drusen enfouis et non calcifiés ne sont pas hyperautofluorescents
<b>Échographie B</b>		
Caractéristiques de la papille	Hyperéchogénicité superficielle le plus souvent	Hyperéchogénicité profonde à l'emplacement des drusen
<b>Angiographie à la fluorescéine (réalisée seulement dans certains cas)</b>		
Caractéristiques de la papille	Le plus souvent, dilatation des capillaires aux temps précoces et diffusion aux temps tardifs	Le plus souvent normale

**Tableau IV :** Caractéristiques paracliniques permettant de distinguer un œdème papillaire de stase d'un pseudo-œdème papillaire lié à des drusen enfouis.



**Fig. 6 :** Un cas d'œdème papillaire de stase vrai typique, grade 1 de Frisén, avec élévation à pentes douces, enfouissement des petits vaisseaux à la sortie de la papille (flèches), observé au mieux chez l'enfant à l'ophtalmoscope direct, reflet péri-papillaire irrégulier (étoile). Il est vrai que la séparation des vaisseaux se fait précocement, avec des trifurcations, comme cela est fréquent dans les pseudoœdèmes papillaires: ceci illustre qu'aucun signe n'est très spécifique. La présence de ce signe (la présence même de drusen) n'élimine bien entendu pas l'hypothèse d'un authentique œdème papillaire associé.



**Fig. 7A :** Coupe OCT typique d'un œdème papillaire de stase, la ligne de l'épithélium pigmentaire bombe vers l'avant (flèche). **B :** coupe OCT typique d'un pseudo-œdème papillaire, la ligne de l'épithélium pigmentaire bombe vers l'arrière (flèche). On visualise des structures ovoïdes hyperréfléctives péripapillaires (PHOMS) (étoile). Les drusen eux-mêmes, profonds, sont rarement visualisés, même en EDI: on suppose leur présence au sein de la région d'hyporéfléctivité profonde. Aucun de ces signes n'est spécifique, tous peuvent être vus dans l'autre situation !

## I Revues générales

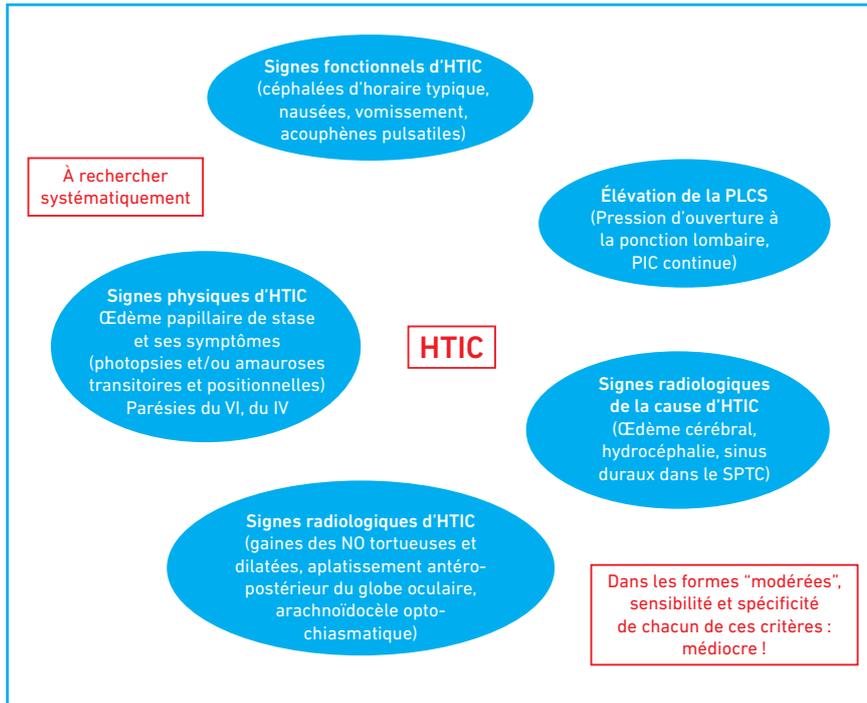


Fig. 8 : Signes fonctionnels, physiques et paracliniques d'hypertension intracrânienne.

“idiopathique”, pour laquelle l’IRM cérébrale est généralement interprétée comme normale. Là encore le diagnostic repose sur un faisceau d’arguments résumés dans la **figure 8**.

### BIBLIOGRAPHIE

1. BRODSKY MC. *Pediatric Neuro-Ophthalmology*. Springer-Verlag, 2016.
2. MARTIN GC, AYMARD PA, DENIER C *et al*. Usefulness of cocaine drops in investigating infant anisocoria. *Eur J Paediatr Neurol*, 2017;21:852-857.
3. MALMQVIST L, BURSZTYN L, COSTELLO F *et al*. The optic disc drusen studies consortium recommendations for diagnosis of optic disc drusen using optical coherence tomography. *J Neuroophthalmol*, 2018;38:299-307.

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

## Revue générale

# Fistules carotido-caverneuses : quand y penser ?

**RÉSUMÉ :** Pathologie rare, spontanée ou post-traumatique, la fistule carotido-caverneuse est de diagnostic avant tout clinique. Le *shunt* artérioveineux entre carotide interne ou branches méningées, dans les veines du sinus caverneux, entraîne une hyperpression artérielle des veines orbitaires et faciales. Les signes cliniques en sont la conséquence : dilatation unilatérale des veines épisclérales, chémosis et œdème palpébral. Le scanner ou l'IRM montrent une dilatation de la veine orbitaire supérieure. Le *shunt* est confirmé par artériographie, étape préalable au traitement, endovasculaire le plus souvent.



**A. BAZIN**  
Service de Neurochirurgie,  
CHU de REIMS.

Les fistules carotido-caverneuses mettent en pression artérielle les veines orbitaires à travers une communication anormale artérioveineuse d'un sinus caverneux. Elles se développent entre la carotide elle-même, ou des branches méningées, et le réseau veineux du sinus caverneux, lequel draine l'orbite et la peau périorbitaire.

La pathologie peut être spontanée ou post-traumatique, il faut faire le diagnostic assez précocement pour en faciliter le traitement et améliorer le pronostic.

### Les signes de découverte

La plainte essentielle est liée à une dilatation des veines de l'orbite. Il s'agit d'une pathologie unilatérale retentissant de façon exceptionnelle du côté controlatéral à la fistule. Le patient se plaint d'un œil rouge, indolore, ce qui fait la différence avec des pathologies plus banales de conjonctivite ou équivalent. Cette rougeur peut s'accompagner d'un œdème des paupières. L'acuité visuelle peut être perturbée, de façon modeste au départ.

Il est rare que le patient décrive spontanément un souffle intracrânien, souffle

pulsatile et synchrone du pouls, ce sera plutôt un signe d'examen clinique à rechercher systématiquement.

**>>> L'examen clinique :** l'inspection du visage et de l'œil pathologique est anormale. On observe au minimum une dilatation des veines épisclérales (*fig. 1 et 2*). Cette dilatation peut s'étendre aux autres veines de la région orbitaire, de l'hémiface, lorsque la fistule est à fort débit et déjà assez ancienne, c'est-à-dire évoluant depuis quelques semaines. Dans ce cas, on peut avoir une peau un peu violacée, des veines qui semblent turgescents et le tout s'accompagne d'un œdème palpébral ou de l'hémiface supérieure [1].



**Fig. 1 :** Dilatation des veines épisclérales à gauche, seul signe révélateur chez cette patiente.

## Revue générale



Fig. 2 : Dilatation majeure des veines de l'œil droit.

L'examen clinique comporte une auscultation au stéthoscope de l'œil ou de la région temporale et frontale. On recherche au stéthoscope un souffle systolique homolatéral : s'il est présent, il confirme indiscutablement le diagnostic. Il n'est toutefois retrouvé que dans moins de la moitié des cas.

### Les formes atypiques

D'autres symptômes peuvent révéler la maladie. Ils sont plus rares et *a priori* presque toujours associés à la dilatation veineuse observable à l'inspection.

Le patient peut se plaindre d'une diplopie, le plus souvent liée à une paralysie du VI [2], d'une douleur locale modérée, d'une exophtalmie, d'un œdème palpébral isolé [3, 4]. Il est très rare d'observer les signes controlatéraux, ceci est toutefois possible dans la mesure où les anastomoses veineuses du sinus caverneux croisent la ligne médiane. Les symptômes cliniques prédominent toutefois du côté pathologique.

Dans les formes compliquées, il existe un chémosis violacé, de gros troubles de l'acuité visuelle, une ophtalmoplégie [5], un œdème facial.

### L'examen ophtalmologique

Il est classique : recherche d'un trouble de l'acuité visuelle, recherche d'une paralysie oculomotrice, d'une anomalie

du tonus du globe oculaire, d'une exophtalmie pulsatile. L'examen du fond d'œil retrouve fréquemment une dilatation des veines rétiniennes sans anomalie artérielle associée (fig. 3). Il existe des cas d'œdème papillaire ou d'hémorragies rétiniennes [6].

Arrivé à ce stade, le diagnostic de fistule carotido-caverneuse est probable ou quasi certain si le souffle intracrânien ou les symptômes veineux sont présents. On recherchera un antécédent traumatique datant de quelques jours à quelques semaines [7] : il peut s'agir d'un traumatisme grave avec fracture complexe de l'étage antérieur, mais on peut aussi observer ce type de pathologie sur des traumatismes qui paraissent beaucoup plus bénins.

Dans plus de la moitié des cas, aucun traumatisme n'est retrouvé et il s'agit alors de fistules spontanées. Le mécanisme physiopathologique en est plus incertain, le terrain est souvent athéromateux chez des personnes âgées. Il existe une prédominance féminine inexpliquée.



Fig. 3 : Dilatation des veines rétiniennes au fond d'œil.

### Les explorations complémentaires

Elles démarrent par une IRM avec temps angiographique, on peut éventuellement aussi demander un scanner injecté. Ils permettent d'éliminer les diagnostics différentiels éventuels : tumeur orbitaire, ophtalmoplégie dysthyroïdienne, thrombophlébite du sinus caverneux.

Sur les figures 4 à 7, on observe le signe le plus constant, une dilatation de la veine orbitaire supérieure, signe indirect de la fistule. Une possible dilatation du sinus caverneux est liée à sa surcharge

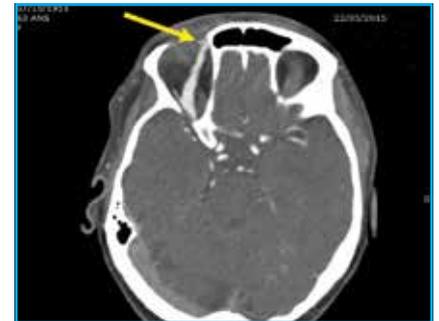


Fig. 4 : Scanner injecté. Dilatation de la veine orbitaire supérieure à droite (flèche jaune).

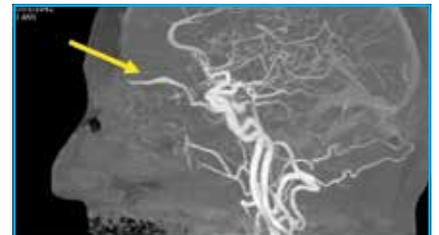


Fig. 5 : Angio IRM montrant la dilatation de la veine orbitaire supérieure (flèche jaune).

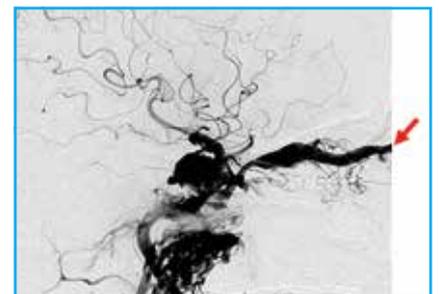
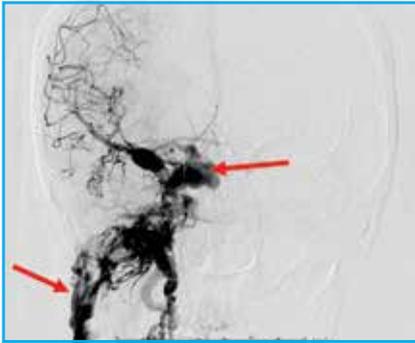


Fig. 6 : Artériographie de profil. On remarque la grosse veine orbitaire supérieure (flèche rouge).



**Fig. 7 :** Même patient, artériographie de face. Dilatation majeure du réseau veineux droit orbitaire et cervical (flèches rouges).

veineuse : plus que le *shunt* artérioveineux lui-même, c'est la dilatation évidente des veines locorégionales qui confirme le diagnostic.

**La prise en charge** se déroulera alors en service spécialisé neurochirurgical (selon les habitudes locales) pour réalisation d'un bilan radiologique complet. L'artériographie précise le siège exact de la fistule et la caractérise selon la classification de Barrow [8] en 4 stades :

– type A : fistule carotido-caverneuse à plein canal et haut débit entre la carotide interne et le réseau veineux caverneux.

Les trois autres types, B, C et D, sont à bas débit :

– type B : entre des branches de la carotide interne et le réseau veineux ;

– type C : entre les branches méningées de la carotide externe et le réseau veineux ;

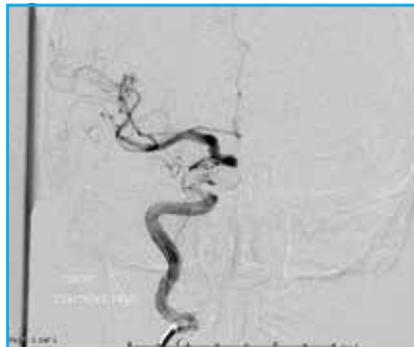
– type D : origine mixte entre les branches de la carotide interne et de la carotide externe.

### ■ Le traitement

La décision pluridisciplinaire neuro-radiologique va programmer le traitement, qui sera le plus souvent radiologique. On peut boucher la fistule par voie artérielle ou veineuse [9], par *coils* ou équivalent, tout dépend de l'anatomie de chaque cas (**fig. 8**). Il est très rare d'intervenir chirurgicalement dans cette zone très fonctionnelle et vasculaire du sinus caverneux.

## POINTS FORTS

- Le diagnostic est suspecté cliniquement devant un œil rouge indolore depuis quelques jours ou semaines.
- La dilatation des veines épisclérales est le premier et le plus constant des signes d'examen.
- Moins de la moitié des cas succèdent à un traumatisme crânien récent ou une fracture de l'étage antérieur.
- Le scanner ou l'IRM retrouve une dilatation de la veine orbitaire supérieure.
- Le traitement est spécialisé : neuroradiologique interventionnel ou neurochirurgical.



**Fig. 8 :** Même patient. Artériographie de face après traitement complet par embolisation.

Le pronostic est le plus souvent favorable avec récupération complète en quelques semaines.

### ■ Conclusion

Les fistules carotido-caverneuses sont des pathologies rares mettant en jeu le pronostic visuel, plus rarement le pronostic vital. Leur dépistage précoce sur des signes cliniques simples permet de les traiter rapidement sans séquelle.

### BIBLIOGRAPHIE

1. DESAL H, LEAUTE F, DE KERSAINT-GILLY A. Fistule carotido-caverneuse directe : étude clinique, radiologique et thérapeutique. *J. Neuroradiol*, 1997;24:141-154.
2. KURATA A, TAKANO M, TOKIWA K *et al.* Spontaneous carotid cavernous fistula presenting only with cranial nerve palsies. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1993;14:1097-1101.
3. LEVASSEUR F, TOUSSAINT P, MILAZZO S. Les manifestations ophtalmologiques des fistules dures du sinus caverneux. *Bull Soc Ophth Fr*, 1992;10:893-900.
4. SCHNEIDER-LISE B, VIGNAL-CLERMONT C, GASTAUD P. Fistules carotidocaverneuses : présentation clinique, prise en charge et diagnostics différentiels. *Rev Neurol*, 2010;166:1010-1016.
5. LEONARD TJ, MOSELEY IF, SANDERS MD. Ophthalmoplegia in carotid cavernous sinus fistula. *Br J Ophthalmol*, 1984;68:128-134.
6. DE KEIZER RJ. Carotid-cavernous and orbital arterio-venous fistulas: ocular features, diagnostic and hemodynamic consideration in relation to visual impairment and morbidity. *Orbit*, 2003;22:121-42.
7. SELLAM M, MILAZZO S, DERAMOND H. Fistule carotido-caverneuse traumatique. À propos d'un cas. *J Fr Ophtalmol*, 2005;28:e1-0.
8. BARROW DL, SPECTOR RH, BRAUN IF *et al.* Classification and treatment of spontaneous carotid-cavernous fistulas. *Neurosurg*, 1985;62:248-256.
9. BALAYRE S, BOISSONNOT M, GICQUEL JJ *et al.* Traitement endovasculaire par voie veineuse des fistules dures du sinus caverneux. *J Fr Ophtalmol*, 2002;25:621-626.

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

## I Cas clinique

# Les altérations de l'épithélium pigmentaire avec pachychoroïde

→ M. LAPEYRE, L. ROSIER,  
M. DOMINGUEZ, E. FOURMAUX, C. SEGUY,  
L. VÉLASQUE  
Centre Rétine Gallien, BORDEAUX.

**RÉSUMÉ :** La *pachychoroïde pigment epitheliopathy (PPE)* fait partie du spectre clinique des anomalies avec pachychoroïde. Elle concerne particulièrement les patients autour de 50 ans ayant une personnalité de type A, l'atteinte est souvent bilatérale et asymétrique. On retrouve, en plus de la pachychoroïde mise en évidence par l'OCT-EDI, des altérations de l'épithélium pigmentaire sans présence de liquide sous-rétinien. La PPE est fréquemment mal diagnostiquée au profit d'une *pattern dystrophie* ou d'une DMLA atypique.

Le risque majeur est l'apparition de néovaisseaux choroïdiens, ce qui implique une surveillance de ces patients jeunes pour permettre un dépistage précoce.

Les PPE (*pachychoroïde pigment epitheliopathy*) font parties d'un spectre clinique comprenant la chorioretinite séreuse centrale (CRSC), la vasculopathie polypôïdale choroïdienne (VPC) ainsi que la pathologie de la pachychoroïde néovascularisée (*pachychoroïde neovasculopathy*). Celles-ci sont bien décrites par l'équipe de K. B. Freund [1-4]. Ce spectre clinique a comme point commun une hyper-

perméabilité choroïdienne avec des vaisseaux choroïdiens dilatés, c'est-à-dire des pachyvaisseaux.

Étymologiquement, le terme pachychoroïde vient du grec ancien *pachy* qui veut dire épais. On se trouve donc en présence de différentes pathologies qui ont comme point commun une choroïde épaisse. Le meilleur examen renseignant l'épaisseur de la choroïde est l'OCT en mode EDI (*enhanced deep imaging*), cette mesure est effectuée manuellement à l'aide des outils du programme utilisé. En comparaison avec la CRSC, les anomalies pigmentaires dans la PPE sont présentes en absence de liquide sous-rétinien [1].

Un diagnostic erroné de DMLA précoce atypique, de *pattern dystrophie* ou encore de pathologie inflammatoire de l'épithélium pigmentaire est souvent effectué chez les patients atteints de PPE [2].

### ■ Observations

Nous présentons 6 patients présentant cette pathologie qui ont été retrouvés

en 1 mois au centre Rétine Gallien de Bordeaux (*tableau I et figures 1 à 9*).

### ■ Discussion

Ces 6 patients ont en commun leur âge, des altérations de l'épithélium pigmentaire, une atteinte bilatérale ainsi qu'une pachychoroïde. L'un d'entre eux a présenté une néovascularisation choroïdienne. L'évolution a été favorable avec une absence de récurrence après la réalisation de huit injections d'anti-VEGF.

Cette pathologie est probablement relativement fréquente car ces 6 cas ont été retrouvés en l'espace d'1 mois par un seul rétinologue. On retrouve le plus souvent la PPE chez des patients qui ont une personnalité de type A (stress) et un âge autour de 40-50 ans. Souvent bilatérale, elle peut être asymétrique, et les zones de remaniement de l'épithélium pigmentaire peuvent apparaître hyperautofluorescentes comme hypoautofluorescentes en imagerie.

La choroïde épaisse s'explique par la présence de pachyvaisseaux (dilatation des vaisseaux choroïdiens externes) et

	Âge	Sexe	Épaisseur choroïde en moyenne	Néovascularisation choroïdienne
Patient 1	55 ans	Féminin	370 µm	Non
Patient 2	55 ans	Féminin	483 µm	Non
Patient 3	57 ans	Féminin	490 µm	Non
Patient 4	67 ans	Masculin	565 µm	Oui
Patient 5	66 ans	Féminin	507 µm	Non
Patient 6	58 ans	Masculin	480 µm	Non

Tableau I : Aspect clinique des patients.

Patient 1

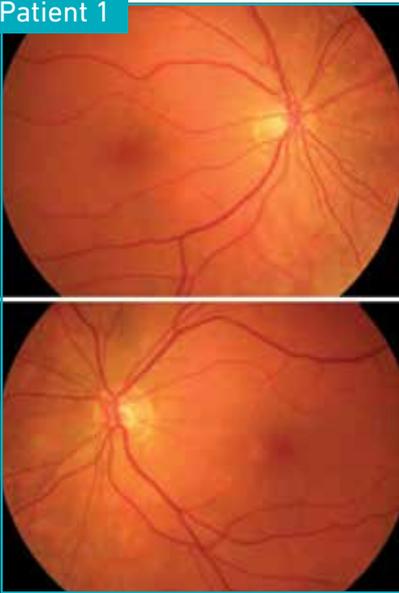


Fig. 1: Rétinophotographie bilatérale du pôle postérieur.

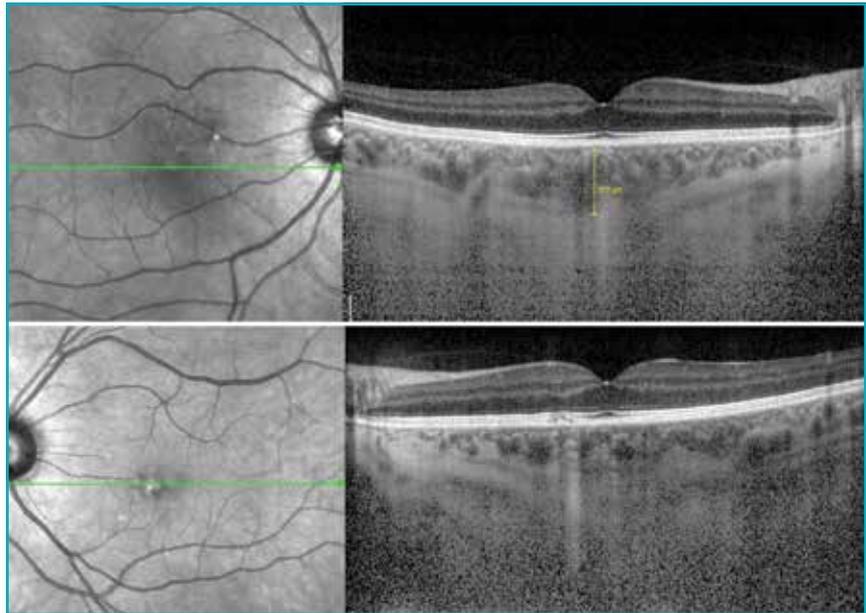


Fig. 2: OCT-EDI bilatéral passant par la fovéa.

Patient 3



Fig. 3: Rétinophotographie du pôle postérieur œil gauche.



Fig. 5: OCT coupe horizontale passant par les lésions de l'épithélium pigmentaire.

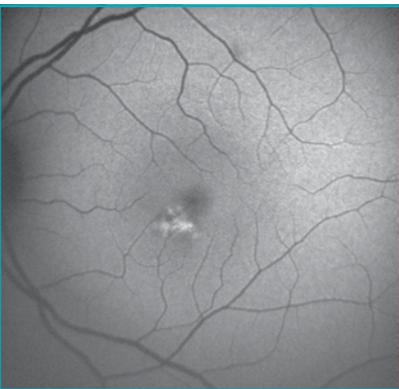


Fig. 4: Autofluorescence du pôle postérieur œil gauche.

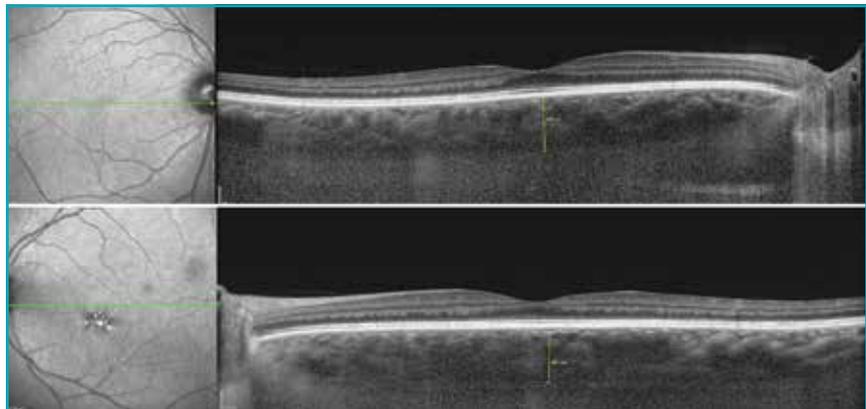


Fig. 6: OCT-EDI passant par la fovéa œil droit puis œil gauche.

## Cas clinique

Patient 4

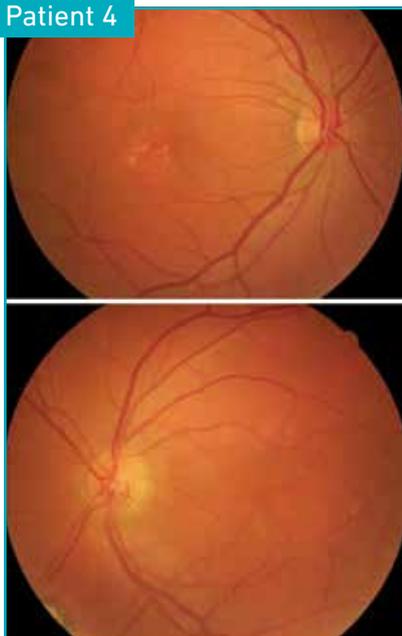


Fig. 7 : Rétinophotographie bilatérale du pôle postérieur.

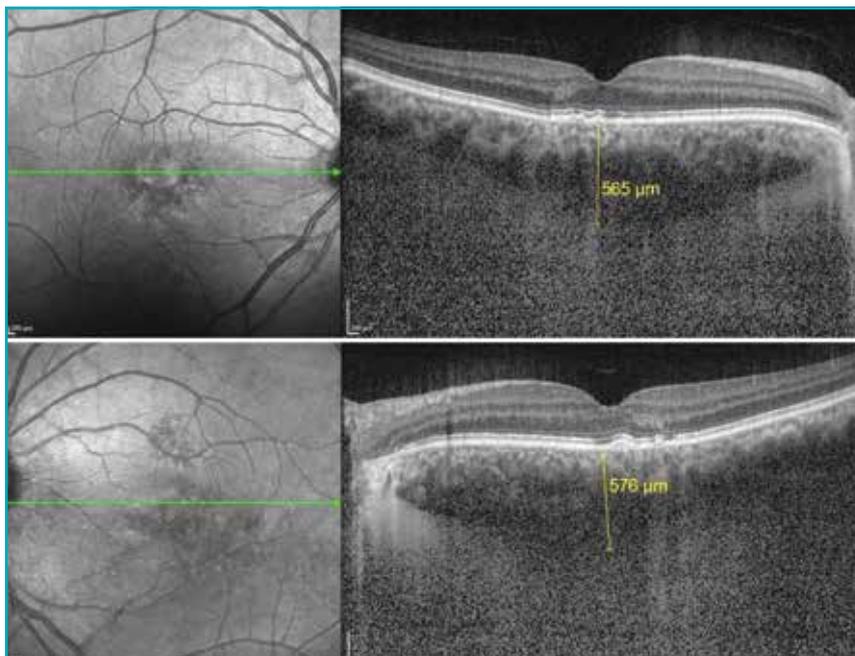


Fig. 8 : OCT-EDI bilatéral passant par la fovéa.

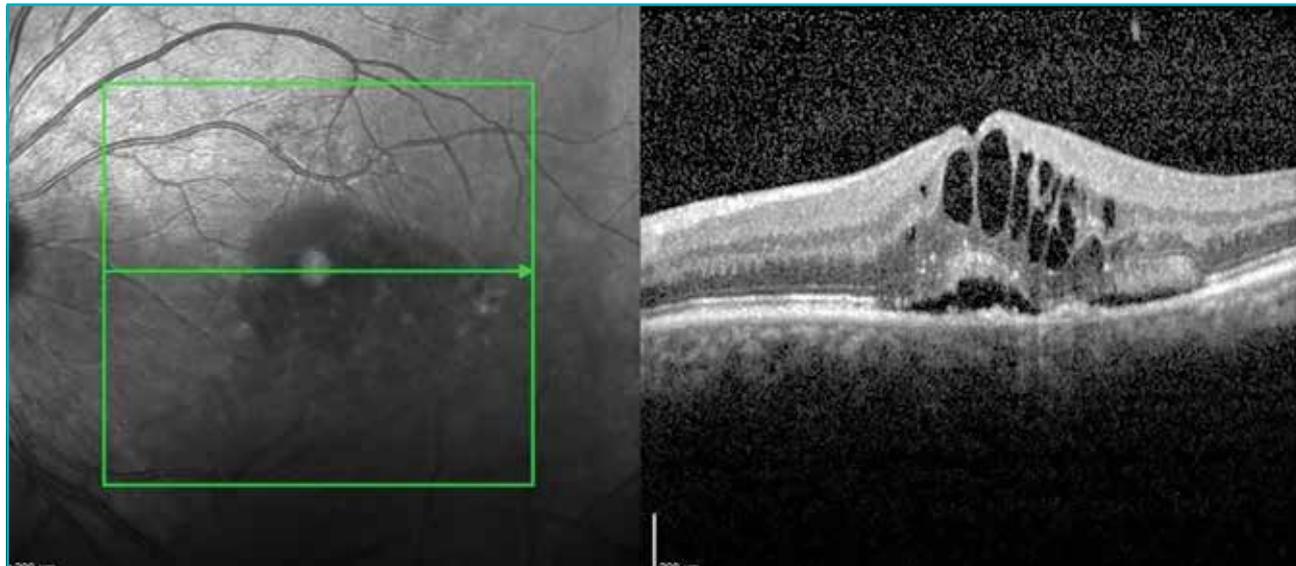


Fig. 9 : OCT coupe horizontale passant par la fovéa et montrant un œdème maculaire et un décollement séreux rétinien œil gauche, secondaire à une néovascularisation de type 1. La prise en charge est effectuée par des injections intravitréennes d'anti-VEGF (traitement d'induction puis protocole T&E). Au total, huit injections ont été nécessaires pour le traitement et la stabilisation de ces néovaisseaux choroïdiens, sans récurrence avec un recul de 2 ans.

une atténuation voire un amincissement de la choriocapillaire et de la couche de Sattler. La proximité entre les pachyvaisseaux et le complexe épithélium pigmentaire/membrane de Bruch suggère que ces premiers sont mécaniquement

impliqués dans la stimulation de ce type d'épithéliopathie pigmentaire [4].

Le risque dans cette pathologie, comme dans la CRSC, est le développement de néovaisseaux choroïdiens de type 1 [5].

L'utilisation de l'OCT-EDI ainsi que l'OCT-A (OCT-angiographie) permet une détection précoce d'une néovascularisation profonde qui mène à la formation d'un réseau vasculaire, d'où pourrait naître une lésion de type polypoïdale [3, 6].

## POINTS FORTS

- L'examen clé pour le diagnostic de pachychoïde est l'OCT en mode EDI.
- La PPE est souvent bilatérale et asymétrique.
- Elle touche des patients jeunes, de 50 ans, avec une personnalité de type A.
- Le risque majeur est l'évolution vers une néovascularisation choroïdienne.
- Importance du dépistage et de la surveillance des patients à risque.

Il paraît intéressant de dépister, détecter ces patients afin de les informer de la possibilité de complications, de type néovascularisation choroïdienne, et de les sensibiliser à l'intérêt d'une autosurveillance et du contrôle régulier par un ophtalmologue avec un OCT de la région maculaire.

de DMLA survenant chez les patients jeunes. Il est intéressant de la rechercher afin de dépister d'éventuelles complications néovasculaires et ainsi délivrer l'information permettant de sensibiliser le patient jeune, pour une meilleure compréhension et adhésion au suivi et projet de soin proposé.

### Conclusion

La survenue d'une épithéliopathie pigmentaire pachychoïdienne (PPE) englobe probablement certains cas

### BIBLIOGRAPHIE

1. WARROW DJ, HOANG QV, FREUND KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina*, 2013;33:1659-1672.
2. PANG CE, FREUND KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy may masquerade as acute retinal pigment epitheliitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;3:111-115.
3. PANG CE, FREUND KB. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina*, 2015;35:1-9.
4. DOLZ-MARCO R, DANSINGANI KK, FREUND KB. The Pachychoroid Clinical Spectrum. A new risk and disease modifier in macular disorders. *Retina today*, 2017.
5. FUNG AT, YANNUZZI LA, FREUND KB. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2012;32:1829-1837.
6. DANSINGANI KK, BALARATNASINGAM C, NAYSAN J *et al.* En face imaging of pachychoroid spectrum disorders with swept-source optical coherence tomography. *Retina*, 2016;36:499-516.

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



## Une nouvelle génération d'implant monofocal

**TECNIS Eyhance IOL** est conçu pour **améliorer la vision intermédiaire** par rapport à un implant monofocal asphérique standard<sup>1</sup>.

**Référence:**

1. Notice de la LIO ICB00 ref. Z311058\_rev03

La lentille TECNIS Eyhance IOL, modèle ICB00, est indiquée dans la correction visuelle de l'aphakie chez des patients adultes après une exérèse du cristallin cataracté par extraction extracapsulaire. La lentille augmente la profondeur de champ, ce qui améliore la vision pour les activités à distance intermédiaire, et offre une vision de loin similaire à celle d'une IOL monofocale asphérique standard. La lentille est destinée à être placée uniquement dans le sac capsulaire. Ce produit est un dispositif médical de classe IIb. Mandataire: AMO Ireland. Organisme notifié: Dekra N°0344. La notice du produit contient les informations indispensables pour un bon usage de ce dernier. Les instructions qui y figurent doivent être consultées attentivement. Usage réservé aux professionnels de santé.

AMO France SAS - Bâtiment Cardiff - 1 Place Gustave Eiffel - CP50118 - 94513 RUNGIS CEDEX. RCS Créteil 441 668 688

TECNIS et TECNIS Eyhance sont des marques de Johnson & Johnson Surgical Vision, Inc.  
© Johnson & Johnson Surgical Vision, Inc. 2019 | PP2019CT4154  
1902AMOPM002 - Avril 2019

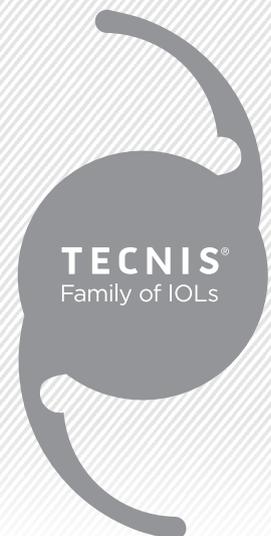
**N° Vert 0 805 111 326**

Bring Vision to Life.\*

\*Donnez une vision à la vie.

**TECNIS**  
Eyhance IOL

Voir la Passion dans  
chaque Patient.



**Johnson & Johnson** VISION

## Congrès – SFO

# L'innovation au service de la qualité de vision des patients

Compte rendu rédigé par K. BRADLY  
Fondation ophtalmologique A. de Rothschild, PARIS.

Dans le cadre du 125<sup>e</sup> Congrès International de la Société Française d'Ophtalmologie, Johnson & Johnson VISION a organisé un symposium présidé par le Pr Alexandre Denoyer pour présenter ses innovations les plus récentes telles que Tecnis Eyhance, un nouvel implant intra-oculaire monofocal, disponible depuis février dernier, conçu pour améliorer la vision intermédiaire. Les Drs Florence Malet et Houda Baïz ont présenté la première lentille de contact qui s'adapte à la lumière, pour notamment réduire l'inconfort lié aux variations de luminosité. Enfin, le dysfonctionnement des glandes de Meibomius (GM) et son retentissement sur la qualité de la vision, en particulier en chirurgie réfractive et en contactologie, ont été abordés par le Pr David Touboul. Nous ne rapportons dans cet article que les communications des Prs Denoyer et Touboul.

### Tecnis Eyhance IOL, une nouvelle génération d'implants monofocaux

D'après la communication du Pr Alexandre Denoyer (CHU Robert Debré, Reims et CHNO des Quinze-Vingts, Paris)

Différents facteurs conditionnent la satisfaction visuelle des patients, parmi lesquels une bonne acuité visuelle, une profondeur de champ satisfaisante, une

sensibilité des contrastes suffisante ainsi que l'absence d'effets parasites. Malgré la diversité d'implants optiquement optimisés actuellement disponibles sur le marché, une grande majorité des patients se voient proposer un implant monofocal. Cela s'explique par le fait que tous les patients n'ont pas une bonne indication à l'implantation multifocale de par leurs habitudes de vie ou leurs caractéristiques oculaires, mais également du fait des habitudes propres aux chirurgiens ou du surcoût des implants "premium".

L'implant Tecnis Eyhance (ICB) est un implant monofocal de nouvelle génération conçu pour améliorer la vision intermédiaire. Il s'agit d'un implant réfractif, d'architecture et de matériau identiques à l'implant de référence Johnson & Johnson conventionnel Tecnis ZCB. Comme le ZCB, l'implant Tecnis Eyhance est conçu avec une asphéricité qui corrige l'aberration sphérique de la cornée pour améliorer la vision et contribuer au confort du patient par faible luminosité. Tecnis Eyhance présente, en plus, une puissance qui augmente de façon progressive et continue de la périphérie jusqu'au centre. La profondeur de champ est ainsi augmentée et la vision intermédiaire du patient améliorée. L'implant ICB a un nombre d'Abbe élevé limitant les aberrations chromatiques. Enfin, les bords carrés de l'implant sur 360° ont été conçus pour limiter les risques d'opacification de la capsule postérieure.

L'implant Tecnis Eyhance a été évalué dans une étude prospective, multicentrique, bilatérale, randomisée, versus l'implant Tecnis ZCB00. Le critère

d'évaluation primaire était l'acuité visuelle (AV) moyenne en vision intermédiaire (66 cm) avec vision de loin corrigée [1]. Les critères secondaires étaient représentés, d'une part, par l'AV monoculaire moyenne de loin (4 m) avec vision de loin corrigée et, d'autre part, par l'AV monoculaire moyenne en VI (66 cm) avec vision de loin non corrigée.

L'analyse des résultats montre que :

- l'implant Tecnis Eyhance apporte une amélioration statistiquement significative de l'acuité visuelle monoculaire en vision intermédiaire (**fig. 1**) ;
- la vision monoculaire de loin était comparable à celle de l'implant conventionnel de même que le profil des dysphotopies ;
- la plupart des patients implantés avec Tecnis Eyhance peuvent pratiquer sans lunettes les activités à distance intermédiaire qui les intéressent : travaux manuels, activités de loisirs.

Ces résultats ont été corroborés lors des premières utilisations cliniques. D'autres études ont démontré que l'implant Tecnis Eyhance permettait une transmission des contrastes mesurée sur banc optique, similaire pour une pupille de 3 mm et supérieure pour une pupille de 5 mm à celles des principaux implants disponibles sur le marché [2]. Sa modulation réfractive antérieure douce génère une courbe de défocalisation en plateau. Cette particularité laisse penser que l'implant Tecnis Eyhance permettra une plus grande tolérance réfractive, impliquant en pratique une meilleure souplesse d'adaptation et palliant à l'imprécision possible des calculs préopératoires.

## Congrès – SFO

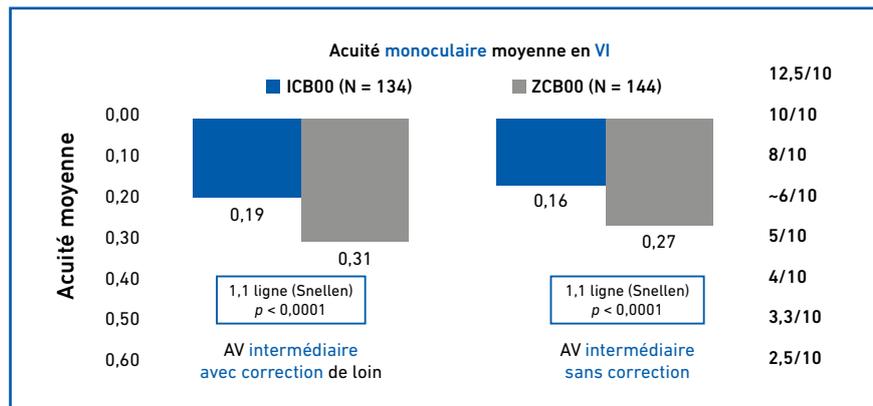


Fig. 1 : Résultats sur le critère primaire 6 mois après l'intervention.

### Dysfonctionnement des GM : retentissement sur la qualité de vision en chirurgie réfractive et en contactologie

D'après la communication du Pr David Touboul (CHU, Bordeaux)

Rappelons tout d'abord qu'il est primordial de prendre en considération l'œil sec avant une chirurgie réfractive ou une adaptation en lentille de contact et que le dysfonctionnement des GM conditionne la bonne qualité de vision dans ces deux circonstances. En effet, il est important d'identifier les besoins des patients, leur usage des écrans ainsi que leurs activités professionnelles et sociales. Il est également essentiel de bien examiner le patient, d'évaluer l'ouverture des paupières et la qualité du clignement, d'examiner méthodiquement la surface oculaire et le film lacrymal, de tester les glandes mais aussi de les iconographier. De nombreux articles dans la littérature démontrent l'implication de certaines maladies systémiques et du clignement incomplet dans la physiopathologie du dysfonctionnement des GM [3, 4].

Le clinicien pourra également être face à une dissociation entre les signes physiques et les signes fonctionnels du dysfonctionnement meibomien, ce qui conditionnera le pronostic du patient. Enfin, il est important de faire prendre

conscience au patient de sa pathologie, au moyen des photos à la lampe à fente, de vidéo de clignements ou encore des meibographies. L'imagerie infrarouge est corrélée à l'histologie et permet de grader la sévérité de l'atteinte des glandes. Le fonctionnement des glandes peut être également évalué mécaniquement.

On retrouve dans la littérature des articles démontrant la possibilité de rééduquer les patients, qui sont souvent plus sensible aux images, notamment de meibographie [5]. Le Lipiview, de Johnson & Johnson, est un des dispositifs disponibles pouvant fournir des images précises des GM.

Le soin habituel passe par l'hygiène palpébrale avec chauffage et massage des paupières. Le Lipiflow, commercialisé par Johnson & Johnson, est un dispositif pour la prise en charge du dysfonctionnement des GM. L'application simultanée de chaleur constante et d'une pression douce sur les paupières permet d'évacuer le contenu des glandes et les obstructions.

Concernant la chirurgie réfractive, notons qu'il existe en préopératoire des facteurs favorisant une décompensation des GM, qu'il faudra rechercher et traiter: le port intensif de lentilles, le frottement, le temps passé sur les écrans, les dysthyroïdies, l'usage d'isotrétinoïne, les clignements pathologiques, un film lacrymal

bas, une kératite centrale ainsi qu'une atrophie ou obstruction sévère des GM. Ces précautions s'imposent également en préopératoire d'une chirurgie de la cataracte, d'autant plus qu'il s'agit de patients plus âgés avec plus de comorbidité, une atrophie des GM plus ancienne et donc plus à risque d'avoir un œil sec.

En contactologie, il a été démontré que le port intensif de lentilles ou sur une longue période diminue la qualité du film lacrymal, le clignement devient abortif et les signes fonctionnels sont améliorés par une baisse de sensibilité cornéenne. Le patient arrive ainsi à une intolérance avec altération de la surface et un risque infectieux pouvant compromettre une éventuelle chirurgie réfractive [6].

Il est important de savoir recadrer le contexte de la consultation, de repousser la chirurgie ou l'adaptation en lentille après avoir traité le dysfonctionnement des GM, voire de récuser le patient.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Data on File, Johnson & Johnson Surgical Vision, Inc. 2018. DOF2018CT4015. Usage réservé aux professionnels.
2. Data on File, Johnson & Johnson Surgical Vision, Inc. 2018. DOF2018OTH4004. Usage réservé aux professionnels.
3. HIROTA M, UOZATO H, KAWAMORITA T *et al.* Effect of incomplete blinking on tear film stability. *Optom Vis Sci*, 2013;90:650-657.
4. CHU CA, ROSENFIELD M, PORTELLO JK. Blink patterns: reading from a computer screen versus hard copy. *Optom Vis Sci*, 2014;91:297-302.
5. RASMUSSEN A, JRENHED DA. Learning and timing of voluntary blink responses match eyeblink conditioning. *Sci Rep*, 2017;7:3404.
6. MACHALINSKA A, ZAKRZEWSKA A, ADAMEK B *et al.* Comparison of morphological and functional meibomian gland characteristics between daily contact lens wearers and nonwearers. *Cornea*, 2015;34:1098-1104.

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



REVUE DE PRESSE



4 JUIN 2019  
**Diabète: ischémie vs non-perfusion**  
Bonnin S, Dupas B, Lavia C et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy can improve diabetic retinopathy score without change...

29 MAI 2019  
**Bien vieillir, continuer à opérer ?**

3 MAI 2019  
**Implants jaunes: toujours en manque de preuve**

28 MARS 2019  
**Mesurer l'atrophie géographique: OCT-A ou autofluorescence ?**

22 MARS 2019  
**Renforcement scléral postérieur chez les myopes forts**



24 JUIN 2019  
**Quoi de neuf en ophtalmologie ?**  
L'année 2018 a été riche...



24 JUIN 2019  
**Quoi de neuf en information oculaire ?**

TRAITEMENTS DES PALMIÈRES PATHOLOGIQUES

**"Mais ou et donc or nilast."**

Hip hip pop... **ilast**

Conjonction de coordination des paupières en bonne santé.

Disponibilité limitée de dose 1g - (EOD) - Contient 10 tablettes - Emballage : 10 x 10 mg

---

**OBSERVATOIRE** 2<sup>e</sup> ÉDITION  
OVR

OBSERVATOIRE EST LA 1<sup>re</sup> GRANDE ENQUÊTE NATIONALE SUR LA PRISE EN CHARGE DES OVR EN FRANCE.

Votre participation est essentielle pour des résultats reflétant au plus près les pratiques des ophtalmologistes

**PARTICIPER À L'ENQUÊTE**

En collaboration avec **NAVEN**

# CHOISISSEZ LE BON PACK



Optimisez votre pack chirurgical avec le nouveau configurateur CustomEyes de BVI.

La gamme disponible d'instruments de haute qualité vous permettra de confectionner un pack répondant à tous vos besoins chirurgicaux.

## CustomEyes pack



Venez nous voir à l'ESCRS  
Stand E110



[bvimedical.com](http://bvimedical.com)

Beaver-Visitec International Sales Ltd.  
Tel: +33 (0)4 85 88 00 33 Option 3 | [commandes@bvimedical.com](mailto:commandes@bvimedical.com)