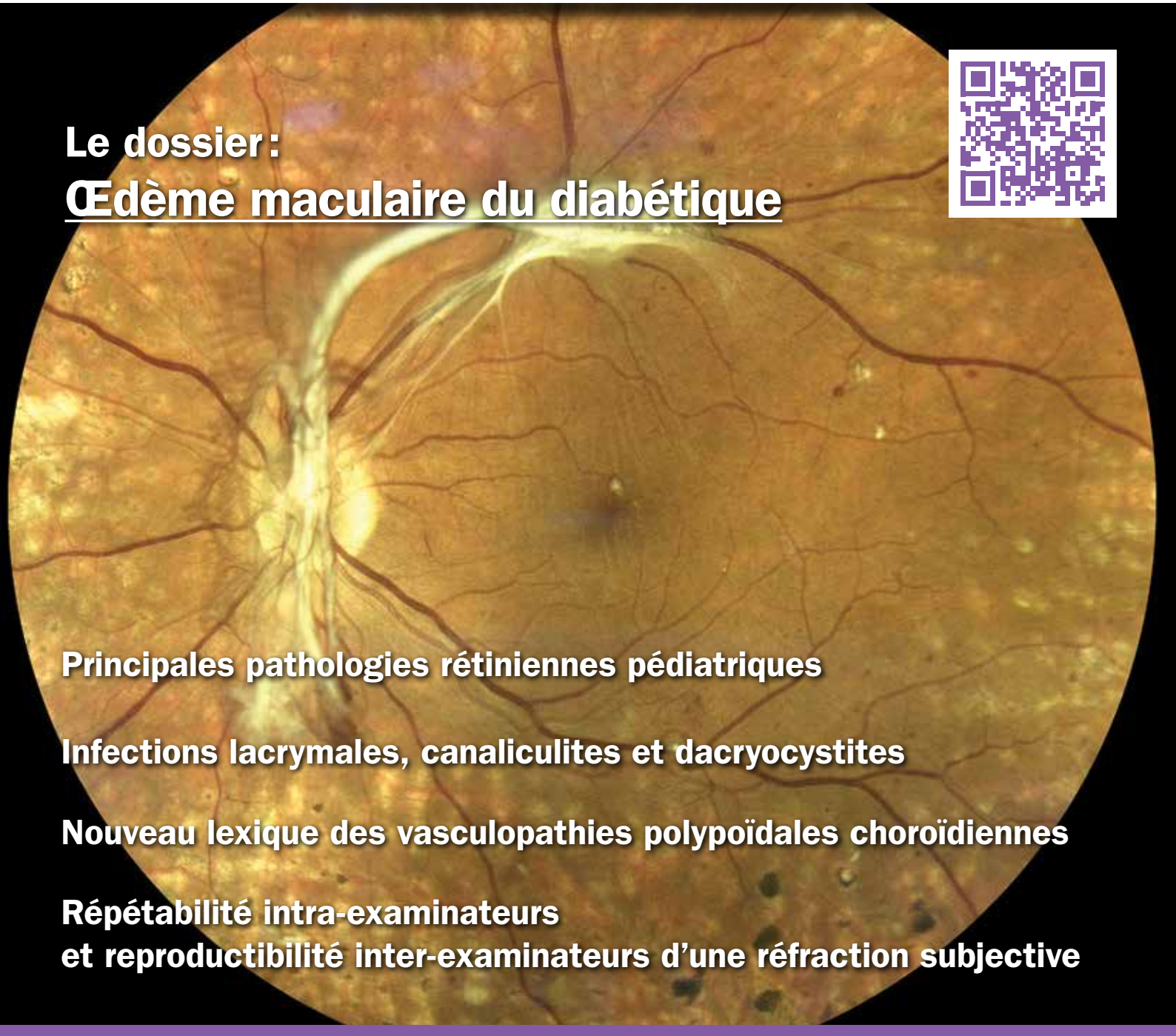
Mensuel
Septembre 2019
Cahier 1

réalités

n° 264

OPHTALMOLOGIQUES



Le dossier :
Œdème maculaire du diabétique

Principales pathologies rétiniennes pédiatriques

Infections lacrymales, canaliculites et dacryocystites

Nouveau lexique des vasculopathies polypoïdales choroïdiennes

Répétabilité intra-examinateurs et reproductibilité inter-examinateurs d'une réfraction subjective

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

NOUVEAU

LIB3RTÉ

DANS LE TRAITEMENT DE L'OMD CHRONIQUE

ILUVIEN®

ILUVIEN 190 microgrammes,
implant intravitréen avec applicateur
Acétonide de fluocinolone

REMBOURSÉ
Agréé. Coll.

ILUVIEN® est indiqué dans le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante*.
* voir Propriétés pharmacodynamiques

Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.
ILUVIEN® est un médicament d'exception qui doit être prescrit
en conformité avec sa fiche d'information thérapeutique.

ILUVIEN® fait l'objet d'un plan de gestion des risques. Avant de prescrire ILUVIEN®, nous vous invitons à consulter les outils de minimisation des risques (ansm.sante.fr), à consulter la stratégie thérapeutique (www.has.fr) et à remettre à vos patients les documents qui leur sont destinés.
Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter le RCP sur le site internet de l'ANSM (ansm.sante.fr).

P/ILV019-06/19 - 18/07/61412157/PM/005

148, Avenue G. Guynemer - 06700 Saint-Laurent du Var
Tél. : 04 93 19 54 03 - **www.horus-pharma.fr**

Horus PHARMA

Brèves

Lunettes de conduite à verres jaunes : pas utiles pour mieux voir la nuit !

Hwang AD, Tuccar-Burak M, Peli E. Comparison of pedestrian detection with and without yellow-lens glasses during simulated night driving with and without headlight glare. *JAMA Ophthalmol,* 2019 [Epub ahead of print].

Les plus âgés d'entre nous se souviennent des lunettes jaunes "antibrouillards" de la boîte à gants de la DS de nos parents (les parents un peu moins fortunés comme les miens roulaient en ID, quant à ceux qui roulaient en 2 CV, eh bien il n'y avait pas de boîte à gants : pas besoin de gants ni de lunettes spéciales pour conduire une 2 CV !). L'intérêt de ces verres jaunes pour la conduite a été discuté dès le début des années 1950 avec des avis très partagés [1-3]. Aux États-Unis, une commission a même interdit en 1997 la publicité abusive pour ces types de verres sur l'argument que les données scientifiques n'étaient pas suffisantes pour prouver leur utilité à améliorer la vision en condition mésopique ou scotopique [4]. Pourtant, la vente de ce type de lunettes reste importante encore actuellement pour "mieux voir", diminuer les éblouissements et faciliter la vision des obstacles, en particulier les piétons (***fig. 1***).

Fig. 1 : Lunettes à verres jaunes vendues pour diminuer les éblouissements lors de la conduite de nuit (source : eBay).

Avec l'âge, la conduite automobile est souvent un peu plus difficile. Comme la plupart d'entre vous, j'ai constaté que les phares des autres automobilistes sont devenus éblouissants, plus blancs que blancs. Le progrès veut que l'on soit passé des lanternes à pétrole à des ampoules à incandescence et plus récemment aux ampoules au xénon ou aux LED (*light-emitting diode*). La couleur de ces systèmes est progressivement passée d'un jaune agréable à un blanc perçu comme agressif lors des croisements.

Fig. 2 : Lampe anti-phares. Publicité parue dans L'*Auto-Journal* du 12 mars 1970, au sein de la rubrique "offre spéciale sportifs".

On peut rappeler pour l'anecdote que, pendant notre enfance, certains conducteurs s'équipaient aussi d'un petit système avec une ampoule violette placée dans l'habitacle pour diminuer les éblouissements. Ce système, pourtant "révolutionnaire" si l'on en croit la publicité parue dans L'*Auto-Journal* (***fig. 2***), a été abandonné. Pendant quelques années, il permettait tout au moins de repérer les conducteurs sportifs et/ou crédules grâce à la petite lumière violette que l'on observait du côté conducteur.

Dans le dernier numéro de *JAMA Ophthalmology*, dans une étude utilisant un simulateur de conduite (***fig. 3***) qui doit faire envie à ceux dont les enfants jouent maintenant à *Grand Theft Auto*, Hwang *et al.* du *Schepens Eye Research Institute* de Boston ont testé l'intérêt de 3 types de lunettes à verres jaunes vis-à-vis des éblouissements par les phares de voiture et de la détection des piétons. L'étude comportait 22 participants avec un groupe de 12 sujets (moyenne 28 ans, dont 6 hommes) qui devaient visualiser un piéton portant une chemise bleu marine. Les résultats étaient comparés avec ceux de deux groupes témoins, l'un comportant 6 sujets dont l'âge moyen était de 27 ans (4 hommes) et l'autre 4 sujets plus âgés (moyenne

Fig. 3 : Simulateur de conduite utilisé par les auteurs. Les **cercles rouges** repèrent les *eye trackers*. Le simulateur comporte 5 écrans vidéo disposés sur un angle horizontal de 225° et un angle vertical de 37°. La luminosité des écrans est un facteur limitant qui a incité les auteurs à construire un système éclairant permettant de reproduire l'éblouissement par les phares des autres automobilistes [5].

Brèves

70 ans, tous des hommes) qui devaient visualiser un piéton portant une chemise orange. Les participants étaient testés chacun 8 fois avec 3 types différents de lunettes à filtre jaune puis avec des verres clairs. Les tests comportaient aussi une épreuve d'éblouissement par des phares. À noter que tous les participants avaient une acuité visuelle à 10/10e de loin.

Les auteurs n'ont pas observé de différence significative quelles que soient les lunettes. En particulier, les temps de réponse des participants lorsqu'ils portaient les lunettes jaunes n'était pas meilleurs que lorsqu'ils portaient des verres clairs. L'éblouissement par les phares allongeait les temps de réponse de tous les participants mais surtout celui des sujets plus âgés (1,5 seconde contre 0,3 seconde chez les sujets plus jeunes).

Les lunettes à verres jaunes filtrent les lumières de courte longueur d'onde et réduisent globalement le niveau de lumière. Ces deux éléments peuvent expliquer la diminution de la sensation désagréable d'éblouissement. Dans cette étude, les lunettes n'ont pourtant pas permis d'améliorer la visibilité des piétons dans des conditions d'éblouissement. Par ailleurs, les auteurs montrent que les temps de réponse sont plus courts lorsque les piétons ont une chemise orange qu'une chemise bleu marine, ce que nos lecteurs associeront à l'intérêt des "Gilets Jaunes".

Les difficultés en conduite de nuit des sujets plus âgés, en particulier les éblouissements liés à la présence d'une cataracte débutante, en font une cible particulière pour le marketing de ces lunettes. Pourtant, les résultats des auteurs ne montrent pas d'intérêt particulier des verres jaunes pour les sujets du groupe "âgé" vis-à-vis du repérage des piétons comme de l'éblouissement par les phares. Leurs performances semblent même un peu moindres avec les verres jaunes. Les auteurs notent cependant l'impression subjective d'une meilleure vision, plus brillante, rapportée par la plupart des participants de l'étude lorsqu'ils portent ce type de lunettes. Cette impression subjective est souvent reprise dans les publicités pour la vente des lunettes jaunes. Cette impression de sécurité qui contraste avec les résultats de l'étude est peut-être justement dangereuse parce qu'elle est fausse.

Dans le même numéro de la revue, l'article fait l'objet d'un commentaire par Robert Massof, du *Wilmer Eye Institute* à Baltimore, qui explique que la filtration des bleus par ces lunettes devrait en théorie soulager nos bâtonnets et diminuer les éblouissements. L'auteur calcule cependant que l'effet sur nos bâtonnets est trop faible pour apporter un intérêt clinique parce que les filtres ne sont pas suffisamment jaunes pour diminuer réellement l'effet de saturation de ces photorécepteurs [6]. L'auteur reprend les données de la courbe en échelle linéaire de la première figure de l'article de Hwang pour utiliser une échelle logarithmique qui montre mieux la faible différence apportée par les lunettes de conduite testées, malgré leurs noms

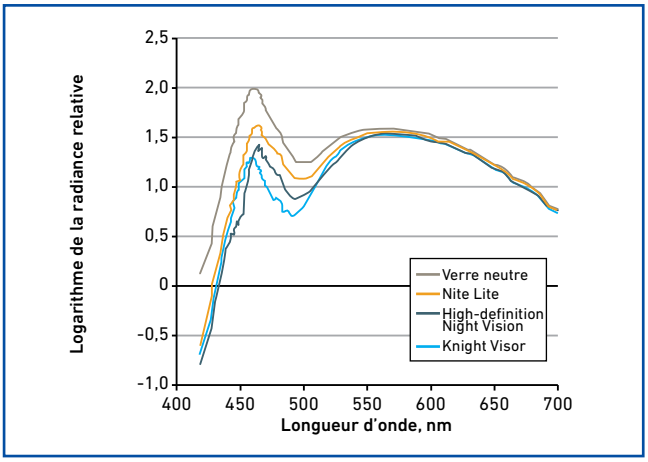


Fig. 4 : Logarithme de la radiance relative d'une LED pour un verre neutre et les 3 types de lunettes de conduite testées par les auteurs (Nite Lite, High-definition Night Vision, Knight Visor) illustrant les faibles différences d'illumination, même pour les plus courtes longueurs d'onde (d'après [6]).

avantageux (***fig. 4***). Cet effet de saturation des bâtonnets s'ajoute au myosis plus important avec l'âge.

À la lecture de ces deux articles, les ophtalmologistes peuvent au moins apporter des réserves aux patients qui les questionnent sur l'utilité de ces lunettes pour la conduite. Il persiste cependant le problème des éblouissements lors de la conduite de nuit, qui ne s'améliore pas avec le vieillissement progressif de la population.

BIBLIOGRAPHIE

1. Blackwell HR. Visual detection at low luminance through optical filters. *Highway Res Board Bull*, 1954;89:43-61.
2. Russell WR. Coloured driving-glasses. *BMJ*, 1954;2:173.
3. Richards OW. Do yellow glasses impair night driving vision? *Clin Exp Optom*, 1965;48:238-244.
4. Federal Trade Commission. In the Matter of Nationwide Syndications, Inc, and Thomas W. Karon. www.ftc.gov/enforcement/cases-proceedings/952-3041/nationwide-syndications-inc-thomas-w-karon-matter. Mis à jour le 2 mai 1997.
5. Hwang AD, Peli E. Development of a headlight glare simulator for a driving simulator. *Transp Res Part C Emerg Technol*, 2013;32:129-143.
6. Massof RW. Why don't yellow night vision glasses work? *JAMA Ophthalmol*, 2019 [Epub ahead of print].

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

réalités OPHTALMOLOGIQUES & réalités PÉDIATRIQUES

vous invitent à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ**

la **WEBCONFÉRENCE INTERACTIVE**

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

Avec la participation des :

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

Inscription obligatoire

Webconférence réservée aux professionnels de santé

Cette retransmission en différé est accessible sur le site :
www.myopie-freination.com

Avec le soutien institutionnel de

CooperVision®
Live Brightly.®

Krys™ Vous allez vous aimer

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 **1ère intention** dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.[1,2,3] *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 laCommission 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.

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

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. Lebuisson, Dr F. Malet, Dr M. Pâques, Dr C. Peyre, Dr J.J. Saragoussi, Dr R. Tadayoni, Dr F. Vayr

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr T. Desmettre, Dr D. Gatinel

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr T. Amzallag

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Anglade, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance, A. Gulphe

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. 0147006714, Fax: 0147006999
info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Impression: bialec
23, allée des Grands-Pâquis
54180 Heillecourt
Commission paritaire: 0121 T 81115
ISSN: 1242 – 0018
Dépôt légal: 3e trimestre 2019

Sommaire

Septembre 2019
Cahier 1
n° 264

Brèves

5 **Lunettes de conduite à verres jaunes: pas utiles pour mieux voir la nuit!**
T. Desmettre

Le dossier

Œdème maculaire du diabétique

10 **En pratique, on retiendra**

11 **Éditorial**
P. Massin

13 **Traitement de l'œdème maculaire du diabétique: rôle du régime alimentaire et de l'activité physique**
E. Mensah

17 **La vitrectomie garde-t-elle un intérêt pour le traitement de l'OMD?**
F. Farguette

22 **Traitement médical de l'œdème maculaire diabétique: rôle des anti-VEGF, qu'en attendre?**
F. Fajnkuchen

28 **Traitement médical de l'œdème: rôle des corticoïdes, qu'en attendre?**
A. Giocanti-Aurégan

42 **Nouveau lexique des vasculopathies polypoïdales choroïdiennes**
D. Sayag, M. Ménard

48 **Répétabilité intra-examinateurs et reproductibilité inter-examinateurs d'une réfraction subjective**
K. Woog, L. Pichereau, V. Péan, D. Gatinel

Revues générales

32 **Principales pathologies rétiniennes pédiatriques**
V. Daien, V. Bautrant

37 **Infections lacrymales, canaliculites et dacryocystites: conduite à tenir**
I. Larre

Congrès

55 **La surface dans tous ses états**
A.-L. Best

60 **Nouveautés dans la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique**
S. Bonnin

64 **La sécheresse oculaire sous les projecteurs**
A.-L. Best

Un cahier 2 "*Quand la cornée va de plus en plus mal...*" est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 12.

Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

EN PRATIQUE, **ON RETIENDRA**

Traitement de l'OMD : rôle du régime alimentaire et de l'activité physique

- Le contrôle de la glycémie diminue le risque de complication rétinienne du diabète. Dans l'étude UKPDS, chaque diminution de 1 % du taux d'HbA1c était associée à une diminution du risque de rétinopathie de 31 %.
- Les recommandations 2016 de l'ADA proposent un objectif à moins de 140/90 mmHg en général, et moins de 130/80 mmHg pour les patients les plus jeunes et à risque cardiovasculaire élevé.
- Un traitement combinant le fénofibrate et la simvastatine visant à réduire le taux de lipides diminue la progression de la rétinopathie diabétique d'environ un tiers.
- On encourage habituellement les adultes à faire au moins 150 min d'activité physique d'intensité modérée chaque semaine, par tranches de 10 min.

La vitrectomie garde-t-elle un intérêt pour le traitement de l'OMD ?

- Les mécanismes de l'amélioration de l'OMD par la vitrectomie ne sont pas totalement élucidés et même controversés : réoxygénation de la rétine, nettoyage des cytokines et autres médiateurs de l'inflammation.
- Il n'existe qu'une seule indication indiscutable et de première intention à la vitrectomie dans l'OMD : la "vraie" traction vitréomaculaire avec un vitré attaché au sommet de l'œdème avec ses bords verticalisés.
- Dans les OMD réfractaires aux solutions médicales, l'approche chirurgicale peut être soulevée en accord avec le patient et en gardant à l'esprit qu'à ce jour il n'y a pas d'étude prospective qui apporte une preuve significative de l'amélioration de l'AV par la vitrectomie dans l'OMD non tractionnel.

Traitement médical de l'œdème maculaire diabétique : rôle des anti-VEGF, qu'en attendre ?

- Les anti-VEGF sont des traitements de première intention des œdèmes maculaires sévères du diabétique, c'est-à-dire comprenant une atteinte de la région rétinienne centrale.
- Ils permettent des gains d'acuité visuelle significatifs, puisque 50 à 66 % des patients ayant une acuité visuelle initiale inférieure à 5/10 ont un gain final supérieur à 15 lettres.
- Traiter par anti-VEGF suppose initialement d'injecter de façon intensive : mensuellement au cours des 5-6 premiers mois et de façon soutenue ensuite au cours de la première année. Le besoin en IVT diminue par la suite de façon significative à partir de la 3e année.

Traitement médical de l'œdème : rôle des corticoïdes, qu'en attendre ?

- Les CT permettent une amélioration anatomique et fonctionnelle avec moins d'injections qu'un traitement anti-VEGF.
- Les complications locales des CT sont l'hypertonie oculaire et le développement d'une cataracte.
- Le choix d'un traitement CT s'évalue après prise en compte du patient dans sa globalité, en l'absence de contre-indication.

Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

Éditorial

P. MASSIN
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

L'œdème maculaire reste la principale cause de mauvaise vision chez les patients diabétiques, en particulier chez les diabétiques de type 2. Il peut s'associer à tous les stades de rétinopathie diabétique (RD), même si sa prévalence augmente avec la sévérité de la RD, et atteint près de 10 % de la population diabétique. La pathogénie de l'œdème maculaire diabétique (OMD) est complexe et multifactorielle. Il ne faut pas oublier que l'OMD s'inscrit dans une pathologie systémique dont il est l'une des complications. Il est donc certain qu'hyperglycémie, hypertension artérielle – parfois majorée par une apnée du sommeil fréquente chez le diabétique –, dyslipidémie et dysfonction rénale jouent un rôle majeur dans son apparition et son aggravation.

Comme le rappelle **Evelyn Mensah**, le contrôle des facteurs systémiques est donc essentiel et indispensable. Néanmoins, le contrôle de ces facteurs est souvent difficile à obtenir et l'effet bénéfique de ce contrôle sur l'OMD peut être différé de plusieurs mois. Il ne faut donc pas attendre d'obtenir ce contrôle pour débuter le traitement spécifique de l'OMD par injections intravitréennes (IVT), le contrôle des facteurs systémiques et le traitement intravitréen doivent être menés conjointement. En effet, la persistance de l'OMD due au retard de la mise en route du traitement intravitréen peut entraîner des lésions rétiniennes irréversibles et est délétère pour la fonction visuelle.

Le traitement des facteurs systémiques associés au laser est resté pendant de très nombreuses années le seul traitement disponible de l'OMD, nous conduisant souvent à une impasse thérapeutique. L'avènement des traitements par IVT d'anti-VEGF ou de corticoïdes a permis d'améliorer considérablement le pronostic fonctionnel de l'OMD et la qualité de vie des patients. Plusieurs molécules ont maintenant l'AMM et sont remboursées pour le traitement de l'OMD.

Un bilan préthérapeutique complet de l'OMD et du patient diabétique est indispensable pour guider le choix entre ces différents traitements. Il permettra de déterminer le phénotype de l'OMD et d'évaluer les facteurs influençant la décision thérapeutique. Dans certains cas rares, comme l'indique **Florian Farguette**, l'examen clinique et par tomographie en cohérence optique objectivera une traction vitréomaculaire aggravant l'OMD. Une vitrectomie peut alors être proposée, c'est le seul cas où son efficacité a été démontrée. L'indication de vitrectomie dans le traitement de l'OMD est donc limitée.

Dans tous les autres cas d'OMD atteignant la région centrale associé à une baisse d'acuité visuelle, un traitement par IVT doit être proposé en première intention sans retard. Le choix se fait entre 2 classes thérapeutiques, anti-VEGF et corticoïdes. Comme nous le rapporte **Franck Fajnkuchen**, le traitement par injections mensuelles d'anti-VEGF est proposé en première intention dans la majorité des cas, il est extrêmement efficace pour améliorer l'acuité visuelle et réduire l'épaississement maculaire, avec 40 à 60 % des patients améliorant leur acuité visuelle de 2 lignes ou plus.

Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

Néanmoins, pour être efficaces, ces traitements nécessitent d'être intensifs et bien conduits avec un nombre moyen de 7 IVT durant la première année. Si le traitement est initialement bien mené, il est possible de réduire le nombre des injections au cours des années suivantes dans la majorité des cas. La compliance du patient est donc essentielle et il est indispensable de s'en assurer avant de débuter le traitement. Le nombre moindre d'injections réalisées explique les résultats plus médiocres observés dans les études de vraie vie.

Une alternative efficace aux anti-VEGF est le traitement par IVT de corticoïdes, sur lequel **Audrey Giocanti-Aurégan** fait le point. L'implant de dexaméthasone permet des gains visuels avérés à 1 an qui se maintiennent sur 3 ans, et nécessite moins d'injections, la durée d'efficacité de l'implant étant de 3 à 4 mois. C'est donc le traitement de choix pour les patients moins compliants. Néanmoins, il s'accompagne d'effets secondaires : hypertonie oculaire, modérée dans la majorité des cas, et progression de la cataracte qui réduit le bénéfice visuel chez les patients phaques. L'implant de dexaméthasone peut donc être proposé en première intention chez les patients pseudophaques, en respectant les contre-indications, et chez les phaques insuffisamment compliants pour un traitement par injections d'anti-VEGF. Dans ce cas, les patients doivent être prévenus du risque d'aggravation de la cataracte et celle-ci doit être opérée dès qu'elle retentit sur le gain visuel.

Enfin, depuis quelques mois, l'implant d'acétonide de fluocinolone est disponible et remboursé. Il a l'avantage d'une très longue durée d'action de 24 à 36 mois, mais nécessite une surveillance renforcée du tonus oculaire. Il s'inscrit en deuxième intension chez les patients présentant un OMD chronique.

L'arsenal thérapeutique de l'OMD s'est donc considérablement enrichi au cours de ces dernières années, au bénéfice de nos patients. Ce dossier nous fait la synthèse de ces avancées thérapeutiques et clarifie leurs indications. Bonne lecture !

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

☐ oui, je m'abonne à *Réalités Ophtalmologiques*
Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €
Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)
Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

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

Bulletin d'abonnement

Nom : .....
Prénom : .....
Adresse : .....
Ville/Code postal : .....
E-mail : .....

Règlement
☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)
☐ Par carte bancaire n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(à l'exception d'American Express)
Date d'expiration : |_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :

Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

Traitement de l'œdème maculaire du diabétique : rôle du régime alimentaire et de l'activité physique

RÉSUMÉ : L'optimisation du contrôle de la glycémie, de la pression artérielle et des taux de lipides est un facteur important dans la gestion du diabète et de ses complications rétiniennes. L'éducation et la prise de conscience de l'impact des facteurs liés au régime alimentaire et au mode de vie sur les complications oculaires sont essentielles dans la prise en charge des patients diabétiques.
Le rôle de l'ophtalmologiste peut être plus important qu'on ne l'imagine, en accompagnant le patient dans sa démarche de gestion de ces facteurs de risque modifiables.

E. MENSAH
London North West University Healthcare NHS Trust, LONDRES, Royaume-Uni.

La rétinopathie diabétique (RD) est une des principales causes de cécité dans le monde. Chez les diabétiques, les baisses d'acuité visuelle sont très généralement associées aux conséquences de la rétinopathie diabétique, c'est-à-dire l'œdème maculaire diabétique (OMD) et la rétinopathie diabétique proliférative (PDR). L'OMD est la principale cause de perte de vision, en particulier chez les personnes atteintes de diabète de type 2 [1]. Selon les études de population, la prévalence de l'OMD serait comprise entre 4,2 et 7,9 % chez les diabétiques de type 1 et entre 1,4 et 12,8 % chez les diabétiques de type 2 [2].

De nombreux progrès ont été réalisés pour le traitement des complications oculaires liées au diabète avec la photocoagulation, les injections intravitréennes et la chirurgie. Pourtant, les résultats anatomiques et fonctionnels au long cours dépendent dans une large mesure du contrôle de l'équilibre métabolique et des autres facteurs de risque systémiques.

La raison la plus courante de la progression de la rétinopathie diabétique est le manque de contrôle des facteurs de risque modifiables tels que l'hyperglycémie, l'hypertension, l'hyperlipidémie et l'obésité. Chez les patients atteints de rétinopathie diabétique avec une lésion qui engage le pronostic visuel, la démarche thérapeutique de l'ophtalmologiste doit inclure un entretien avec le patient, pour préciser sa démarche vis-à-vis du contrôle du diabète et pour déterminer si certains éléments de son mode de vie interviennent dans le contrôle métabolique.

La plupart des ophtalmologistes peuvent penser que ces éléments relèvent de la responsabilité du médecin généraliste ou de l'endocrinologue responsable de la gestion du diabète systémique. Pourtant, il est toujours utile d'optimiser l'éducation des patients vis-à-vis de leur maladie. En outre, l'ophtalmologiste est parfois mieux sensibilisé à la gravité de la rétinopathie diabétique que certains autres acteurs de santé.

Enfin, même si des études pivots ont apporté la preuve de l'efficacité de médicaments tels que les anti-VEGF pour l'œdème maculaire, ces études

Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

sont limitées par l'utilisation d'un critère de jugement un peu artificiel souvent à court terme, et le plus souvent sans notion associée à l'historique et la durée de la maladie. Au contraire, dans la "vraie vie", la gestion de la rétinopathie diabétique se fait dans la durée.

Hyperglycémie

De nombreuses études ont démontré l'importance d'un contrôle strict de la glycémie sur l'incidence et la progression de la rétinopathie diabétique. L'essai *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) chez les diabétiques de type 1 a montré qu'un contrôle strict (hémoglobine glycosylée médiane, HbA1c à 7,2 %) réduisait l'incidence de la rétinopathie diabétique de 76 % et sa progression de 54 % [3]. En outre, le contrôle de la glycémie était associé à une réduction de 58 % de l'incidence de l'OMD sur quatre ans [4].

En ce qui concerne le diabète de type 2, l'étude prospective britannique (UKPDS) publiée en 1998 a montré une réduction de 21 % de la rétinopathie diabétique grâce à un contrôle strict de la glycémie. Chaque diminution de 1 % du taux d'HbA1c était associée à une diminution du risque de rétinopathie de 31 % [4].

Hypertension

Le contrôle de la pression artérielle est un facteur modifiable déterminant pour le contrôle de la progression et de l'incidence de la rétinopathie diabétique. Dans le diabète de type 1, l'essai épidémiologique du Wisconsin a montré que chaque augmentation de 10 mmHg de la pression artérielle systolique était associée à une augmentation de 15 % du risque d'OMD [5].

L'UKPDS a été le premier essai à établir l'importance d'un bon contrôle de la pression artérielle dans la réduction de la progression de la RD chez les diabétiques de type 2 [4]. La tension artérielle cible dans le groupe "serré" était < 150/85 mmHg, ce qui a réduit la progression de la rétinopathie diabétique de 34 %.

On peut rappeler ici les recommandations de 2016 de l'*American Diabetes Association* qui propose un objectif à moins de 140/90 mmHg en général, et moins de 130/80 mmHg pour les patients les plus jeunes et à risque cardiovasculaire élevé [6].

Hyperlipidémie

Plusieurs éléments de preuves suggèrent une association entre les taux de lipides sériques et le développement et la progression de l'OMD [7]. Deux grandes études contrôlées randomisées, les études FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event-lowering in Diabetes*) et ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye*), ont montré que le fénofibrate retarde la progression de la rétinopathie diabétique. Les fibrates diminuent le taux de triglycérides sanguins et augmentent celui du HDL cholestérol. Dans l'étude FIELD, le traitement par fénofibrate réduisait de 31 % le risque de recourir à un traitement au laser soit pour un OMD soit pour une ischémie périphérique [8].

Le groupe de l'étude ACCORD a démontré qu'un traitement visant à réduire le taux de lipidique en combinant le fénofibrate et la simvastatine réduisait la progression de la rétinopathie diabétique d'environ un tiers, passant de 10,2 % à 6,5 % sur une période de quatre ans [9].

Information et éducation du patient

La diminution de ces facteurs de risques modifiables nécessite une information et une éducation du patient pour parvenir à une gestion autonome. La modification de ces facteurs de risques implique un changement des règles hygiéno-diététiques. Au Royaume-Uni, des programmes éducatifs structurés sont proposés lors du diagnostic des personnes atteintes de diabète de type 1 et 2 [10]. Les cours DAFNE (*dose adjustment for normal eating*) et DESMOND (*diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed*) traitent respectivement des aspects de la modification du mode de vie tels que les conseils diététiques et la perte de poids.

Même si nous savons tous que l'exercice physique est bénéfique pour la santé physique et émotionnelle, au Royaume-Uni, les directives du *Chief Medical Officer* stipulent spécifiquement que l'activité physique peut contribuer à réduire le risque de diabète de type 2 jusqu'à 40 % et à gérer cette maladie chronique [11]. Les professionnels de santé encouragent les adultes à faire au moins 150 min d'activité physique d'intensité modérée chaque semaine, par tranches de 10 min ou plus. Une activité physique régulière peut aider à gérer le diabète et donc la rétinopathie, en aidant les individus à perdre du poids et à réduire leur tension artérielle.

Cas cliniques illustrant l'effet du régime alimentaire et de l'exercice physique chez les diabétiques avec OMD

La prévalence du diabète à Brent est de 10,5 % (Ndt : l'auteure de cet article travaille dans un service d'ophtalmologie du nord-ouest de Londres qui dessert le quartier de Brent), ce qui est presque le double de celui de Londres (5,5 %) [12]. D'ici 2030, on estime que près de 15 % des 16 ans et plus à Brent seront atteints de diabète, tandis que la moyenne de l'Angleterre sera d'environ 9 %. Les raisons en sont multifactorielles et incluent le vieillissement accru de la population, le nombre croissant de personnes obèses et en surpoids, ainsi qu'une forte proportion de groupes ethniques noirs et asiatiques dans

l'arrondissement, plus exposés au diabète.

Tous les patients de la consultation de rétinopathie diabétique sont invités à remplir un questionnaire les interrogeant sur leur dernier taux d'HbA1c (ou taux de glycémie aléatoire), leur pression artérielle, leurs taux de lipides, leur activité physique et leur régime alimentaire. Nous illustrons l'effet du régime alimentaire et de l'activité sur la rétinopathie diabétique, en particulier l'OMD, à l'aide des deux exemples suivants.

1. Cas n° 1

Un homme de 67 ans d'origine indienne avec un diabète de type 2 se présente à la consultation ophtalmologique pour diabétiques. L'œil droit avait été précédemment traité par photocoagulation au laser pour un OMD focal. Lors de l'interrogatoire, le patient déclare être végétarien et ne pas manger de graisses ni de sucres ajoutés. La présence d'un œdème maculaire minime, associé à de nombreux exsudats à droite (***fig. 1***), a fait conseiller au patient de tenter de réduire son apport alimentaire en sucre et en lipides, et d'augmenter son niveau d'activité physique. Le patient a également été encouragé à suivre le cours DESMOND. Le médecin généraliste responsable du contrôle du diabète a été informé des résultats ophtalmologiques.

Après 6 mois, les exsudats et l'œdème sont plutôt majorés de ce côté droit (***fig. 2***). Une enquête détaillée a révélé que le patient n'avait pas suivi le cours DESMOND, qu'il avait réduit sa consommation de sucre en mangeant un gâteau 3 fois par semaine plutôt qu'une fois par jour. Par contre, le patient a admis avoir utilisé du jaggery au lieu de sucre et utilisé du ghee sur ses légumes plutôt que du beurre, estimant que, puisque les deux produits étaient raffinés, ils devaient avoir un effet favorable. Il a été expliqué au patient que le jaggery est fait de sucre de canne non centrifugé et que le ghee est du beurre clarifié.

Fig. 1: Rétinophotographie montrant des exsudats circinés à la partie supérieure et temporale de la macula. L'acuité visuelle de cet œil droit était à LogMAR 0,12 (20/26).

Fig. 2: Rétinophotographie de l'œil droit après 6 mois montrant une majoration significative des exsudats. L'acuité a diminué de 5 lettres (1 ligne), mesurée à LogMAR 0,22 (20/33).

Fig. 3: Rétinophotographie de l'œil droit montrant des exsudats multiples au pôle postérieur. L'acuité visuelle de cet œil était mesurée à LogMAR 0,10 (20/25).

Fig. 4: Rétinophotographie de l'œil droit après 3 mois de modification des habitudes hygiéno-diététiques. L'acuité visuelle est remontée à LogMAR 0,00 (20/20).

2. Cas n° 2

Une femme afro-caribéenne diabétique de type 2 de 47 ans est adressée au service d'ophtalmologie par le programme de dépistage ophtalmologique du *National Health Service* (NHS) du nord-ouest de Londres. Les rétinophotographies montrent de nombreux d'exsudats au pôle postérieur à droite, sans œdème étendu à la macula (***fig. 3***). L'enquête systémique révèle un manque d'exercice au quotidien et un régime alimentaire riche en graisses. La patiente est encouragée à changer de mode de vie en réduisant son apport alimentaire en sucre et en lipides, et à suivre le cours DESMOND.

À l'examen, 3 mois plus tard, on note une réduction significative des exsudats du pôle postérieur droit (***fig. 4***). La patiente avait suivi le cours DESMOND et s'était efforcée de réduire son apport alimentaire en graisse, et avait également commencé à faire de l'exercice depuis 3 mois.

Traduit de l'anglais par le Dr Thomas Desmettre.

Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

BIBLIOGRAPHIE

1. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and Vision*, 2015;2:17.
2. Varma R, Bressler NM, Doan QV *et al.* Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:1334-1340.
3. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*, 2000;342:381-389.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998;317:703-713.
5. Klein R, KnudtsonMD, Lee KE *et al.* The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 2009;116:497-503.
6. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care*, 2016;39: S60-S71.
7. Raman R, Rani PK, Kulothungan V *et al.* Influence of serum lipids on clinically significant versus nonclinically significant macular edema: SN-DREAMS Report number 13. *Ophthalmology*, 2010;117:766-772.
8. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA *et al.* Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007;370: 1687-1697.
9. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD *et al.* Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2010;363:233-244.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in adults. Quality standard. 30 March 2011 (www.nice.org.uk/guidance/qs6).
11. Public Health England. Health matters: getting every adult active every day. 19 July 2016 (www.gov.uk/government/publications/health-matters-getting-every-adult-active-every-day).
12. brentccg.nhs.uk/diabetes (consulté le 3 décembre 2018).

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

Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

La vitrectomie garde-t-elle un intérêt pour le traitement de l'OMD ?

RÉSUMÉ : La vitrectomie a un réel intérêt dans le traitement de l'œdème maculaire du diabétique (OMD), mais à la condition de bien sélectionner les patients et de différencier une véritable traction vitréomaculaire d'un décollement du vitré partiel associé à un OMD.
La vitrectomie pour l'OMD tractionnel n'est plus discutée sur l'indication, mais il reste des controverses sur les gestes associés à la vitrectomie : pelage systématique de la membrane limitante interne, injection d'agent antiœdémateux en fin de chirurgie, etc. En revanche, pour les OMD non tractionnels, les mécanismes de l'amélioration de l'OMD ne sont pas complétement élucidés. L'indication est souvent posée après échec d'autres thérapeutiques médicales : anti-VEGF ou corticoïde en intravitréen, laser…

F. FARGUETTE
Centre d'Ophtalmologie du Zénith, COURNON-D'AUVERGNE.

Pour comprendre les bénéfices de la vitrectomie dans l'œdème maculaire du diabétique (OMD), il convient de comprendre les mécanismes de l'OMD. En effet, l'accumulation de liquide dans le secteur interstitiel peut avoir plusieurs origines :
– une origine tractionnelle, la diminution de la pression hydrostatique interstitielle suffit à expliquer l'apparition de l'œdème, et ce d'autant plus que les parois des capillaires rétiniens sont lésées (modification des coefficients de filtration) ;
– une origine non tractionnelle, l'hyperperméabilité des parois des capillaires et l'éventuelle augmentation de la pression hydrostatique capillaire (HTA), associées à des médiateurs inflammatoires, sont responsables de l'œdème.

Si l'apport de la vitrectomie dans les œdèmes tractionnels semble facile à expliquer, il est plus discuté dans les œdèmes non tractionnels. Plusieurs hypothèses sont discutées [1] :

>>> La réoxygénation de la rétine

Le vitré, en consommant l'oxygène ou en ralentissant sa diffusion, limiterait l'oxygénation de la rétine. Il est aussi possible que le remplacement du vitré par l'humeur aqueuse favorise le transport de l'oxygène à la rétine.

>>> Le nettoyage du vitré

Ce dernier est une éponge à médiateurs inflammatoires (cytokines, facteurs de croissance…) susceptibles d'augmenter la perméabilité vasculaire des capillaires. La vitrectomie laverait ces produits et faciliterait leurs écoulements vers la chambre antérieure. Cela pourrait expliquer les risques accrus de glaucome néovasculaire (GNV) post-vitrectomie en cas de rétinopathie diabétique ischémique non traitée.

>>> La "levée" de la barrière MLI

La membrane limitante interne (MLI) serait plus épaisse dans les OMD et freinerait les échanges entre la rétine et le vitré, favorisant ainsi la rétention de liquide intrarétinien. Le pelage de la MLI ôterait cette barrière et permettrait également de s'assurer du pelage complet de la hyaloïde postérieure et d'éventuels fragments vitréens accolés, chargés en médiateurs inflammatoires.

Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

La vitrectomie des OMD tractionnels : des résultats pour les "vraies" tractions

Reconnaître un OMD tractionnel nécessite un OCT maculaire de qualité. Lors de l'examen du fond d'œil, on aperçoit fréquemment un reflet brillant qui correspond à la hyaloïde épaissie. On peut également identifier la présence simultanée d'une membrane épimaculaire (MER) par les phénomènes de traction de la MLI sur les vaisseaux rétiniens superficiels. Il est aussi possible, en variant l'incidence de la fente lumineuse, de constater l'augmentation de l'épaisseur maculaire et la présence des logettes de l'OM. Néanmoins, il est quasi impossible d'établir avec précision les rapports des éventuelles tractions vitréennes constatées au fond d'œil.

L'OCT permet d'identifier l'adhérence vitréenne sur la macula, d'en évaluer l'étendue, d'observer son caractère uni ou multifocal et de mesurer l'épaississement rétinien. Les bords de la hyaloïde autour de l'adhérence doivent être concaves vers la rétine pour certifier la présence d'une traction [2] (dits en "toit de pagode"), ou encore définie comme le sommet de l'œdème moins haut que la hyaloïde (***fig. 1 et 2***). En cas d'OMD avec décollement partiel du vitré, la hyaloïde est attachée au sommet mais redescend autour de l'œdème (***fig. 3***). Il est également important d'analyser sur l'OCT la qualité des couches externes dont dépendra le résultat final des thérapeutiques antiœdémateuses.

L'indication chirurgicale est posée devant toute baisse de l'acuité visuelle (BAV) avec OMD tractionnel. Il conviendra, avant la chirurgie, de bien évaluer le degré d'ischémie rétinienne par une analyse du fond d'œil et une éventuelle angiographie à la fluorescéine. Il est primordial de contrôler cette ischémie en préopératoire, en s'aidant au besoin d'une photocoagulation panrétinienne (PPR).

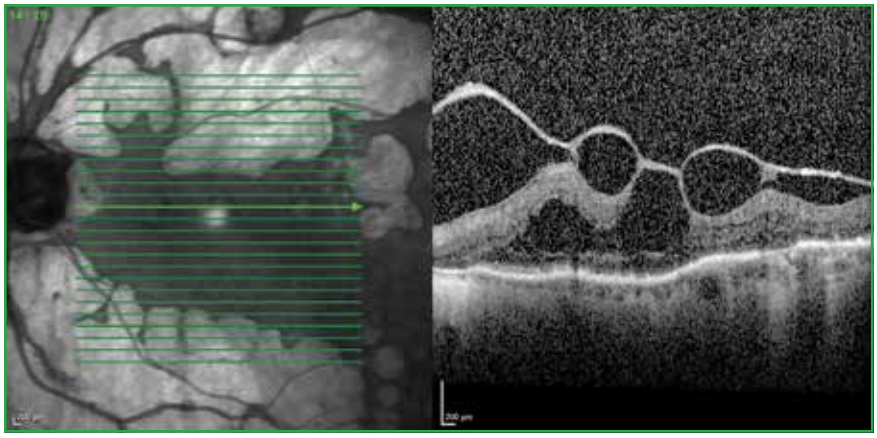


Fig. 1 : OMD tractionnel multifocal (en lunettes !).

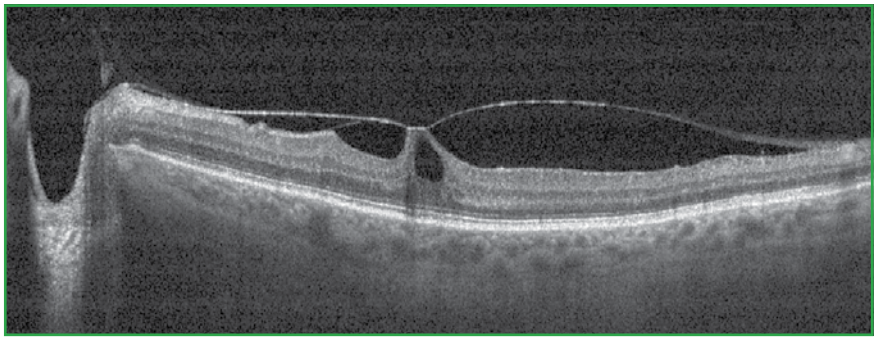


Fig. 2 : OMD tractionnel unifocal.

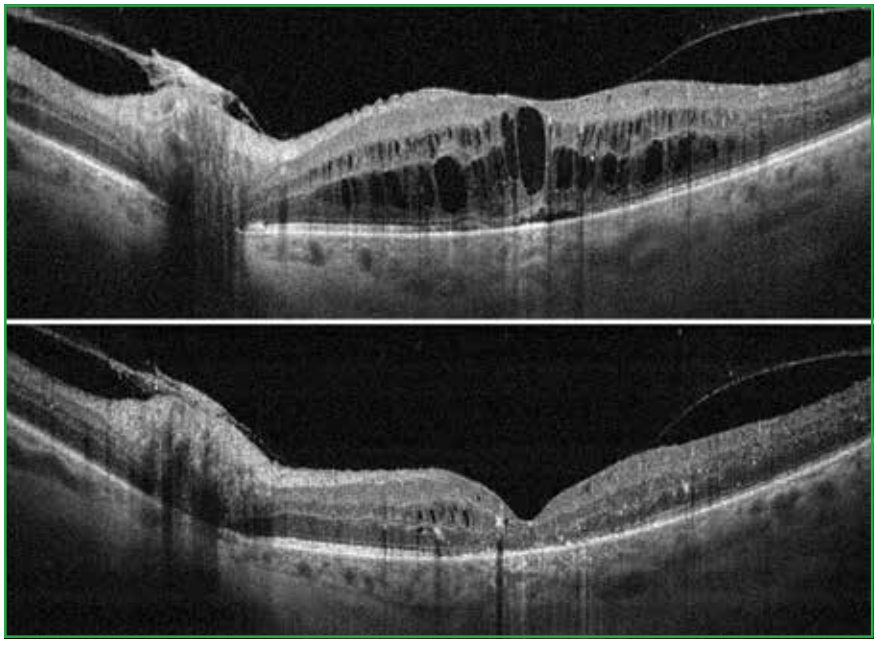


Fig. 3 : OMD non tractionnel avant et après traitement par anti-VEGF.

SIMBRINZA®

(brinzolamide 10 mg/ml + brimonidine 2 mg/ml)
collyre en suspension

UNE AUTRE VOIE EST POSSIBLE[1,2]

18/10/64880296/PM/005 - G403171 - Octobre 2018 - Copyright Novartis Pharma SAS

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire, pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante[2].

Médicament de seconde intention en cas de réduction insuffisante de la PIO par brinzolamide ou par brimonidine en monothérapie ou en substitution de l'administration conjointe de brinzolamide et de brimonidine[1].

Photographie
non représentative
de la taille réelle

ASSOCIATION FIXE D'UN INHIBITEUR DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE ET D'UN AGONISTE α2 ADRÉNERGIQUE

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

1. Avis de la Commission de la Transparence SIMBRINZA® du 3 décembre 2014.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit SIMBRINZA®

NOVARTIS

Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

L'objectif de la chirurgie est donc de séparer la hyaloïde de la macula. Très souvent, la hyaloïde est épaissie et bien visible, l'utilisation de colorant n'est pas toujours nécessaire. Si la hyaloïde n'est pas épaissie et qu'il n'existe pas de néovaisseaux papillaires, alors on commence à décoller le vitré en l'aspirant au-dessus de la papille et en le décollant prudemment au niveau de l'attache maculaire.

En cas de hyaloïde épaissie, de néovaisseaux papillaires ou d'adhérence vitréenne sur des néovaisseaux rétiniens, il faut alors trouver une zone de décollement vitréorétinien, souvent en moyenne périphérie, l'ouvrir pour accéder à cet espace rétrohyaloïdien, débuter la vitrectomie en décollant de proche en proche le vitré en sectionnant au vitréotome ou avec des ciseaux vitréens les éventuels ponts vitréens entre les néovaisseaux, puis on finit par lever l'adhérence vitréenne maculaire. Il n'est pas nécessaire de décoller le vitré sur les néovaisseaux, il convient en revanche d'isoler chaque bouquet pour enlever tout support de croissance aux néovaisseaux et éviter les risques tractionnels lors de leur involution.

Il est possible de compléter le geste par une endodiathermie des néovaisseaux, un pelage de la MER éventuellement associé, un pelage de la MLI (qui nous garantira l'absence de résidus vitréens maculaires), de l'endolaser, une injection intravitréenne d'antiœdémateux…

Les résultats dans cette indication précise d'OMD tractionnel sont concordants et très globalement bons [2, 3]. Certaines études souvent plus récentes, dont celle du DRCR.net [4], relèvent des résultats moins spectaculaires, mais cela s'explique par un très possible biais de recrutement avec la présence parmi les opérés de décollement postérieur du vitré (DPV) partiel sur OMD [5]. Cela souligne l'impériale nécessité d'évaluation de la composante tractionnelle préopératoire.

La vitrectomie des OMD non tractionnels : des résultats mais pas de preuves

Un œdème maculaire non tractionnel est un OMD sans aspect typique de traction vitréomaculaire (comme décrit ci-dessus), mais qui peut s'accompagner d'un DPV, voire d'une MER. Les mécanismes de l'amélioration de l'OMD par la vitrectomie ne sont pas totalement élucidés et même controversés : réoxygénation de la rétine, nettoyage des cytokines et autres médiateurs de l'inflammation, levée de l'effet barrière.

Dans les études, les patients sont parfois opérés en première intention ou en dernier recours après échec des thérapeutiques médicales. De même, le geste chirurgical est parfois limité à une simple vitrectomie ou associé à divers gestes complémentaires : endolaser, pelage de MLI, pelage de MER, injection de drogues intravitréennes (cortisone ou anti-VEGF), phacoémulsification… Il est donc malaisé de comparer ces études souvent rétrospectives et avec un suivi rarement au-delà de 6 mois. Deux situations peuvent néanmoins être isolées, les OMD non tractionnels avec ou sans MER.

>>> Les OMD non tractionnels avec MER

Devant la présence d'une MER et d'un OMD, l'indication chirurgicale est évidente lorsque la MER est épaisse et responsable d'une rétraction importante de la MLI [6]. Néanmoins, lorsque la MER est plus fine, il est difficile d'établir sa responsabilité dans l'OMD. Ôter la MER permet de s'assurer de l'ablation d'éventuels résidus vitréens chargés en facteurs de croissance et médiateurs inflammatoires, mais aussi de lever l'éventuel effet barrière de cette membrane, favorisant ainsi la réoxygénation de la rétine. En cas d'acuité visuelle conservée, il paraît plus prudent de s'abstenir ou de ne proposer la chirurgie qu'après échec des thérapeutiques médicales (***fig. 4***).

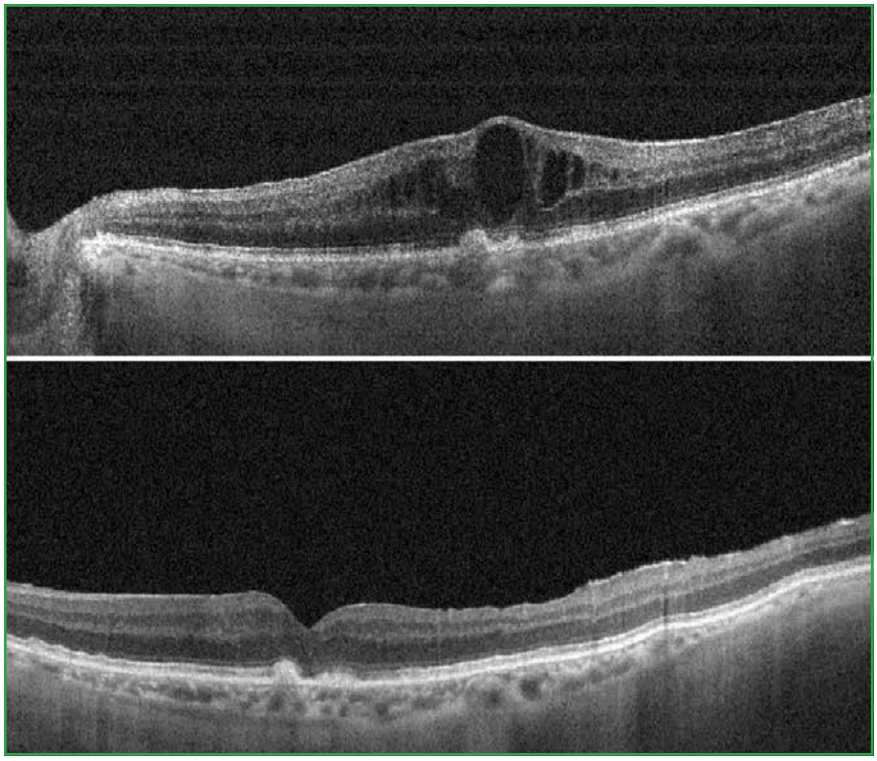


Fig. 4 : Pré et postopératoire d'une vitrectomie PMER sur un OMD réfractaire aux thérapeutiques médicales.

>>> Les OMD non tractionnels sans MER

Si on se rapporte aux études [7-10], il semblerait que la chirurgie soit plutôt indiquée pour des acuités visuelles basses ou pour des œdèmes maculaires particulièrement importants. La plupart des études obtiennent des résultats variables allant de l'absence d'amélioration visuelle aux gains de quelques lettres voire lignes ETDRS. Dans tous les cas, le résultat est modeste. Une méta-analyse [11] a comparé les résultats du laser focal à la vitrectomie avec ou sans pelage de la MLI à la simple surveillance. Le bénéfice de la chirurgie n'a été démontré que pour des œdèmes significatifs, et ce avec un faible niveau de preuve. Une vitrectomie avec ou sans pelage de la MLI réduit l'épaisseur rétinienne maculaire [12] dans le ou les mois suivant le geste mais, dans tous les cas, on ne peut qu'espérer une amélioration modeste de l'acuité visuelle. On réservera donc cette indication à des œdèmes maculaires résistants à toutes thérapeutiques médicales (anti-VEGF et laser).

Sauf si une étude prospective randomisée vient modifier nos attentes, la vitrectomie ne doit pas être considérée comme une option de première ligne dans cette indication d'OMD non tractionnel sans MER. En revanche, en cas d'œdème significatif avec une acuité visuelle basse, après avoir bien considéré les risques potentiels de complications (décollement de rétine, cataracte, hémorragie intravitréenne, endophtalmie, glaucome néovasculaire…), la vitrectomie peut être proposée au patient sans oublier que l'amélioration attendue est essentiellement anatomique…

BIBLIOGRAPHIE

1. Creuzot-Garcher C, Massin P, Le Mer Y. Modalités thérapeutiques chirurgicales : pourquoi la chirurgie améliorerait-elle l'œdème ? In *Œdèmes maculaires*. Rapport SFO 2016:205-207.
2. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS *et al*. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*, 1992;99:753-759.
3. Shimonagano Y, Makiuchi R, Miyazaki M *et al*. Results of visual acuity and foveal thickness in diabetic macular edema after vitrectomy. *Jpn J Ophthalmol*, 2007;51:204-209.
4. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee *et al*. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*, 2010;117:1087-1093.e3.
5. Creuzot-Garcher C, Massin P, Le Mer Y. Vitrectomie dans l'œdème maculaire diabétique. In *Œdèmes maculaires*. Rapport SFO 2016:347-350.
6. Sitbon A, Dupas B, Chahed S *et al*. Efficacité de la vitrectomie dans l'œdème maculaire diabétique associé à une membrane épimaculaire. *J Fr Ophtalmol*, 2013;36:830-835.
7. Dillinger P, Mester U. Vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in chronic diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004;242: 630-637.
8. Stolba U, Binder S, Gruber D *et al*. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2005;140:295-301.
9. Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F *et al*. Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*,2005;139:795-801.
10. Cho M, D'Amico DJ. Transconjunctival 25-gauge pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling for chronic macular edema. *Clin Ophthalmol*, 2012;6:981-989.
11. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TW. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*, 2007;298:902-916.
12. Kumagai K, Hangai M, Ogino N *et al*. Effect of internal limiting membrane peeling on long-term visual outcomes for diabetic macular edema. *Retina*, 2015;35:1422-1428.

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

Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

Traitement médical de l'œdème maculaire diabétique : rôle des anti-VEGF, qu'en attendre ?

RÉSUMÉ : Nous exposons dans cet article ce que l'on peut attendre des anti-VEGF dans la prise en charge d'un œdème maculaire diabétique. Nous présentons successivement les résultats en termes de gain d'acuité visuelle et d'amélioration anatomique en insistant sur le fait que le succès anatomique et fonctionnel de ce type de traitement repose sur des régimes intensifs de traitement et une bonne compliance du patient. La tolérance locale et systémique des anti-VEGF est bonne, nous rapportons des données de la littérature sur le risque cardio-vasculaire. Enfin nous abordons le futur des anti-VEGF.

F. FAJNKUCHEN
Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS,
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

L'introduction des traitements injectables, anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et corticoïdes, a totalement modifié la manière de traiter un œdème maculaire diabétique (OMD) sévère, c'est-à-dire comprenant une atteinte de la région centrale. Ces traitements pharmacologiques sont devenus hégémoniques dans cette indication. Les anti-VEGF ont permis d'obtenir des gains d'acuité visuelle que n'autorisaient pas les traitements par laser. Mais la contrepartie de ce succès fonctionnel est la nécessité d'injecter beaucoup. Il est donc important de connaître ce que l'on peut attendre des anti-VEGF, lorsque l'on injecte de façon adaptée, et à quoi expose un sous-traitement : c'est l'objet de cet article.

Le VEGF

Le VEGF est un puissant facteur de la perméabilité vasculaire et a été l'objet de travaux majeurs explorant :
– son implication dans la constitution d'un œdème maculaire diabétique ;
– son rôle dans les altérations de la barrière hématorétinienne (BHR),
– son rôle dans la formation de néovaisseaux associés à la présence d'une rétinopathie diabétique proliférante (RDP).

Les niveaux de VEGF sont significativement élevés dans le vitré des patients ayant un OMD lorsqu'on les compare à des yeux non diabétiques. Le VEGF induit la phosphorylation de molécules de jonctions cellulaires, telles que les VE-cadhérine, occludines et zonula occludens-1, et crée ainsi une rupture de la BHR. Des niveaux élevés de VEGF augmentent l'expression d'ICAM-1 (*inflammatory intercellular adhesion molecule-1*), conduisant à une leucostase au sein des capillaires rétiniens et contribuant à de nombreux facteurs pathogéniques observés dans la microangiopathie diabétique. En moyenne, le niveau de VEGF chez des patients ayant un œdème maculaire diabétique ou une rétinopathie diabétique (RD) est 10 fois plus élevé que le niveau constaté chez des patients diabétiques sans complications rétiniennes.

Le VEGF est produit par de nombreuses cellules rétiniennes : les cellules de

Müller, les cellules gliales, les cellules de l'épithélium pigmentaire, les cellules endothéliales, les péricytes. L'hypothèse la plus communément admise expliquant l'élévation de l'expression de VEGF dans le vitré des patients ayant un OMD ou une RD est que cette production de VEGF est secondaire à l'hypoxie induite par l'obstruction et la perte des capillaires rétiniens [1].

Les anti-VEGF

Deux anti-VEGF ont une AMM (autorisation de mise sur le marché) en France, il s'agit du ranibizumab et de l'aflibercept.

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal dépourvu de fraction Fc. Il est actif sur tous les isoformes du VEGF, avec une forte affinité pour le VEGF, pénètre toutes les couches de la rétine et a un faible passage systémique. Il est utilisé en France au dosage de 0,5 mg et aux États-Unis au dosage de 0,3 mg.

L'aflibercept est une protéine de fusion qui contient les séquences extracellulaires des récepteurs 1 et 2 au VEGF, combinées au domaine Fc d'une IgG1. Il pénètre également toutes les couches de la rétine, est actif sur tous les isoformes du VEGF, a une forte affinité pour le VEGF et est actif aussi sur le PlGF (*placental growth factor*).

Efficacité sur l'acuité visuelle

En 2006 ont été publiés les premiers travaux portant sur l'utilisation du ranibizumab dans l'OMD [2]. Les études de phase 3 ont confirmé l'efficacité des anti-VEGF dans le traitement de l'OMD central avec baisse d'acuité visuelle : l'étude RESTORE [3] en Europe et les études RISE and RIDE [4] aux États-Unis ont démontré l'intérêt du ranibizumab dans cette indication, et en 2014 les résultats des études VIVID et VISTA ont fait de même pour l'aflibercept [5].

Ces résultats ont été confirmés par les études du DRCR.net, à la fois le protocole I et le protocole T [6, 7].

Dans les études les plus récentes, on constate que le résultat visuel final dépend du niveau d'acuité visuelle initiale. Les patients ayant une acuité visuelle initiale supérieure à 5/10 peuvent espérer un gain de 8 lettres, les patients ayant une acuité visuelle initiale inférieure à 5/10 peuvent gagner un nombre de lettres plus important compris entre +14 et +19 lettres. La moitié à deux tiers des patients ayant une acuité visuelle initiale inférieure à 5/10 ont un gain final supérieur à 15 lettres. À l'inverse, les pertes importantes sont l'exception puisque seuls 1 à 2 % des patients perdent plus de 15 lettres [7]. 45 à 64 % des patients qui ont, à la suite d'un OMD bilatéral, un handicap visuel, c'est-à-dire une acuité visuelle du meilleur œil inférieure respectivement à 5/10 (définition américaine du handicap visuel) ou 6/18 (définition de l'OMS du handicap visuel), sortent du statut de handicap visuel grâce aux injections d'anti-VEGF avec au moins un des deux yeux qui dépasse ce seuil dans une étude de vraie vie [8].

Mais ces études nous apprennent également que, du fait d'un sous-traitement constaté habituellement dans la vraie vie, un gain d'acuité visuelle inférieur à ce qui est observé dans les études pivotales est constaté dans notre pratique quotidienne, avec des gains d'acuité visuelle qui sont plus voisins de 6 que de 10 lettres. Ce constat doit nous inciter à injecter plus [9, 10].

Efficacité sur l'œdème

Une diminution de l'épaisseur rétinienne centrale (ERC) de 180 à 250 µm est constatée avec des régimes maximums mensuels d'injections : c'est ce que l'on observe dans les études VIVID, VISTA et RISE and RIDE. 75 à 80 % des patients ont une ERC < 250 µm au terme de deux ans de traitement [4].

Dans les études PRN avec une induction intensive et un régime soutenu de retraitements, on observe un pourcentage de patients ayant une ERC < 250 µm pouvant atteindre jusqu'à 66 % au terme d'un an de traitement [7].

Dans une analyse *post-hoc* des études RESTORE, REVEAL, RETAIN et RESPOND, on constate que si l'on injecte moins, un peu moins de 40 % des patients ont une ERC < 250 µm au terme d'un an de traitement [11].

Durée d'efficacité et nombre d'injections

L'étude RETAIN est la première étude à avoir validé la stratégie *Treat and Extend* dans l'OMD, en comparant ce mode de traitement à une stratégie de type PRN. Dans cette étude, les patients dans le groupe *Treat and Extend* avaient, à 24 mois, une médiane de 12 injections intravitréennes (IVT), contre 10 IVT dans le groupe PRN [12]. Dans le protocole T, la médiane d'IVT au cours de la première année était de 9 à 10 IVT.

Ce qui paraît certain, c'est qu'un nombre d'IVT intensif s'impose au départ. Ainsi, si l'on compare un régime d'induction initial de 3 IVT *versus* 5 IVT, on se rend compte qu'au terme des 6 premiers mois de traitement, les patients qui n'ont eu que 3 injections initiales ont des gains d'acuité visuelle proches de 6 lettres *versus* 10 lettres pour les patients qui ont eu une phase d'induction de 5 IVT [13]. Après la phase d'induction, il est souhaitable d'injecter de façon soutenue au cours de la première année.

Les protocoles recommandent un tel traitement intensif : c'est le cas des études du DRCR.net (le plus souvent, les patients dans ces protocoles ont 6 IVT au cours des 6 premiers mois) et c'est aussi le cas du protocole de l'aflibercept qui comprend une phase d'induction de 5 IVT mensuelles. Au-delà, c'est un rythme d'IVT tous les 2 mois qui est préconisé

Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

par le protocole de l'aflibercept, et c'est aussi un régime intensif qui est mis en œuvre dans les stratégies PRN du DRCR.net.

Après les deux premières années de traitement, le nombre d'IVT a tendance à diminuer de façon significative, comme le montre le protocole I du DRCR.net. Dans cette étude, la médiane du nombre d'IVT au cours des 4e et 5e années est ainsi de respectivement 1 et 0 IVT [6] (***tableau I***). Il convient enfin de souligner que, dans la vraie vie, on constate un sous-traitement habituel et un nombre d'IVT qui est largement inférieur à 9 IVT la première année [9, 10].

Effet sur la rétinopathie diabétique périphérique

En dehors d'un effet sur l'OM, les anti-VEGF ont également un effet positif sur la rétinopathie diabétique périphérique. Les études RISE and RIDE ont été les premières à montrer cet impact positif. Par la suite, les études VIVID et VISTA ont fait de même. Les anti-VEGF injectables, administrés pour traiter l'OMD, permettaient en plus de réduire la progression de la RD d'au moins deux stades dans plus d'un tiers des cas.

La question qui restait à poser était de savoir si, en cas de RD proliférante, les anti-VEGF pouvaient être aussi efficaces voire plus efficaces que la photocoagulation panrétinienne (PPR). Le protocole S et l'étude CLARITY [14, 15] ont permis de donner des éléments de réponse à ces questions. Dans ces deux études, les anti-VEGF n'étaient pas inférieurs à la PPR en termes d'acuité visuelle, avec une supériorité des anti-VEGF pour faire régresser les néovaisseaux (***fig. 1***), diminuer la fréquence des hémorragies intravitréennes, réduire l'incidence de l'œdème maculaire et ne pas entraîner d'anomalies du champ visuel.

Toutefois, il ne faut pas conclure trop hâtivement à la supériorité des anti-VEGF par rapport à la PPR dans la prise en charge d'une RDP. La prudence s'impose en effet : les traitements injectables, à la différence de la PPR, n'ont qu'un effet suspensif. Les anti-VEGF exposent au risque de perdu de vue et constituent une charge financière importante si on les compare au coût du laser. De plus, dans les études précédemment citées (CLARITY et protocole S), les anti-VEGF étaient comparés à une PPR "légère", peu dense, amenant à relativiser les conclusions issues de ce groupe témoin.

À ce jour, les anti-VEGF n'ont pas l'AMM en France dans cette indication et sont utilisés par certains hors AMM dans les indications chirurgicales des complications de la RD, en cas de glaucome néovasculaire ou en cas d'hémorragie intravitréenne. Une étude récente, l'étude PROTEUS, a suggéré que, plutôt qu'en monothérapie, les anti-VEGF pourraient avantageusement être utilisés en complément de la PPR dans la prise en charge de la RDP pour optimiser les effets du laser, tout en diminuant la fréquence des complications induites et notamment l'œdème maculaire [16].

Compliance et ressenti

La compliance des patients diabétiques est probablement en retrait par rapport à la compliance des patients ayant une DMLA [9], ils sont plus nombreux à ne pas se rendre à leurs rendez-vous.

Le ressenti vis-à-vis des IVT est particulier : la fréquence des injections et la difficulté à préciser quand les IVT pourront être arrêtées peuvent provoquer des peurs chez les patients. Il convient de dire au patient que la fréquence des IVT à tendance à diminuer avec le temps. Il est parallèlement essentiel de rappeler que la réussite du traitement

	Nombre médian d'IVT d'anti-VEGF
Année 1	9
Année 2	3
Année 3	2
Année 4	1
Année 5	0

Tableau I : Évolution du nombre médian d'IVT au cours de 5 années de suivi, données issues du protocole I du DRCR.net [6].

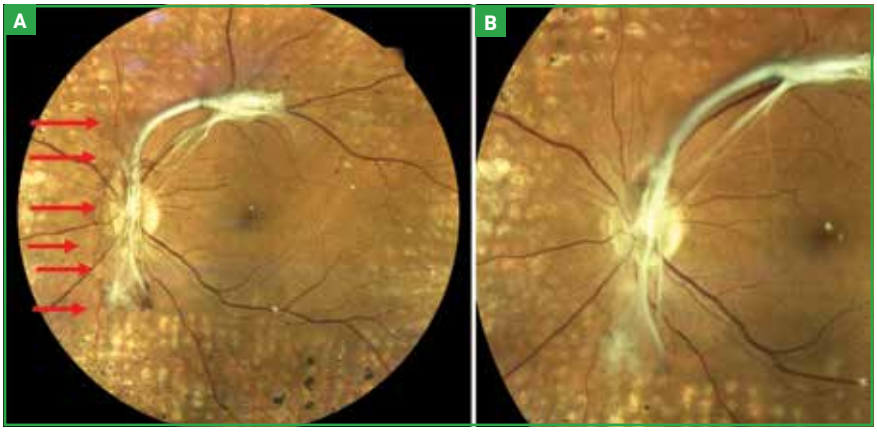


Fig. 1A : néovaisseaux prépapillaires actifs malgré une PPR (**flèches rouges**) chez un patient ayant par ailleurs un OMD. **B :** après injection d'un anti-VEGF pour traiter l'OMD, on obsèrve la régression des néovaisseaux prépapillaires.

LA COMBINAISON JOUR/NUIT POUR LES YEUX SECS

Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire modérée à sévère, chronique et postopératoire

La protection nocturne

HYLO CONFORT® ***Plus***

- ✓ Hydratation intense et prolongée
- ✓ Acide hyaluronique de haute qualité
- ✓ Viscoélasticité
- ✓ Posologie réduite
- ✓ Sans conservateur et sans phosphate
- ✓ 300 gouttes de volume constant garanties
- ✓ Se conserve 6 mois après ouverture

VitA Nuit®

- ✓ Pommade ophtalmique contenant de la vitamine A (250 UI de palmitate de rétinol par gramme)
- ✓ Se conserve jusqu'à 6 mois après ouverture
- ✓ Sans conservateur et sans phosphate
- ✓ Jusqu'à 300 doses

HYLO CONFORT® ***Plus***, solution stérile pour usage ophtalmique topique, flacon multidose stérile de 10 ml. **Prix limite de vente : 11,66 € – Prise en charge LPPR : 9,24 €, Code LPPR 1128239. Conditions de prise en charge :** Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kérato-conjonctivite sèche notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Dans ces conditions, la solution **HYLO** CONFORT® ***Plus*** n'est pas indiquée chez les porteurs de lentilles de contact. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. Dispositif médical, CE 0197.

VitA Nuit® Pommade ophtalmique stérile, contenant de la Vitamine A, 250 U.I/g de rétinol palmitate. Tube de 5 g muni d'une canule (ACL 340104066931). Pour l'amélioration du film lacrymal et la protection de la surface de l'œil. Dispositif médical, CE 0344.

HYLO EYE CARE®

Laboratoires URSAPHARM

www.fbo.de F_KW34_2019

Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

repose sur l'acceptation au moins au début de visites mensuelles les 6 premiers mois puis fréquentes au cours des premières années.

Effets secondaires

Comme toute procédure injectable, la réalisation d'IVT d'anti-VEGF expose à des endophtalmies. Il n'a pas été observé un risque accru d'endophtalmies dans le groupe des patients diabétiques par rapport à la fréquence constatée chez les patients ayant une DMLA. Dans le protocole I, le taux d'endophtalmies à 5 ans est estimé à 0,05 % [17].

Il est important de noter que, l'OMD étant une atteinte fréquemment bilatérale, il n'est pas exceptionnel de réaliser des IVT bilatérales le même jour chez ce type de patient. Dans une série récente d'IVT bilatérales réalisées le même jour, et de façon rassurante, aucun cas d'endophtalmies bilatérales n'a été rapporté [18].

Sur le plan systémique, il persiste un doute sur le fait que les anti-VEGF puissent être pourvoyeurs de complications vasculaires et notamment d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'autant plus que les patients diabétiques sont des patients à risque sur le plan vasculaire. Dans une analyse portant sur les études comportant un régime de traitement mensuel, Avery *et al.* [19] constatent une surmortalité et une augmentation du risque d'AVC. Mais on ne retrouve pas ce risque systémique dans de nombreuses études. Ainsi, dans une cohorte récente comportant un nombre important de patients (données issues des assurances de santé américaines), Maloney *et al.* [20] ne retrouvent pas d'augmentation du risque d'AVC, du risque d'infarctus du myocarde ou d'hémorragie dans les 6 mois suivant la prise en charge d'un OMD par un anti-VEGF. Il est cependant habituel, à titre de prudence, de ne pas injecter d'anti-VEGF en cas d'AVC récent datant de moins de 3 mois.

L'horizon des anti-VEGF (les phases 3)

>>> **Brolucizumab :** c'est un fragment d'anticorps dirigé contre le VEGF qui a montré, dans des études de phase 3, une efficacité dans la DMLA. Cette molécule pourrait avoir un effet asséchant supérieur à celui des anti-VEGF actuellement disponibles et une durabilité plus grande. Une étude de phase 3 vient de débuter avec cette molécule pour évaluer son efficacité dans l'OMD.

>>> **Association thérapeutique :** une étude de phase 2 a montré l'efficacité d'une association anti-VEGF et anti-angiopoiétine 2 dans la prise en charge de l'OMD, l'association thérapeutique permettant des gains d'acuité visuelle supérieurs, une durée d'effet plus longue et une meilleure protection contre la progression de la RD. Une étude de phase 3 vient de débuter avec cette association pour évaluer son efficacité dans l'OMD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Miller K, Fortun JA. Diabetic macular edema: current understanding, pharmacologic treatment options, and developing therapies. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2018;7:28-35.
2. Chun DW, Heier JS, Topping TM *et al.* A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2006;113:1706-1712.
3. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U *et al.* The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011;118:615-625.
4. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM *et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 2012;119:789-801.
5. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U *et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:2247-2254.
6. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM *et al.* Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*, 2015;122:375-381.
7. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*, 2015;372:1193-1203.
8. Fajnkuchen F, Pieramici D, Hrarat L *et al.* Impact of ranibizumab on visual impairment in patients with bilateral diabetic macular edema. *Acta Diabetol*, 2019;56:67-71.
9. Best AL, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffet S *et al.* Treatment efficacy and compliance in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab in a real-life setting. *J Ophthalmol*, 2018;2018:4610129.
10. Stefanickova J, Cunha-Vaz J, Ulbig M *et al.* A noninterventional study to monitor patients with diabetic macular oedema starting treatment with ranibizumab (POLARIS). *Acta Ophthalmol*, 2018;96:e942-e949.
11. Fajnkuchen F, Margaron P, Wright J *et al.* Value of a dry retina during DME treatment by ranibizumab: sub-Analysis of RESTORE, REVEAL, RESPOND and RETAIN studies. *ARVO*; 2018; Hawaii.
12. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S *et al.* Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*, 2016;100:787-795.
13. Fajnkuchen F. 3 versus 5 IVT, impact du protocole de traitement initial. *SFO*; 2017; Paris.
14. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC *et al.* Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*, 2017;389:2193-2203.
15. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, Jampol LM *et al.* Panretinal photocoagulation vs intravitreous ranibizumab

for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2015;314:2137-2146.

16. Figueira J, Fletcher E, Massin P *et al*. Ranibizumab plus panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone for high-risk proliferative diabetic retinopathy (PROTEUS Study). *Ophthalmology*, 2018;125:691-700.
17. Bressler SB, Odia I, Glassman AR *et al*. Changes in diabetic retinopathy severity when treating diabetic macular edema with ranibizumab: DRCR.net protocol I 5-year report. *Retina*, 2018;38:1896-1904.
18. Borkar DS, Obeid A, Su DC *et al*. Endophthalmitis rates after bilateral same-day intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Am J Ophthalmol*, 2018;194:1-6.
19. Avery RL, Gordon GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:21-29.
20. Maloney MH, Schilz SR, Herrin J *et al*. Risk of systemic adverse events associated with intravitreal Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema in routine clinical practice. *Ophthalmology*, 2019;126:1007-1015.

L'auteur a déclaré être consultant pour les laboratoires Allergan, Bayer et Novartis.

Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

Traitement médical de l'œdème : rôle des corticoïdes, qu'en attendre ?

RÉSUMÉ : Les corticoïdes (CT) font actuellement partie de l'arsenal thérapeutique du traitement de l'œdème maculaire diabétique sévère accompagné de baisse d'acuité visuelle. Ils agissent en diminuant le taux global des cytokines pro-inflammatoires au sein de la rétine, responsables de l'évolution de l'œdème maculaire diabétique et de la rétinopathie diabétique. Par ailleurs, en restaurant les jonctions serrées entre les cellules endothéliales des vaisseaux rétiniens, ils réduisent la rupture de la barrière hématorétinienne et assèchent l'œdème.

Les implants de dexaméthasone et de fluocinolone sont actuellement autorisés et remboursés dans cette indication et présentent l'avantage d'une libération prolongée, ce qui réduit le fardeau des injections. Les complications locales sont l'hypertonie oculaire et le développement d'une cataracte. Cependant avec l'implant de dexaméthasone, l'élévation pressionnelle est traitable localement dans la grande majorité des cas. L'implant de dexaméthasone a fait la preuve de son efficacité aussi bien pour des OMD naïfs ou résistants aux anti-VEGF, dans ce dernier cas un switch précoce peut être bénéfique sur le gain visuel.

L'implant de fluocinolone est plutôt réservé pour les cas d'OMD plus sévères répondant insuffisamment aux autres traitements disponibles. La stratégie thérapeutique consiste donc à utiliser ce dernier traitement en cas de bonne réponse fonctionnelle et anatomique à un traitement corticoïde par dexaméthasone, sans survenue d'élévation pressionnelle et nécessitant des réinjections trop fréquentes.

A. GIOCANTI-AURÉGAN
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

L'œdème maculaire diabétique (OMD) sévère est actuellement traité en cas de baisse de vision par des injections intravitréennes d'agents pharmacologiques. Deux types d'agents sont injectés en fonction du terrain du patient, en parallèle des mesures d'équilibre glycémique et tensionnel : les anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et les corticoïdes (CT). Parmi les CT, l'implant de dexaméthasone (DEX implant) et l'implant d'acétonide de fluocinolone (AF) injectables par voie intravitréenne sont les 2 traitements à avoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et le remboursement dans l'indication de la baisse d'acuité visuelle secondaire à un OMD. La triamcinolone, qui n'a pas d'AMM, ne sera pas traitée dans cet article.

Rôle des corticoïdes

1. Physiopathologie de l'OMD

L'hyperglycémie induit une dégradation des éléments constitutifs des jonctions serrées entre les cellules endothéliales des vaisseaux rétiniens (occludines, claudines, JAM-A, zonula occludens-1 et V-cadhérines) par la production de cytokines telles que VEGF, TGFß et interleukine-6. Une leucostase (c'est-à-dire l'accumulation anormale de leucocytes dans les capillaires conduisant à une réduction du flux sanguin) est également induite et favorise l'hyperperméabilité capillaire. Sous l'influence du VEGF, les leucocytes adhèrent aux parois vasculaires par l'intermédiaire de la molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM-1). La

migration des leucocytes à travers les parois capillaires favorise également la fragilisation des jonctions serrées.

Tous ces phénomènes aboutissent à la rupture de la barrière hématorétinienne (BHR) interne. L'accumulation de fluide rétinien provient d'un déséquilibre entre les entrées de fluides au sein des couches de la rétine par rupture de la BHR interne, et les capacités de réabsorption des fluides par la rétine assurée par les cellules gliales de Müller et l'épithélium pigmentaire [1]. La rétinopathie diabétique et par conséquent l'œdème maculaire diabétique ont donc une forte composante inflammatoire.

2. Rôle des corticoïdes

Les corticoïdes régulent les taux de facteurs inflammatoires (IL-1, IL-6, VEGF…) et permettent ainsi une restauration des jonctions serrées entre cellules endothéliales et un rétablissement de l'étanchéité des vaisseaux rétiniens. Par ailleurs, les corticoïdes ont une action modérée anti-VEGF. Ils diminuent également la leucostase par leur effet sur les protéines d'adhésion.

Qu'attendre des corticoïdes ?

1. L'implant de dexaméthasone

Le DEX implant est disponible dans le commerce disposé dans un injecteur préchargé stérile. Il est inséré par voie intravitréenne grâce à une aiguille de 22 G *via* la pars plana et contient 0,7 mg de dexaméthasone. Un taux initialement élevé de dexaméthasone est libéré au cours des deux premiers mois après l'injection, suivi de la libération d'une concentration plus faible jusqu'à 6 mois.

- ***Efficacité***

L'efficacité et la sécurité du DEX implant ont été démontrées dans une étude de phase III multicentrique, randomisée, masquée, sur trois ans (étude MEAD) [2]. Sur le plan fonctionnel, les résultats dans la littérature varient entre des gains d'acuité visuelle (AV) allant de +2 à +16 lettres en fonction des études, avec des résultats nettement supérieurs en vraie vie comparativement aux études interventionnelles. Le DEX implant a notamment prouvé sa non-infériorité sur le ranibizumab avec un nombre d'injections nettement inférieur (2,8 *versus* 8,7) à 1 an [3]. À long terme également, l'étude RELDEX [4] a montré l'efficacité du DEX implant à 3 ans avec un gain de +9,7 lettres (avec une AV initiale de 50,5 lettres) après 3,6 injections en moyenne seulement. Ce gain d'AV est comparable aux études évaluant les anti-VEGF (aflibercept ou ranibizumab à 2 ans) [5], mais avec toutefois des acuités visuelles finales inférieures.

De plus, même si le traitement par DEX implant permet une amélioration fonctionnelle à la fois pour les yeux naïfs de tout traitement et pour les yeux réfractaires, son efficacité fonctionnelle est significativement supérieure chez les patients naïfs à 24 mois (+11,3 ± 10,0 *vs* +7,3 ± 2,7 lettres, p = 0,01) et les yeux naïfs sont plus susceptibles de gagner plus de 10 lettres [6].

Sur le plan anatomique (***fig. 1***), le protocole U du DRCR.net [7] montre un assèchement supplémentaire de la combinaison ranibizumab et DEX implant

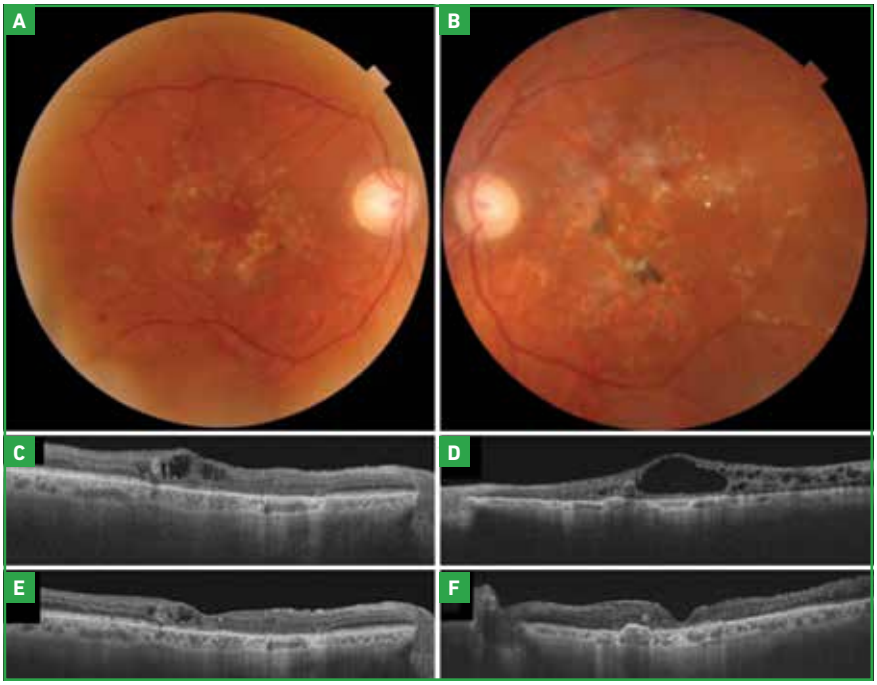


Fig. 1 : Patient de 77 ans, diabétique de type 2 depuis plus de 30 ans, hypertension artérielle traitée et syndrome d'apnée du sommeil appareillé. Sur le plan ophtalmologique, il s'agit d'un patient pseudophaque, atteint de rétinopathie diabétique stabilisée par panphotocoagulation rétinienne bilatérale. Il présente un œdème maculaire sévère bilatéral ancien, traité initialement par grid maculaire puis, lors de la mise à disposition des anti-VEGF, par bevacizumab, ranibizumab et enfin aflibercept sans assèchement de son œdème maculaire. Le patient est actuellement traité tous les 4 mois par implant de dexaméthasone, permettant ainsi le maintien de son acuité visuelle au cours des 3 dernières années. **A, B :** rétinographies du pôle postérieur. Nombreuses cicatrices de photocoagulation au pôle postérieur en grid maculaire de pigmentation variable, avec persistance de quelques microhémorragies. **C, D :** aspect de l'OCT maculaire passant par la fovéa (coupe horizontale) avant traitement par DEX implant. Œil droit : œdème intrarétinien. Acuité visuelle (OD) : 56 lettres. Œil gauche : aspect de dégénérescence cystoïde. Acuité visuelle (OG) : 19 lettres. **E, F :** aspect de l'OCT maculaire passant par la fovéa (coupe horizontale) 6 semaines après injection bilatérale de DEX implant. Assèchement quasi complet de l'œil droit et complet de l'œil gauche. Acuité visuelle OD : 70 L ; acuité visuelle OG : 45 L. Il faut noter toutefois l'aspect atrophique maculaire central de l'œil gauche. L'acuité visuelle est maintenue grâce à 3 injections annuelles au cours des 3 dernières années.

Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

versus ranibizumab seul. Cependant, au regard des différentes données de la littérature, il ne semble pas licite de proposer aujourd'hui un traitement combiné dans les cas d'OMD. Certaines formes cliniques seraient par ailleurs plus susceptibles de répondre aux corticoïdes telles que les formes sans points hyperréflectifs intrarétiniens en tomographie en cohérence optique (OCT) ou en cas d'OMD associé à la présence d'un décollement séreux rétinien [8].

• *Compliance aux injections*

Le nombre d'injections nécessaires au cours d'un traitement CT par DEX implant étant inférieur au nombre d'injections d'anti-VEGF permettant le maintien d'un gain d'acuité visuelle prolongé, la compliance des patients aux injections intravitréennes pourrait être facilitée. Nous savons, en effet, que cette compliance est capitale au cours du traitement de l'OMD afin de favoriser le gain visuel puis de le maintenir. Par ailleurs, celle-ci fait davantage défaut chez les patients atteints d'OMD (environ 25 % de perdus de vue à 1 an) comparativement aux patients traités pour une DMLA (16 % de perdus de vue à 1 an) [9]. La multiplication des rendez-vous multidisciplinaires affecte souvent la capacité des patients diabétiques à assurer un suivi ophtalmologique mensuel.

• *Quelle est la tolérance au DEX implant?*

Les 2 principales complications de ce traitement sont :

>>> Le développement d'une cataracte qui survient généralement après 2 à 3 injections. L'étude MEAD [2] avait d'ailleurs montré que le gain visuel des patients opérés de cataracte sous traitement DEX implant était comparable aux patients initialement pseudophaques traités pour un OMD par DEX implant.

>>> Le développement d'une hypertonie oculaire (HTO) : le plus souvent maîtrisable par un traitement local. L'étude rétrospective SAFODEX [10] montre, sur 1 000 injections de DEX implant, que cette complication dépendrait largement de l'étiologie de l'œdème maculaire avec une incidence plus faible en cas d'OMD (17 % des yeux injectés) *versus* 27 à 38 % dans les autres indications (uvéites, occlusions veineuses et œdème postopératoire). Ce traitement est donc utilisable en cas de glaucome stable sous monothérapie mais n'est pas recommandé par ailleurs en cas d'atteinte glaucomateuse plus sévère ou nécessitant plus d'un traitement hypotonisant.

• *Précautions d'utilisation ?*

Les contre-indications à l'injection de DEX implant sont à respecter afin d'éviter un passage en chambre antérieure ou une récidive infectieuse : aphaquie, iridotomie large, implant clippé à l'iris, rupture capsulaire et antécédent infectieux oculaire (herpès, toxoplasmose) (***tableau I***).

En cas d'antécédent de vitrectomie, l'efficacité du DEX implant semble équivalente que les yeux soient vitrectomisés ou non [2]. En cas de grossesse, les anti-VEGF sont contre-indiqués, l'utilisation du DEX implant est possible. Cependant, l'OMD lié à la grossesse régresse le plus souvent après l'accouchement, la simple surveillance est souvent indiquée.

De plus, même si une étude récente suggère un effet des CT [11] sur le ralentissement de la progression de la RD sous traitement, il s'agit d'arguments de faible niveau de preuve pour l'instant, avec dans cette étude un groupe contrôle très différent du groupe traité par DEX implant. Il est donc préférable, en cas de situation de RD à haut risque associée à un OMD, de privilégier un traitement anti-VEGF ayant un effet avéré ponctuel sur la régression de la néovascularisation prérétinienne, en association avec une photocoagulation panrétinienne (PPR).

2. Acétonide de fluocinolone (AF)

L'AF est disponible sous la forme d'un implant non biodégradable (contrairement au DEX implant) de 190 µg d'AF, injecté par voie intravitréenne à l'aide

	En faveur d'un traitement par DEX implant	En défaveur/contre-indications au traitement par DEX implant
Glaucome	Absence, stable sous monothérapie	Évolué, non contrôlé
Statut cristallinien	Pseudophaque (implant dans le sac)	Cristallin clair, implant de sulcus, implant clippé à l'iris
Examen de l'iris	Absence d'iridotomie périphérique (IP)	IP large
Antécédents ophtalmologiques	Pas d'infection oculaire	Infection oculaire (herpès, toxoplasmose)
Antécédents généraux	Accident vasculaire cérébral ou infactus du myocarde récent < 3 mois	–
Rétinopathie diabétique	Stabilisée par PPR ou non préoccupante	Rubéose irienne, glaucome néovasculaire, rétinopathie diabétique proliférante, rétinopathie diabétique floride
Disponibilité du patient	Absence de déplacement mensuel possible	Déplacement mensuel possible

Tableau I : Éléments cliniques influençant lors du choix d'un traitement de l'œdème maculaire diabétique sévère avec baisse de vision par DEX implant (inspiré des recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie).

d'une aiguille 25 G permettant une délivrance progressive sur une durée de 36 mois. L'efficacité de ce traitement a été démontrée dans les études randomisées FAME qui ont comparé 2 doses (0,2 *vs* 0,5 µg/jour) à des injections simulées. Au total 953 yeux atteints d'OMD ont été randomisés [12]. À 3 ans, un pourcentage significativement plus élevé de patients dans les 2 groupes a gagné 15 lettres ou plus de vision comparativement au groupe *sham* (p = 0,018). Par contre, à 3 ans, quasiment tous les patients phaques ont développé une cataracte, même si l'acuité visuelle postopératoire est comparable à celle des patients pseudophaques. L'incidence d'une HTO touche plus d'un tiers des patients, la prévalence de chirurgie filtrante est de 4,8 % dans le groupe faible dose et 8,1 % dans le groupe forte dose.

L'implant d'AF 190 µg a une AMM pour le traitement de la baisse d'acuité visuelle associée à un OMD chronique, lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante chez des patients qui ont été précédemment traités par corticoïdes et n'ont pas développé d'HTO. Ce traitement est remboursé en France depuis mai 2019.

Les résultats fonctionnels et anatomiques de l'étude FAME ont été confirmé en vraie vie. Par ailleurs une incidence plus faible de l'hypertonie est obtenue en sélectionnant des patients qui ne développent pas d'HTO cortico-induite sous DEX implant [13-15] avant de leur proposer l'implant d'AF.

Conclusion

Les corticoïdes ont prouvé leur efficacité fonctionnelle et anatomique dans le traitement de l'OMD. Le DEX implant peut être proposé en première intention lorsqu'un traitement anti-VEGF ne convient pas ou bien après échec d'un traitement anti-VEGF. L'AF s'adresse lui aux OMD chroniques, lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante chez des patients qui ont été précédemment traités par corticoïdes et n'ont pas développé d'HTO. Les complications oculaires de ces traitements (la cataracte et l'hypertonie oculaire) et l'effet encore peu documenté sur la rétinopathie diabétique sévère ainsi que les contre-indications locales à leur injection impliquent un choix thérapeutique après une prise en compte du patient dans sa globalité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res*, 2004;36:241-249.
2. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R *et al.* Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:1904-1914.
3. Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS *et al.* A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017;255:463-473.
4. Malclès A, Dot C, Voirin N *et al.* Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: The RELDEX Study. *Retina*, 2017;37:753-760.
5. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR *et al.* Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*, 2016;123:1351-1359.
6. Iglicki M, Busch C, Zur D *et al.* Dexamethasone implant for diabetic macular edema in naive compared with refractory eyes: The International Retina Group Real-Life 24-Month Multicenter Study. The IRGREL-DEX Study. *Retina*, 2019;39:44-51.
7. Maturi RK, Glassman AR, Liu D *et al.* Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:29-38.
8. Zur D, Iglicki M, Busch C *et al.* OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Ophthalmology*, 2018;125:267-275.
9. Best A-L, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffet S *et al.* Treatment Efficacy and Compliance in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab in a Real-Life Setting. *J Ophthalmol*, 2018;2018:4610129.
10. Malclès A, Dot C, Voirin N *et al.* Safety of intravitreal dexamethasone implant (ozurdex): the SAFODEX study. Incidence and Risk Factors of Ocular Hypertension. *Retina*, 2017;37:1352-1359.
11. Iglicki M, Zur D, Busch C *et al.* Progression of diabetic retinopathy severity after treatment with dexamethasone implant: a 24-month cohort study the "DR-Pro-DEX Study". *Acta Diabetol*, 2018;55:541-547.
12. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A *et al.* Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2012;119:2125-2132.
13. Bailey C, Chakravarthy U, Lotery A *et al.* Real-world experience with 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN) in the United Kingdom. *Eye*, 2017;31:1707-1715.
14. Eaton A, Koh SS, Jimenez J *et al.* The USER Study: A Chart Review of Patients Receiving a 0.2 µg/day Fluocinolone Acetonide Implant for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Ther*, 2019;8:51-62.
15. Chakravarthy U, Taylor SR, Koch FHJ *et al.* Changes in intraocular pressure after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN): real-world experience in three European countries. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:1072-1077.

L'auteure a déclaré être consultante pour les laboratoires Allergan, Bayer, Novartis et Optos Plc.

Revues générales

Principales pathologies rétiniennes pédiatriques

RÉSUMÉ : Il existe de nombreuses pathologies rétiniennes en pédiatrie, nous ne traiterons ici que des pathologies les plus fréquemment rencontrées et les plus graves. Les modes de découverte sont variables puisque la plainte visuelle est rarement au premier plan chez l'enfant. Les pathologies rétiniennes évoluées se découvriront sur une leucocorie ou un strabisme. La microphtalmie peut également être un mode de révélation.

Le rétinoblastome reste le premier diagnostic à éliminer devant toute leucocorie ou tout strabisme d'apparition récente. Un fond d'œil évocateur de maladie de Coats chez un enfant de moins de 3 ans doit faire éliminer un rétinoblastome. La rétinopathie du prématuré demeure une des principales causes de cécité évitable dans le monde et un dépistage est indispensable chez les grands prématurés de petit poids de naissance. La découverte d'une cataracte obturante doit faire réaliser une échographie en mode B et une échographie Doppler à la recherche d'une persistance de la vascularisation fœtale.

Une prise en charge globale doit être envisagée pour la plupart des pathologies rétiniennes avec une évaluation pédiatrique. De plus, un examen ophtalmologique complet est indispensable à la recherche de signes associés (strabisme, microphtalmie, cataracte…). Enfin, la prise en charge d'une amblyopie en lien reste indispensable.

V. DAIEN, V. BAUTRANT
Service d'Ophtalmologie,
CHU MONTPELLIER.

La persistance de la vascularisation fœtale

1. Diagnostic

Cette pathologie, le plus souvent unilatérale et sporadique, est liée à la non-régression d'une partie du système vasculaire fœtal. Les modes de découverte les plus fréquents reposent sur la leucocorie, la microphtalmie et le strabisme. On distingue trois formes : antérieure, postérieure et mixte.

>>> **Forme antérieure** : opacité isolée à la face postérieure du cristallin (tache de Mittendorf) ou membrane fibreuse rétrocristallinienne vascularisée (***fig. 1***).

>>> **Forme postérieure** : la forme minime est représentée par la papille de Bergmeister qui constitue un reliquat de la fibrose prépapillaire. Les formes sévères sont la conséquence de la persistance d'un tractus fibrovasculaire dans le canal de Cloquet et peuvent être

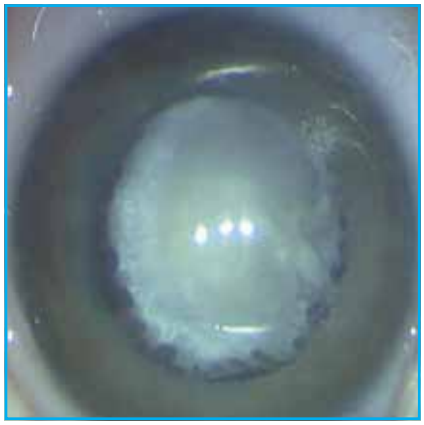


Fig. 1 : Tunique fibrovasculaire postérieure sur la cristalloïde postérieure et étirement des procès ciliaires.

Fig. 2 : Écho-Doppler : flux sanguin de l'artère hyaloïdienne persistante.

représentées par des condensations vitréennes prérétiniennes, des tractions vitréennes, des décollements de rétine tractionnels et des plis falciformes.

>>> Forme mixte : association d'une forme antérieure à une forme postérieure.

En cas de cataracte obturante, l'échographie Doppler permettra de visualiser l'artère hyaloïdienne (***fig. 2***).

2. Prise en charge

Les formes antérieures pour lesquelles l'axe visuel est touché nécessitent une extraction du cristallin avec implantation.

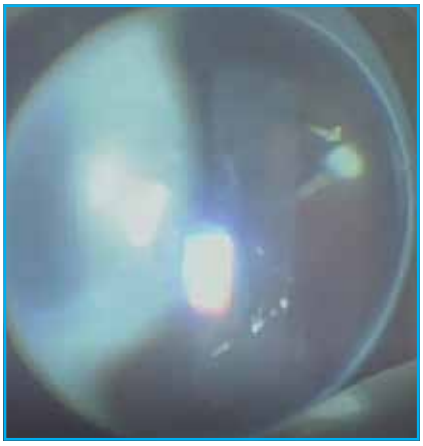


Fig. 3 : Section du tractus fibrovasculaire.

Concernant les formes mixtes et postérieures, la prise en charge chirurgicale est controversée du fait d'un mauvais pronostic visuel [1, 2]. Si l'option chirurgicale est retenue, un abord par voie de vitrectomie est souvent nécessaire. L'utilisation de l'endodiathermie permet une section du tractus fibrovasculaire sans hémorragie (***fig. 3 et 4***).

Un traitement de l'amblyopie profonde, bien souvent associée, ainsi qu'une correction optique adaptée sont indispensables.

La maladie de Coats

La maladie de Coats se caractérise par la présence de télangiectasies vasculaires rétiniennes responsables d'une exsudation intra- et sous-rétinienne, sans signes de tractions vitréorétiniennes. Cette pathologie est idiopathique, sporadique, congénitale et touche plus volontiers les garçons. Sa présentation est unilatérale dans 95 % des cas.

Le diagnostic différentiel est le rétinoblastome et doit être impérativement éliminé.

1. Diagnostic

Le fond d'œil retrouve des télangiectasies qui se manifestent par des dilatations anévrysmales fusiformes, souvent localisées dans le quadrant inférotemporal mais elles peuvent s'étendre à tous les quadrants. Ces télangiectasies peuvent être à l'origine d'exsudations intra- et sous-rétiniennes apparaissant comme des plages jaunâtres, plus disséminées que les télangiectasies. La région maculaire est volontiers touchée par ces exsudations.

Fig. 4 : Aspect postopératoire : fibrose prépapillaire correspondant au tractus fibrovasculaire sectionné.

En 2001, Schields *et al.* [3] ont proposé une classification de la maladie :
– **stade 1** : télangiectasies rétiniennes isolées ;
– **stade 2** : télangiectasies et exsudats (***fig. 5 et 6***) ;
– **stade 3A** : décollement de rétine exsudatif partiel (***fig. 7***) ;
– **stade 3B** : décollement de rétine exsudatif total ;
– **stade 4 :** décollement de rétine total et glaucome néovasculaire (***fig. 8***) ;
– **stade 5** : phtyse.

Fig. 5 : Télangiectasies temporales périphériques avec exsudats (stade 2).

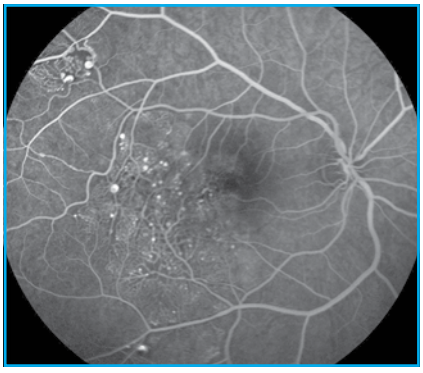


Fig. 6 : Dilatations anévrysmales.

Revues générales

Fig. 7 : Décollement de rétine exsudatif inférieur et temporal (stade 3A).

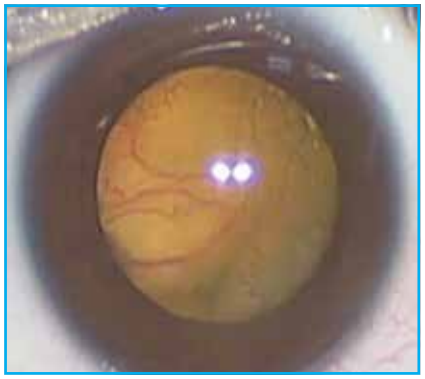


Fig. 8 : Décollement de rétine total (stade 4).

2. Prise en charge

Le traitement de première intention repose sur la photocoagulation au laser et consiste à occlure sélectivement les télangiectasies : le laser est réalisable sur une rétine décollée. Plusieurs séances effectuées à quelques mois d'intervalle sont le plus souvent nécessaires [4].

En cas de stade évolué de décollement de rétine, un traitement chirurgical est souvent nécessaire et associe drainage du liquide sous-rétinien et photocoagulation ou vitrectomie et tamponnement par silicone. Certaines équipes préconisent l'utilisation d'injection intravitréenne d'anti-VEGF dans les cas évolués [5].

La rétinopathie du prématuré

La rétinopathie du prématuré (ROP) touche les grands prématurés de faible poids de naissance et se caractérise par la prolifération de capillaires anormaux sur la périphérie rétinienne immature.

1. Dépistage

De nouveaux critères de dépistage ont été établis en 2015 en France et concernent désormais les enfants nés avant 31 semaines d'aménorrhée ou pesant moins de 1 251 g, ou les prématurés nés avec un poids de naissance entre 1 251 et 2 000 g s'ils présentent des facteurs de risque tels qu'une oxygénothérapie prolongée, un sepsis ou l'usage prolongé d'inotropes.

2. Classification de la ROP

La rétine est divisée schématiquement en trois zones concentriques centrées sur la papille. Le rayon de la zone I (zone centrale) est égal à deux fois la distance interpapillomaculaire. La zone II s'étend du bord de la zone I jusqu'à l'ora serrata en nasal et l'équateur anatomique en temporal. La zone III correspond au croissant résiduel de la rétine antérieure en temporal.

Concernant les stades, la classification repose sur l'aspect jonctionnel entre rétine vascularisée et rétine avasculaire :
– **stade 1** : ligne de démarcation ;
– **stade 2** : bourrelet ;
– **stade 3** : prolifération fibrovasculaire ou néovascularisation extra-rétinienne ;
– **stade 4** : décollement de rétine partiel ;
– **stade 5** : décollement de rétine total.

Le stade "plus" est quant à lui défini par la présence d'une tortuosité vasculaire autour de la papille sur au moins 2 quadrants. **Le stade "plus" est d'appréciation primordiale car il est un critère capital dans l'indication de traitement**.

3. Traitement

L'étude multicentrique ET-ROP [6] a permis d'établir la nécessité d'un traitement précoce pour les ROP de type 1 :
– zone I : quel que soit le stade avec stade "plus" et ROP de stade 3 sans stade "plus" ;
– zone II : ROP de stade 2 ou 3 avec stade "plus".

Le traitement de référence repose sur la destruction physique de la rétine ischémique responsable de la réponse néovasculaire par du laser argon (***fig. 9 et 10***).

Depuis l'étude BEAT-ROP [7], de nombreux centres ont eu recours aux injections intravitréennes. Cependant, le passage systémique des anti-VEGF après injections intravitréennes est encore en cours d'évaluation.

Le colobome choriorétinien

Le colobome est la conséquence d'une anomalie de la fermeture de la fente fœtale.

1. Diagnostic

Le colobome choriorétinien se présente comme une aire blanc-jaune parabolique de taille variable située en inféronasal (***fig. 11***) et pouvant englober la macula

POINTS **FORTS**

- La rééducation de l'amblyopie associée à ces pathologies rétiniennes fait partie intégrante du traitement.
- Devant une leucocorie ou un strabisme récent, il est impératif d'éliminer un rétinoblastome par la réalisation d'un fond d'œil aux deux yeux.

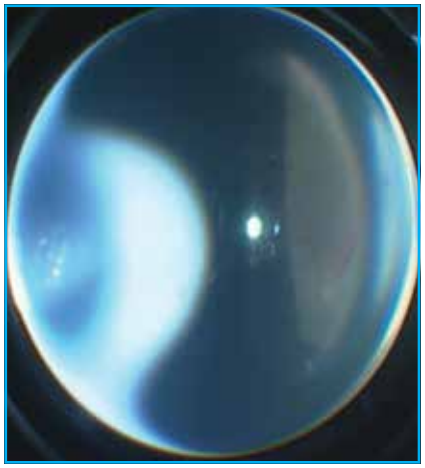


Fig. 9 : Aspect avant traitement par laser (stade 3).

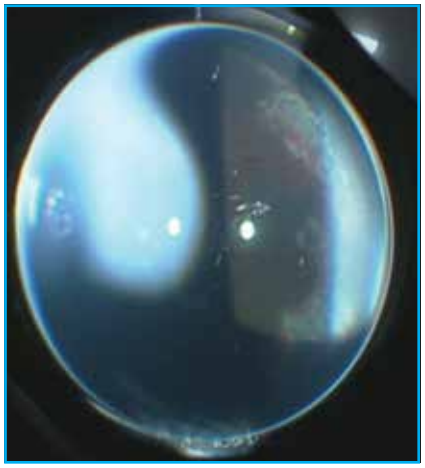


Fig. 10 : Aspect après traitement par laser.

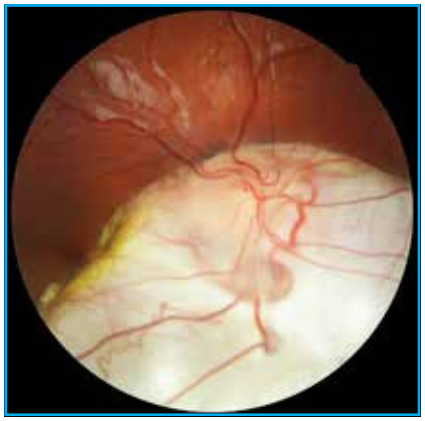


Fig. 11 : Colobome choriorétinien épargnant la macula.

ou le nerf optique. Sur le plan ophtalmologique, il peut être associé à un colobome irien et à une microphtalmie. Sur le plan général, il peut être lié à des syndromes héréditaires comme le syndrome CHARGE (*Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth, Genital anomalies, Ear anomalies*) ou le syndrome de Goldenhar. On peut également le retrouver associé à des anomalies chromosomiques (Turner, Klinefelter, trisomie 18).

Sur le plan fonctionnel, l'acuité visuelle dépend des anomalies oculaires en corrélation et de la localisation du colobome [8]. Ainsi, un colobome touchant la macula peut entraîner une amblyopie organique sévère avec strabisme ou nystagmus.

2. Prise en charge

La prise en charge repose essentiellement sur la rééducation de l'amblyopie. Cependant, le colobome peut se compliquer de décollement de rétine pour lequel un traitement chirurgical est nécessaire [9].

Le rétinoblastome

Le rétinoblastome est la tumeur intra-oculaire maligne la plus fréquente de l'enfant [10]. Le principal signe d'appel est la leucocorie. On retrouve au fond d'œil une tumeur blanche rétinienne pouvant contenir des calcifications.

On distingue trois formes :
– la forme endophytique : masse irrégulière polycylique saillant dans le vitré avec calcifications tumorales ;
– la forme exophytique : masse sous-rétinienne ;
– la forme infiltrante diffuse.

Lorsque le fond d'œil n'est pas accessible, une échographie en mode B (***fig. 12A***) et une IRM (***fig. 12B***) sont réalisées pour conforter le diagnostic. Elles permettent de visualiser une masse tumorale contenant les calcifications caractéristiques.

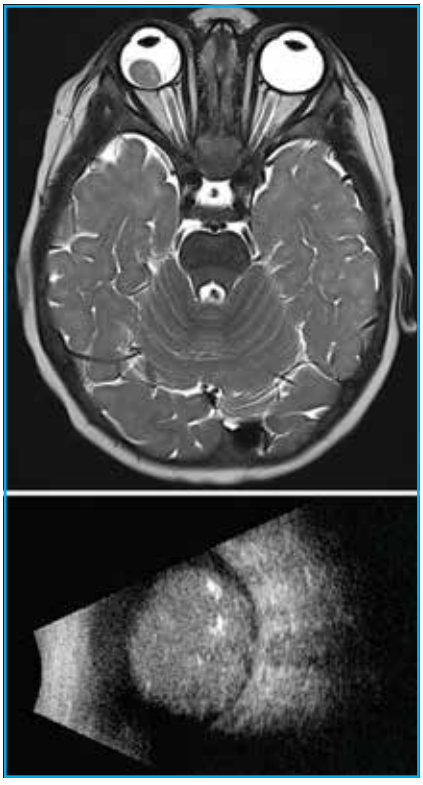


Fig. 12 : IRM cérébro-orbitaire (**A**) et échographie mode B (**B**). Formation expansive hétérogène contenant de petites calcifications.

Revues générales

Le rétinoblastome est bilatéral dans 40 % des cas : les patients sont alors porteurs d'une mutation du gène du rétinoblastome (*RB1*). La découverte d'un rétinoblastome est une situation urgente et l'enfant doit être rapidement adressé dans un centre de référence pour bilan onco-pédiatrique et prise en charge. Le pronostic oculaire et la fonction visuelle dépendent de l'étendue de l'atteinte oculaire initiale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alexandrakis G, Scott IU, Flynn HW *et al*. Visual acuity outcomes with and without surgery in patients with persistent fetal vasculature. *Ophthalmology*, 2000;107:1068-1072.
2. Bosjolie A, Ferrone P. Visual outcome in early vitrectomy for posterior persistent fetal vasculature associated with traction retinal detachment. *Retina*, 2015;35:570-576.
3. Shields JA, Shields CL, Honavar SG *et al*. Classification and management of Coats disease: the 2000 Proctor Lecture. *AM J Ophthalmol*, 2001;131:572-583.
4. Scheer AC, Berrocal AM, Murray TG. Advanced Coats'disease. Management with repetitive aggressive laser ablation therapy. *Retina*, 2008;28:S38-S41.
5. Gaillard MC, Mataftsi A, Balmer A *et al*. Ranibizumab in the management of advanced Coats disease Stages 3B and 4: long-term outcomes. *Retina*, 2014;34:2275-2281.
6. Good WV, Hardy RJ. The multicenter study of Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP). *Ophthalmology*, 2001;108:1013-1014.
7. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ *et al*. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*, 2011;364:603-615.
8. Hornby SJ, Adolph S, Gilbert CE *et al*. Visual acuity in children with coloboma: clinical features and a new phenotypic classification system. *Ophthalmology*, 2000;107:511-520.
9. Corcostegui B, Guell JL, Garcia-Arumi J. Surgical treatment of retinal detachment in the choroidal colobomas. *Retina*, 1992;12:237-241.
10. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S *et al*. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000–2004. *Eur J Cancer Prev*, 2010;19:173-181.

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

Revues générales

Infections lacrymales, canaliculites et dacryocystites : conduite à tenir

RÉSUMÉ : Les canaliculites et les dacryocystites infectieuses sont des affections intéressant les voies lacrymales excrétrices. Elles ont en commun le syndrome infectieux mais elles diffèrent par leurs caractéristiques épidémiologiques, leur prise en charge diagnostique et leur traitement.
Les canaliculites sont rares mais vraisemblablement sous-diagnostiquées. Le diagnostic est purement clinique et il n'y a actuellement pas de consensus pour le traitement qui reste difficile.
Les dacryocystites sont des pathologies fréquentes et généralement bien diagnostiquées. La réalisation d'un bilan paramédical biologique et d'une imagerie est assez systématique. Le traitement médical en phase inflammatoire et chirurgical préventif de la récidive sont bien codifiés.

I. LARRE
Service d'Ophtalmologie,
CHU de REIMS.

Les canaliculites et les dacryocystites infectieuses sont deux entités pathologiques intéressant les voies lacrymales excrétrices. Elles ont en commun le syndrome infectieux mais elles diffèrent tant par leur prise en charge diagnostique que thérapeutique.

Les canaliculites

Ce sont des atteintes inflammatoires de la portion horizontale des voies lacrymales excrétrices, située entre le point lacrymal et le sac lacrymal. C'est une pathologie souvent mal diagnostiquée car prise à tort ou traitée comme des conjonctivites, des blépharites ou des chalazions, ce qui prolonge insidieusement la morbidité du patient.

Selon les études, cette pathologie représenterait 2 à 4 % des maladies des voies lacrymales. Elle peut survenir à tout âge entre 5 et 90 ans, avec un pic de fréquence autour de 59 ans et une prépondérance féminine [1].

1. Clinique

La canaliculite est souvent unilatérale, pouvant toucher un seul canalicule ou les deux (***fig. 1***). Les signes fonctionnels sont marqués par un larmoiement chronique avec sécrétions mucopurulentes, un œdème ou gonflement au niveau du canthus médial, en dedans du point lacrymal, et des douleurs plus ou moins intenses. Ces signes sont peu spécifiques et c'est l'examen clinique qui permet réellement de faire le diagnostic.

On distingue 2 formes : une forme aiguë marquée par la rougeur, la douleur et l'inflammation le long du canalicule. L'examen du point lacrymal montre qu'il est obstrué. La douleur est exacerbée lors de la pression au niveau

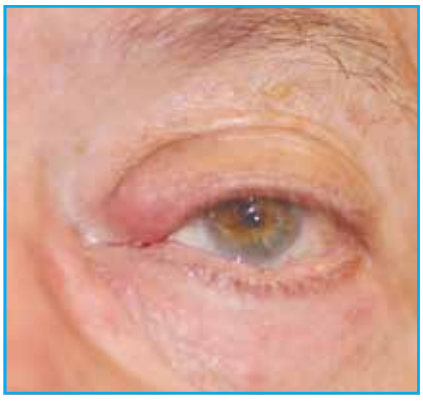


Fig. 1 : Canaliculite supérieure gauche, aspect clinique.

Revues générales

Fig. 2 : Concrétions jaunâtres (coll. A. Ducasse).

du canalicule qui fait sourdre du pu et parfois des concrétions jaunâtres (***fig. 2***). La forme chronique est dénuée de signes inflammatoires.

À un stade cicatriciel, on peut parfois retrouver une sténose canaliculaire avec absence de passage lors de l'exploration instrumentale des voies lacrymales, absence de contact osseux et signe du canthus.

2. Étiologie et physiopathologie

Les canaliculites peuvent être d'origine primaire, directement liées à une infection ou une maladie inflammatoire de l'appareil lacrymal qui se surinfecte, ou secondaire, le plus souvent développées sur un corps étranger (bouchon lacrymal ou intubation canaliculaire).

Les canaliculites infectieuses peuvent être d'origine virale [2] (12,3 % des cas : adénovirus, herpès, varicelle-zona, rougeole), bactérienne (staphylocoques, streptocoques, pneumocoque, *Pseudomonas*) ou fongique.

Actinomyces israelii est classiquement cité comme le germe pathogène le plus fréquemment retrouvé dans les canaliculites, surtout lorsqu'elles sont associées à la présence de concrétions jaunâtres, mais plusieurs études récentes rapportent des fréquences plus élevées d'infections primaires liées aux streptocoques ou aux staphylocoques [3]. *Pseudomonas aeruginosa* est plus fréquemment associé aux canaliculites secondaires à la pose d'un bouchon lacrymal, avec un délai moyen de 5,5 ans entre la mise en place du dispositif et l'apparition des premiers symptômes [4].

3. Examens complémentaires

Les examens complémentaires recherchent essentiellement la nature du germe en cause par l'analyse directe et la mise en culture des sécrétions prélevées au niveau du point lacrymal ou des sécrétions conjonctivales. La culture d'*Actinomyces* est plus difficile que les autres germes et, en cas de suspicion, l'analyse en anatomopathologie est très utile sur les sécrétions et concrétions exprimées. Elle peut mettre en évidence sa présence par l'intermédiaire de coloration spécifique Groccott qui fait apparaître des filaments actinomycotiques typiques.

Les examens complémentaires d'imagerie sont rarement utilisés en France : l'échographie UBM (50 MHz) est une des meilleures méthodes d'investigation du système canaliculaire, notamment pour mettre en évidence des lithiases, ou canaliculithes, ou localiser des bouchons lacrymaux qui auraient migré. La dacryoendoscopie et la dacryocystographie, parfois utilisées pour l'analyse du système lacrymal, permettent dans certains cas de révéler des dilatations, formations de diverticule et irrégularités des parois canaliculaires.

4. Traitement

Un traitement médical conservateur peut être proposé dans un premier temps : il consiste en l'application d'antibiotiques locaux ou généraux, de compresses chaudes, de massage, d'irrigation. Mais dans la plupart des études, il a été démontré que le traitement médical était inefficace dans 80 % des cas.

C'est pourquoi la plupart des auteurs préfèrent la prise en charge chirurgicale. Mais là aussi diverses options sont possibles, traduisant une absence de consensus sur la meilleure thérapeutique : vidange, curettage simple, canaliculoplastie avec ou sans intubation, canaliculotomie épargnant ou non le point lacrymal, avec ou sans intubation monocanaliculonasale (***fig. 3***).

Fig. 3 : Curetage canaliculaire après canaliculotomie (coll. E. Longueville).

Parmi toutes ces techniques, il semble que la canaliculotomie soit une procédure efficace et peu invasive. Elle consiste à réaliser une incision au niveau de la paroi postérieure du canalicule (versant conjonctival), puis en l'ablation de toutes les concrétions, débris nécrotiques ou granulomes et corps étrangers, pour finir par un lavage canaliculaire aux antibiotiques. L'incision est laissée telle quelle ou refermée sur une sonde d'intubation.

Les dacryocystites

Elles correspondent à une inflammation du sac lacrymal, habituellement secondaire à une obstruction du conduit lacrymonasal. C'est une pathologie fréquemment rencontrée en pratique clinique. Son incidence n'est pas exactement connue chez l'adulte mais la plupart des études s'accordent sur une prédominance d'atteinte féminine (70 à 83 % des cas) après 40 ans [5]. Chez le nouveau-né, la fréquence des dacryocystites compliquant une dacryocystocèle ou une imperforation du conduit

lacrymonasal est assez élevée, comprise entre 18 et 43 % selon les études [6].

Les dacryocystites infectieuses peuvent être aiguës ou chroniques.

Cliniquement, une dacryocystite aiguë (DCA) se traduit par une tuméfaction douloureuse et inflammatoire d'apparition brutale dans la région du sac lacrymal (***fig. 4***). La douleur peut être plus ou moins intense et pouvant irradier vers les dents, l'oreille ou la tempe. La voussure, ne dépassant généralement pas la ligne du tendon canthal médial, est le reflet d'un abcès du sac lacrymal qui peut évoluer spontanément vers la fistule cutanée. Un œdème périorbitaire voire une cellulite préseptale peut compliquer la dacryocystite aiguë. Dans certains cas, les patients présentant une DCA peuvent présenter de la fièvre et une hyperleucocytose, et il faut alors suspecter une cellulite orbitaire ou un abcès intraorbitaire.

La dacryocystite chronique (DCC) évolue plutôt à bas bruit, marquée par la stagnation des larmes, une conjonctivite chronique, des sécrétions mucopurulentes au canthus médial qui refluent en grande quantité lors de la pression du sac lacrymal (***fig. 5***).

Fig. 4 : Dacryocystite aiguë droite.

Fig. 5 : Dacryocystite chronique droite (coll. A. Ducasse).

Fig. 6 : Dacryocystite aiguë chez un nouveau-né.

1. Physiopathologie et facteurs favorisants

Chez l'adulte, les dacryocystites infectieuses sont le plus souvent secondaires à une obstruction du trajet du conduit lacrymonasal. Il peut s'agir d'un rétrécissement du conduit, d'une obstruction par des lithiases ou une tumeur, un traumatisme du conduit ou une pathologie de la fosse nasale ou des sinus. Les causes nasales et sinusiennes ne sont pas négligeables (rhino-sinusites inflammatoires ou infectieuses, tumeurs des sinus et de la fosse nasale, traumatismes et chirurgie endonasale).

Chez l'enfant, la canalisation incomplète du conduit lacrymonasal est le principal facteur favorisant, en combinaison avec une infection néonatale (surinfection d'une dacryocystocèle ou dacryocystite d'emblée) (***fig. 6***). L'obstruction du méat inférieur est un autre facteur prédisposant.

2. Microbiologie

Dans la plupart des cas, les germes retrouvés en cas de dacryocystite reflètent la flore conjonctivale [7] :
– germes Gram positif (> 60 % des cas) : *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* (parfois résistant à la méticilline), *Streptococcus pneumoniæ* ;
– germes Gram négatif (27 % des cultures) : *Pseudomonas æruginosa*, *Hæmophilus influenzæ*, *Proteus*…

S. aureus et *P. æruginosa*, sensibles aux antibiotiques, seraient plus fréquemment retrouvés dans les DCA, tandis que *S. coagulase* négatif et *S. pneumoniæ*, souvent résistants aux antibiotiques, seraient plus fréquents dans les DCC [8].

Les dacryocystites sont principalement d'origine bactérienne mais on peut retrouver des causes virales (VZV, EBV, HSV) ou fongiques. Lorsqu'elles sont retrouvées, les infections fongiques sont

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Canaliculite :
  - les signes fonctionnels de la canaliculite sont peu spécifiques et bien souvent mal interprétés ;
  - une douleur exquise associée à l'issue de pu et/ou de concrétions lors de la pression le long du canalicule signe une canaliculite.
- Dacryocystite :
  - devant une dacryocystite, l'hospitalisation est la règle s'il existe des facteurs de gravité : enfant, hyperthermie, formes hyperalgiques ou compliquées ;
  - le traitement de la dacryocystite comprend 2 temps : une prise en charge médicale initiale contre l'infection et la chirurgie secondaire pour le traitement de l'obstruction.

associées à la présence de dacryolithes (environ 14 à 16 % des dacryocystites) : *Candida*, *Aspergillus*, *Sporothrix*…

3. Diagnostic différentiel

Chez l'adulte, il faut savoir distinguer les dacryocystites non infectieuses, liées à des complications de maladies inflammatoires (sarcoïdose, Wegener, lupus) ou tumorales (tumeurs du sac lacrymal, tumeurs de paupière étendue au sac lacrymal).

Chez l'enfant, il faut savoir éliminer d'autres diagnostics pouvant simuler une dacryocystite comme un encéphaloméningocèle, un kyste dermoïde, un hémangiome capillaire, un rhabdomyosarcome…

4. Bilan biologique et imagerie

Un bilan à visée diagnostique (prélèvement bactériologique par écouvillonnage) et à visée préthérapeutique (NFS numération formule sanguine, plaquettes, TP, TCA, ionogramme sanguin et glycémie) doit être réalisé pour évaluer le retentissement.

En imagerie, le scanner orbito-facial (***fig. 7***) est très utile pour confirmer le diagnostic clinique, évaluer les complications locorégionales, faire le bilan étiologique, écarter un diagnostic différentiel et compléter le bilan préopératoire. L'IRM peut permettre d'étayer le diagnostic étiologique en cas de doute sur une tumeur du sac lacrymal, identifier un diverticule du sac. L'échographie est rarement utilisée chez l'adulte, mais plus souvent chez l'enfant.

La dacryocystographie et dacryoscintigraphie sont très rarement utilisées en France où il leur est préféré le dacryoscanner : ces derniers examens peuvent permettre d'objectiver l'obstacle ou une lithiase, mais ne doivent être réalisés de préférence qu'à distance de l'épisode aigu, une fois l'infection maîtrisée.

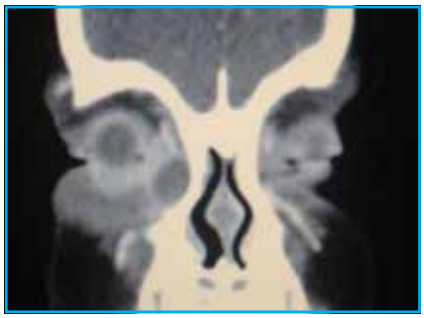


Fig. 7 : Abcès du sac lacrymal et cellulite préseptale en TDM coupe coronale.

5. Traitement

Toute dacryocystite aiguë est une urgence thérapeutique. L'hospitalisation est la règle s'il existe des facteurs de gravité (enfant, hyperthermie, formes hyperalgiques ou compliquées). Le traitement comprend 2 temps : une prise en charge initiale de l'infection (traitement médical) et le traitement secondaire de l'obstruction (chirurgie le plus souvent).

>>> Le traitement médical

Il comprend une antibiothérapie par voie orale (en absence de signe de gravité) ou par voie intraveineuse : amoxicilline + acide clavulanique ou pristinamycine si allergie. Autres antibiotiques possibles : céphalosporine de 3e génération (ceftriaxone) ou fluoroquinolone (moxifloxacine).

En cas d'abcès collecté, il est possible de l'inciser et de mettre en place un drain pendant 24 à 48 h (***fig. 8***).

Fig. 8 : Dacryocystite aiguë : incision et vidange.

Fig. 9 : Dacryocystorhinostomie par voie externe (coll. A. Ducasse).

La prise en charge de la douleur et de l'inflammation doit être adaptée en fonction de la clinique en évitant les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

>>> Le traitement chirurgical : il est indiqué pour éviter la récidive infectieuse. La dacryocystorhinostomie par voie externe (***fig. 9***) ou par voie endonasale, avec ou sans intubation selon l'habitude du chirurgien, est la technique de choix avec un taux de succès d'environ 95 % [9]. Il est recommandé d'effectuer la chirurgie une fois l'infection aiguë contrôlée médicalement, mais certains auteurs proposent de la réaliser en première intention [10].

Conclusion

Les canaliculites sont rares mais encore souvent mal identifiées. Leur diagnostic est purement clinique et le traitement, pour lequel il n'y a actuellement pas de consensus, reste difficile.

Les dacryocystites sont des pathologies fréquentes, elles nécessitent de manière assez systématique un bilan paramédical étiologique et préchirurgical. Le traitement est bien codifié.

BIBLIOGRAPHIE

1. Freedman JR, Markert MS, Cohen AJ. Primary and secondary lacrimal canaliculitis: a review of literature. *Surv Ophthalmol*, 2011;56:336-347.
2. Ali MJ, Joseph J, Gupta S *et al.* Multiviral canaliculitis: case report and review of literature. *Int Ophthalmol*, 2019;39:721-723.
3. Kaliki S, Ali MJ, Honavar SG *et al.* Primary canaliculitis: clinical features, microbiological profile, and management outcome. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2012;28:355-360.
4. Huang YY, Yu WK, Tsai CC *et al.* Clinical features, microbiological profiles and treatment outcome of lacrimal plug-related canaliculitis compared with those of primary canaliculitis. *Br J Ophthalmol*, 2016;100:1285-1289.
5. Taylor RS, Ashurst JV. Dacryocystitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [cité 25 oct 2018]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470565/
6. Shekunov J, Griepentrog GJ, Diehl NN *et al.* Prevalence and clinical characteristics of congenital dacryocystocele. *J AAPOS*, 2010;14:417-420.
7. Chung SY, Rafailov L, Turbin RE *et al.* The microbiologic profile of dacryocystitis. *Orbit*, 2018;1-7.
8. Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Maneksha V *et al.* Comparative bacteriology of acute and chronic dacryocystitis. *Eye (Lond)*, 2008;22:953-960.
9. Huang J, Malek J, Chin D *et al.* Systematic review and meta-analysis on outcomes for endoscopic versus external dacryocystorhinostomy. *Orbit*, 2014;33:81-90.
10. Li EY, Wong ES, Wong AC *et al.* Primary vs secondary endoscopic dacryocystorhinostomy for acute dacryocystitis with lacrimal sac abscess formation: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:1361-1336.

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

Revues générales

Nouveau lexique des vasculopathies polypoïdales choroïdiennes

RÉSUMÉ : La vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) est une entité néovasculaire souvent confondue avec la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou pouvant la compliquer. Qu'elle soit idiopathique ou secondaire, la prise en charge des VPC est parfois différente. Pour y voir plus clair, nous vous proposons une synthèse de cette pathologie en un lexique original de 10 points.

D. SAYAG
Retina Vision, PARIS.

M. MÉNARD
Retina Vision, PARIS.

D comme définition

La vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) est une entité néovasculaire particulière liée à un *primum novens* choroïdien. Elle se distingue par une dilatation fréquente des couches choroïdiennes (la couche de Sattler et celle de Haller) appelée *pachyvessels*, associée à des ectasies ou dilatations anévrysmales terminales appelées polypes. Des ruptures de la membrane de Bruch sont parfois retrouvées ainsi qu'un réseau néovasculaire de type 1 appelé *branching vascular network* (BVN). Ce dernier se développe entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire (EP).

Cette entité polypoïdale est responsable d'un triptyque clinique associant décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP), hémorragie ou hématome intrarétinien et nombreux exsudats [1]. La VPC peut se manifester sur l'ensemble du pôle postérieur avec des localisations variées : en rétrofovéolaire, juxtafovéolaire, péripapillaire et également en périphérie.

E comme épidémiologie

L'âge d'incidence varie entre 20 et 80 ans, avec une moyenne à 68 ans. La VPC est plus présente chez les populations asiatiques mais se bilatéralise plus souvent chez les caucasiens. La prévalence est masculine en Asie et plutôt féminine chez les caucasiens [2].

G comme ICG *gold standard*

L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) est l'examen de référence pour le diagnostic des polypes. Dès les temps précoces, les polypes apparaissent hypercyanescents et forment des lésions arrondies de taille variable, souvent dites en grappe de raisin. La majorité des polypes se traduisent par un *wash out* aux temps tardifs en devenant hypocyanescents. L'ICG permet de confirmer leur localisation monofocale ou multifocale et permettra dans certains cas une photocoagulation laser guidée.

Le BVN est bien individualisable dès les temps précoces par un lacis vasculaire connecté aux dilatations polypoïdales, formant une plaque hypercyanescente aux temps tardifs.

I comme imagerie multimodale

Si l'ICG est l'examen de référence, l'association de plusieurs examens d'imagerie est indispensable pour poser le diagnostic de la VPC. Devant une lésion arrondie rouge-orangée avec suspicion de DEP,

la présence d'hémorragies ou d'hématome et d'exsudats au fond d'œil, il faut suspecter une VPC.

Cette entité doit être recherchée par un bilan comprenant : rétinographie, angiographie à la fluorescéine (AF) et au vert d'indocyanine, OCT *spectral domain* en mode B et C-scan (***fig. 1***).

O comme OCT et OCT-A

L'OCT rétinien B-scan est incontournable pour le diagnostic et le suivi des VPC. En coupe transverse, on retrouve un DEP marqué en forme de dôme avec un contenu modérément réflectif. Ses bords sont très souvent abrupts et les polypes situés sur sa face externe.

Le BVN se caractérise par un soulèvement irrégulier mais plan de l'EP appelé *double layer sign*. On retrouve également une pachychoroïde avec des remaniements pouvant être masqués selon l'importance du DEP et/ou des hémorragies intrarétiniennes et hématome intrarétinien. La présence d'exsudats est fréquente et témoigne de l'activité de la VPC.

Actuellement, l'OCT-A sans colorant est le nouvel examen complémentaire à ne pas oublier. Il permet de détecter la présence du réseau néovasculaire avec une importante sensibilité. Néanmoins, les polypes sont rarement visibles en raison de l'irrégularité de leur flux sanguin. L'OCT-A ne remplace en aucun cas l'ICG et s'incorpore au bilan multimodal.

P comme pachychoroïdopathie

Située entre la membrane de Bruch et la sclère, la choroïde est formée de plusieurs couches vascularisées : la choriocapillaire (fine monocouche d'artérioles centrales et de veinules périphériques), la couche de Sattler (moyens vaisseaux) et la couche de Haller (gros vaisseaux).

Les pachychoroïdopathies se définissent par une dilatation des vaisseaux choroïdiens appelée *pachyvessels*, un remaniement de leur structure (perte de l'aspect en "mosaïque"), ainsi qu'une augmentation pathologique de l'épaisseur choroïdienne comprimant la choriocapillaire. Ces entités sont bien visibles sur les OCT *spectral domain* en mode EDI (*enhanced depth imaging*) ou *swept source* ainsi qu'en ICG. La VPC est une pachychoroïdopathie au même titre que la choriorétinite séreuse centrale (CRSC), l'épithéliopathie rétinienne diffuse (ERD), la néovascularisation pachychoroïdienne et les excavations choroïdiennes.

M comme monothérapie

Trois monothérapies peuvent être utilisées pour les polypes :
– la photocoagulation thermique (laser argon) ;
– la photothérapie dynamique (PDT) à la vertéporfine ;

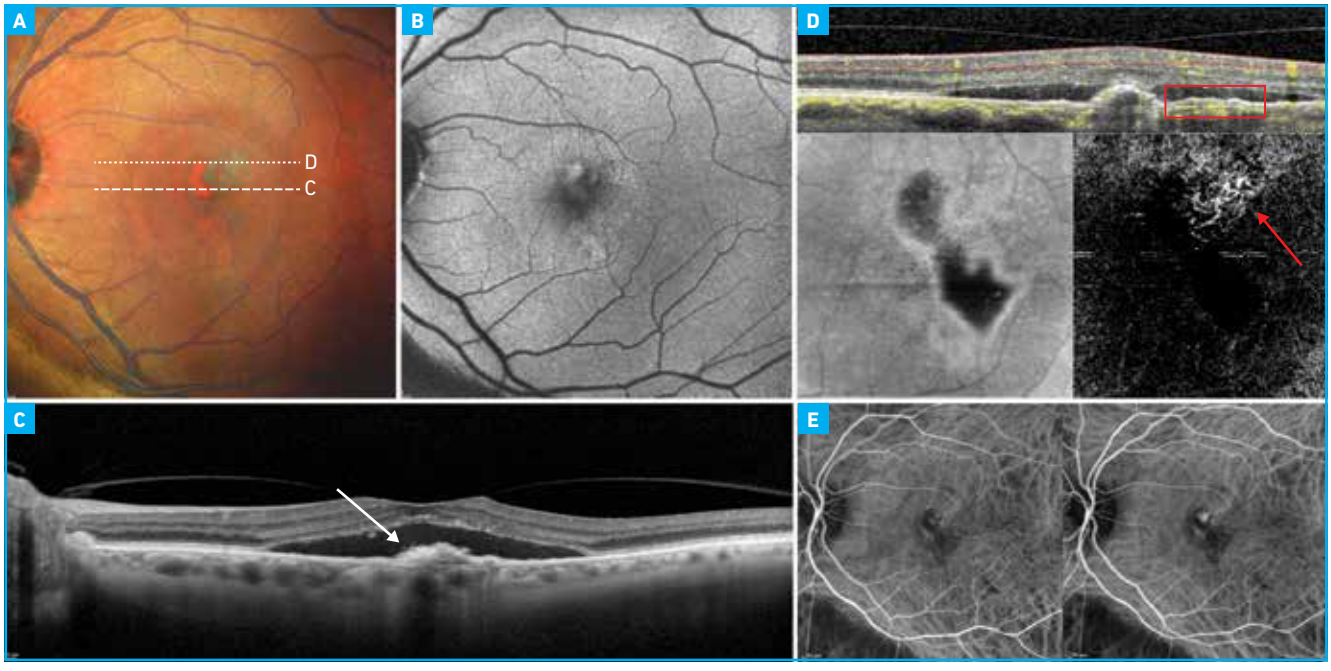


Fig. 1 : Cas clinique de VPC maculaire. **A :** rétinophoto Multicolor 30° : lésion maculaire arrondie orangée avec hyperautofluorescence supéro-maculaire (**B**). **C :** coupe maculaire en OCT B-scan : DSR hyporéflectif, DEP en forme de dôme (**flèche blanche**) au contenu hyperréflectif (polypes). Les dilatations choroïdiennes sont visibles en regard du soulèvement (perte de l'aspect "mosaïque"). **D :** OCT-angiographie, coupe en OCT C-scan : *double layer sign* avec la présence de flux entre la membrane de Bruch et l'EP (**encadré en rouge**). En face : flux du BVN visible (**flèche rouge**). **E :** ICG. Temps précoce : visualisation du BVN supéromaculaire ; temps tardif : plaque de diffusion.

Revues générales

– les injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF.

>>> Le **laser focal argon** consiste en une photocoagulation directe du ou des polypes. Il ne s'agit pas d'un traitement de première intention sauf dans les formes parapapillaires ou périphériques.

>>> La **PDT à la vertéporfine** peut être indiquée dans les cas de polypes de localisation rétro, juxta ou interpapillomaculaire. Utilisée en monothérapie, seule la forme interpapillomaculaire garde quelques indications. Elle provoque une occlusion vasculaire des polypes par pleine (50 J/cm^2) ou demi-fluence (25 J/cm^2) d'un spot recouvrant le polype et également le BVN associé, bien qu'elle n'ait pas d'efficacité démontrée sur le BVN en lui-même. Rappelons que des complications post-PDT peuvent survenir : ischémie choroïdienne, atrophie du complexe choriocapillaire-EP, hémorragie sous-rétienne ou intravitréenne.

Ces deux techniques présentent des résultats favorables la première année. Toutefois, on constate de nombreuses récidives dans le temps [3] (50 % après 1 an de traitement par laser et 64 % à 2 ans pour la PDT), avec souvent des lésions cicatricielles irréversibles.

>>> Depuis l'arrivée des **IVT d'anti-VEGF** et leur efficacité prouvée dans la DMLA exsudative, les indications de traitement par laser ont nettement diminué. Leur action permet de réduire l'exsudation mais pas forcément d'occlure les polypes. À ce jour, il n'existe pas d'études cliniques prospectives comparant ranibizumab *versus* aflibercept pour les cas de VPC. Toutefois, des études existent sur chacune des molécules : EVEREST II sur le ranibizumab et PLANET sur l'aflibercept.

En comparant leur résultat obtenu en monothérapie (***tableau I***), on retrouve un gain d'acuité visuelle significatif à un an [4, 5], qui se maintient la deuxième année (+5,1 lettres avec ranibizumab et 10,7 lettres avec aflibercept). À 2 ans, le taux de régression des polypes était de 26,7 % chez les patients traités par

		Nombre yeux naïfs inclus	Anti-VEGF et régime utilisé	Durée (année)	Gain moyen d'AV (lettres ETDRS)/an	Nombre moyen IVT/an	Taux de régression complète des polypes/an
RANIBIZUMAB	**LAPTOP (2009-2011 inclusion)** Étude prospective randomisée	93	Ranibizumab 3 IVT + PRN	2	≈ +5/≈ +5	4,5/?	NA
	EVEREST II (2013-2017 inclusion) Étude prospective randomisée	136	Ranibizumab 3 IVT + PRN	2	+5,1/+5,5	7,3/?	34,7 %/26,7 %
	DRAGON (2016 résultats) Étude prospective randomisée	139 (sous-groupe patients VPC)	Ranibizumab mensuel année 1 et PRN année 2	2	+12,7/+12,3	11,2/4,9	NA
			Ranibizumab 3 IVT + PRN	2	+9,4/+9,7	8,4/6	NA
AFLIBERCEPT	**VAULT (2013-2014 inclusion)** Étude prospective	40	Aflibercept 3 IVT + Q8	1	+9	7	66,7 %
	PLANET (2017 résultats) Étude prospective randomisée	157	Aflibercept 3 IVT + Q8 année 1 et T&E optionnel année 2	2	+10,7/+10,7	8,1/4,6	38,9 %/33,1 %
	INOUE (2013 inclusion) Étude rétrospective	25	Aflibercept 3 IVT + Q8	1	≈ +7	7	48 %
		17	Aflibercept 3 IVT + PRN	1	≈ +7	5	52,9 %
	CHO (2013-2014 inclusion) Étude rétrospective	38	Aflibercept 3 IVT + PRN	1	≈ +9,5	4,94	39,5 %
		60	Ranibizumab 3 IVT + PRN	1	≈ +8,5	5,52	21,6 %

Tableau I : Les études principales ayant étudié les anti-VEGF en monothérapie dans les VPC : ranibizumab et aflibercept.

POINTS **FORTS**

- Les DMLA réfractaires aux IVT d'anti-VEGF ou lésions exsudatives et hémorragiques du pôle postérieur doivent faire rechercher une vasculopathie polypoïdale choroïdienne à l'aide d'un bilan d'imagerie multimodale, dont l'ICG et l'OCT restent les incontournables pour le diagnostic et le suivi.
- L'OCT-A ne peut remplacer l'angiographie ICG à l'heure actuelle (résolution insuffisante pour détecter le flux au sein du polype), mais restera utile pour la détection du *branching vascular network*.
- Traitement de première intention : anti-VEGF (sauf quelques cas de laser pour des polypes situés en péripapillaire ou périphérie).
- Traitement de deuxième intention : bithérapie (anti-VEGF + PDT semifluence) en cas de formes réfractaires.

monothérapie ranibizumab et 33,1 % chez les patients traités par monothérapie aflibercept. À cela s'ajoute que dans 82,1 % des cas, il n'y n'avait pas de lésion polypoïdale active en OCT et/ou ICG à 2 ans de traitement par monothérapie aflibercept.

Dans une étude rétrospective comparant directement ranibizumab *versus* aflibercept en monothérapie, la différence sur le taux de régression des polypes était statistiquement significative en faveur de l'aflibercept [6]. Ainsi, cette molécule semblerait plus indiquée dans le traitement des VPC du pôle postérieur avec une phase d'induction (IVT mensuelle × 3) et un retraitement toutes les 8 semaines la première année, avec possibilité de passer en régime *treat & extend* tout en maintenant l'efficacité fonctionnelle et anatomique.

B comme bithérapie

Avec des actions complémentaires et synergiques, à savoir angio-occlusive pour la PDT et antiangiogénique, antiperméabilité, angio-occlusion pour les anti-VEGF, le traitement combiné semblerait le plus indiqué pour les VPC juxta ou rétrofovéolaires. C'est ce que rapporte l'étude EVEREST II qui a comparé monothérapie (3 IVT mensuelles puis PRN) *versus* bithérapie (traitement IVT combiné à la PDT). Après un an, les résultats sont meilleurs chez les patients traités en bithérapie (gain d'acuité visuelle et taux de régression des polypes supérieurs, avec une diminution du nombre d'IVT) [7, 8].

En revanche, l'étude PLANET ne permettait pas de comparer l'aflibercept seul à la bithérapie avec PDT car celle-ci n'était administrée qu'en cas d'atteinte de critères prédéfinis permettant un traitement de secours par PDT. Néanmoins, on note que, dans cette étude, 83 % des patients n'ont pas eu besoin de traitement de secours par PDT, soulignant ainsi l'efficacité de l'aflibercept en monothérapie dans les VPC [9].

Ainsi, on retiendra que la combinaison PDT + IVT d'anti-VEGF est préconisée pour les polypes extrafovéolaires (4 000-6 000 µm de la macula) faciles d'accès (bonne visibilité du FO et localisés loin du nerf optique) ayant un retentissement sur la fovéa. Elle n'est pas envisageable pour les lésions multiples, de grandes tailles, proches du nerf optique ou présentant d'importantes hémorragies rétiniennes. La PDT sera préférée au laser focal argon s'il existe un BVN (effet occlusif sur le BVN non prouvé mais les études donnent de meilleurs résultats en PDT qu'en laser focal argon, avec moins de risque de récidive par un nouveau polype issu du BVN).

En pratique, la PDT doit être réalisée en premier, suivie d'une IVT d'anti-VEGF le jour même ou dans les 24-48 h après le laser. Ce schéma garantit une meilleure efficacité sur la régression des polypes. À 6 mois, le gain d'acuité visuelle sera le même qu'en monothérapie, c'est sur le long cours que l'on observe de meilleur résultat. Après la 1re année et au cours de la 2e, l'acuité est significativement meilleure avec une diminution du risque d'hémorragie.

A comme arbre décisionnel

La décision de thérapeutique se fera selon le bilan d'imagerie (***fig. 2***) et en fonction de la localisation des VPC (***fig. 3***).

S comme synthèse

La vasculopathie polypoïdale, entité frontière de la DMLA, est de plus en plus fréquemment diagnostiquée et documentée grâce aux progrès des technologies de l'imagerie, en particulier multimodale, intégrant désormais l'OCT-angio. L'étendue de la pharmacopée, associant plusieurs anti-VEGF disponibles, la photothérapie dynamique à la vertéporfine et la photocoagulation thermique classique, permet une prise en charge qui s'est mieux architecturée depuis quelques temps.

Des recommandations sont en cours de publication. Cet article permet d'en faire une synthèse et d'insister sur le nouvel arbre décisionnel thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF *et al.* Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 1990;10:1-8.

Revues générales

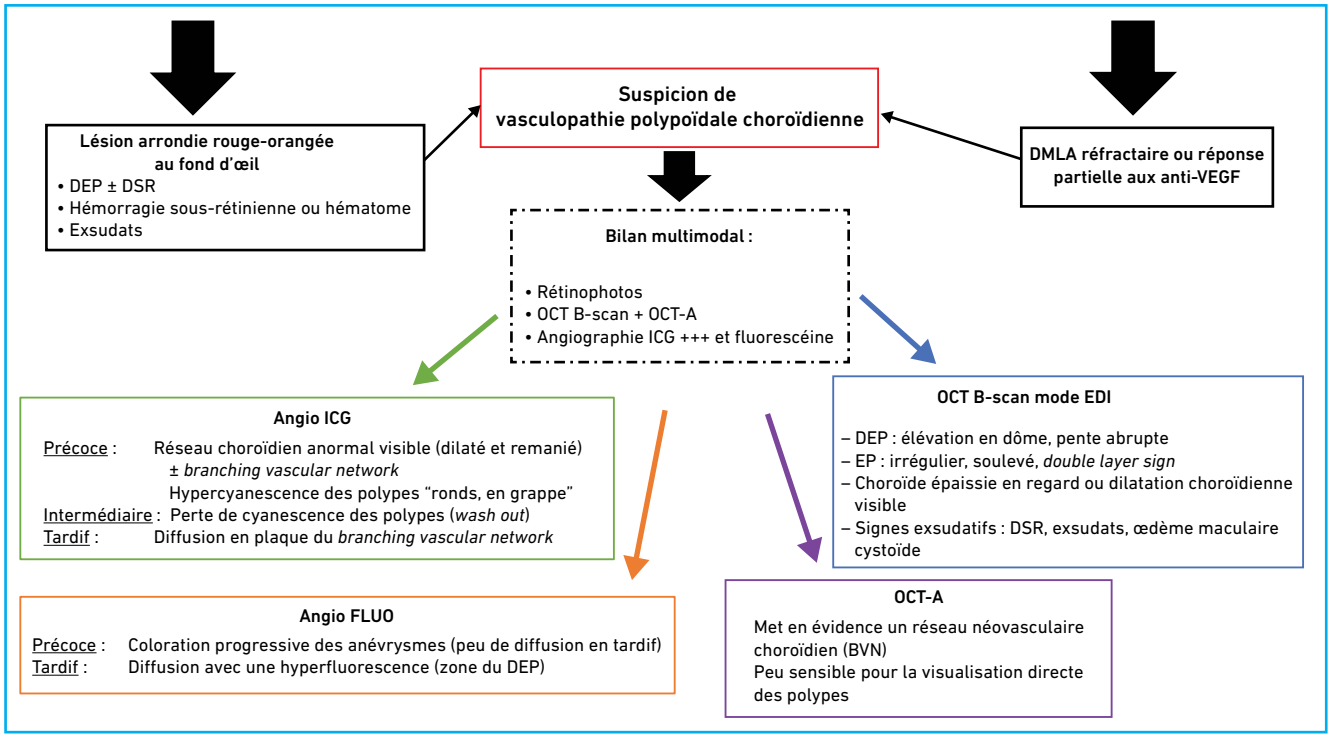


Fig 2 : Bilan d'imagerie multimodale des VPC.

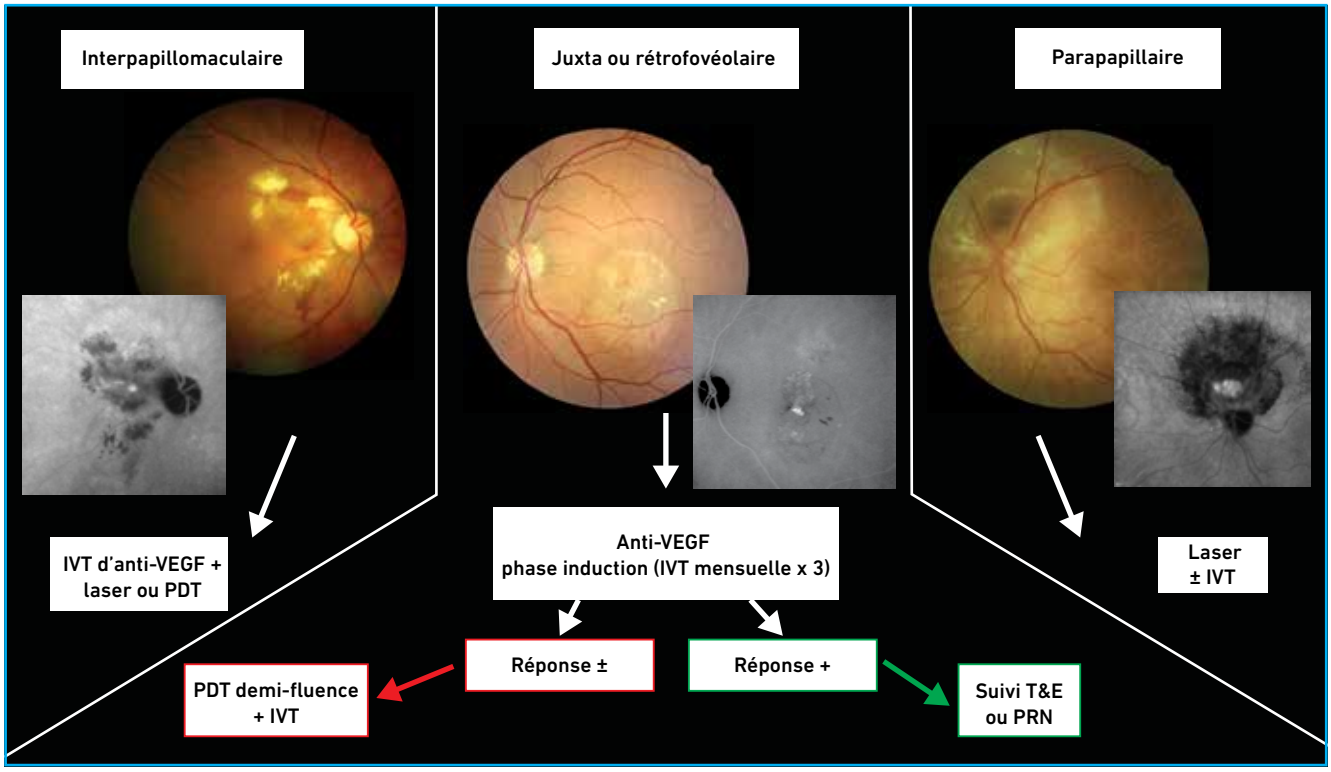


Fig. 3 : Arbre décisionnel thérapeutique des VPC selon leur localisation.

2. Imamura Y, Engelbert M, Iida T *et al*. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol*, 2010;55: 501-515.
3. Wong CW, Cheung CM, Mathur R *et al*. Three-year results of polypoidal choroidal vasculopathy treated with photodynamic therapy: retrospective study and systematic review. *Retina*, 2015;35: 1577-1593.
4. Kang HM, Koh HJ. Long-term visual outcome and prognostic factors after intravitreal ranibizumab injections for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2013;156:652-660.
5. Arakawa A, Inoue M, Sato S *et al*. Efficacy of intravitreal aflibercept injections for Japanese patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Clin Ophthalmol*, 2017;11:797-802.
6. Cho HJ, Kim KM, Kim HS *et al*. Intravitreal aflibercept and ranibizumab injections for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophtalmol*, 2016;165:1-6.
7. Koh A, Lai TYY, Takahashi K *et al*. EVEREST II study group. Efficacy and safety of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:1206-1213.
8. Takahashi K, Ohji M, Terasaki H *et al*. Efficacy and safety of ranibizumab monotherapy *versus* ranibizumab in combination with verteporfin photodynamic therapy in patients with polypoidal choroidal vasculopathy: 12-month outcomes in the Japanese cohort of EVEREST II study. *Clin Ophthalmol*, 2018;12: 1789-1799.
9. Lee WK, Iida T, Ogura Y *et al*. PLANET Investigators. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in the PLANET Study: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:786-793.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Cheung CM, Bhargava M, Xiang L *et al*. Six-month visual prognosis in eyes with submacular hemorrhage secondary to age related macular degeneration or polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophtalmol*, 2013;251:19-25.
- Oishi A, Kojima H, Mandai M *et al*. Comparison of the effect of ranibizumab and verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy: 12-month LAPTOP study results. *Am J Ophthalmol*, 2013;156: 644-651.
- Oishi A, Miyamoto N, Mandai M *et al*. LAPTOP study: a 24-month trial of verteporfin *versus* ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology*, 2014;121:1151-1152.
- Tan C. Evaluation of indocyanine green angiographic features in symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy over 24 months: results from the EVEREST II study. Congrès EURETINA 2018, Vienne.
- Li X, Chang L, Weisberger A *et al*. Ranibizumab 0.5 mg in Chinese patients with polypoidal choroidal vasculopathy: results of the 2-year DRAGON study. Congrès APVRS 2016.
- Lee JE, Shin JP, Kim HW *et al*. Efficacy of fixed-dosing aflibercept for treating polypoidal choroidal vasculopathy: 1-year results of the VAULT study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017;255:493-502.
- Mitchell P. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept in polypoidal choroidal vasculopathy: PLANET 2-year results. Congrès EURETINA 2018, Vienne.
- Inoue M, Yamane S, Taoka R *et al*. Aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy: as needed *versus* fixed interval dosing. *Retina*, 2016;36:1527-1534.

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

Revues générales

Répétabilité intra-examinateurs et reproductibilité inter-examinateurs d'une réfraction subjective

RÉSUMÉ : La répétabilité d'une réfraction subjective est limitée par divers facteurs tels que la méthode de mesure, le pas de mesure, les caractéristiques du sujet ainsi que celles de l'examinateur. La reproductibilité est limitée par les mêmes facteurs que ceux de la répétabilité ainsi que par la variabilité inter-opérateurs. Répétabilité et reproductibilité sont régulièrement discutées afin de savoir, en cas de discordance, quelle est la valeur maximale de différence autorisée entre deux méthodes de réfraction, deux réfractions effectuées par la même personne à des heures différentes, ou encore deux réfractions effectuées par deux examinateurs différents.

Cette revue a pour but de reprendre et d'analyser les différents articles sur le sujet afin d'examiner la plage de dispersion autorisée concernant la mesure finale de réfraction subjective, les méthodes d'analyses ainsi que les paramètres pouvant être à l'origine de cette variabilité. Ces données revêtent une importance particulière pour la prescription d'une correction optique en lunettes, lentilles ou chirurgie réfractive, et pour juger de la stabilité de la réfraction subjective.

K. WOOG, L. PICHEREAU, V. PÉAN, D. GATINEL
Fondation Ophtalmologique
A. de Rothschild, CEROC, PARIS.

En ophtalmologie, la réfraction vise à déterminer la puissance du verre de lunettes permettant au sujet de bien voir, en vision monoculaire comme en vision binoculaire. La procédure de réfraction procède d'une démarche algorithmique qui aboutit à la détermination d'une correction sphéro-cylindrique (sphère – cylindre × axe). Cette correction peut néanmoins varier d'un examen à l'autre, pour de multiples raisons physiologiques et/ou liées **aux conditions de l'examen**.

Pour un sujet donné, une valeur de réfraction de référence (ou intrinsèque) pourrait être obtenue en moyennant une "infinité" de mesures sur ce même sujet. Une première étape consiste à déterminer l'intervalle au sein duquel une mesure pour ce même sujet, par un examinateur donné, correspond à une variation de réfraction cliniquement non significative. Il convient ensuite de définir quel peut être cet intervalle si on compare, non pas une, mais deux mesures par le même examinateur à des moments différents ou par deux examinateurs différents sur ce même sujet. Cet article consiste en une revue de la littérature consacrée à cette question.

Afin de comparer les différents résultats, certains auteurs ont conservé l'expression classique de la réfraction "sphère (S) – cylindre (C) × axe (A)" alors que d'autres ont converti ces données en vecteurs de puissance, selon la méthode décrite par Thibos *et al.* [1]. Ces vecteurs de puissances permettent d'obtenir des paramètres indépendants nommé M (pour la sphère équivalente [SE]), J0 et J45 pour les composantes cylindriques.

Dans ce contexte de détermination des erreurs de réfraction, le terme "répétabilité" est utilisé lorsque plusieurs mesures de réfraction sont obtenues par un seul praticien, sur le même sujet et dans les mêmes conditions.

La "reproductibilité", quant à elle, est bien un terme utilisé lorsque plusieurs mesures d'une réfraction subjective ont été obtenues sur un même sujet par différents praticiens.

Facteurs pouvant être à l'origine des variations des résultats de la réfraction subjective

Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine des fluctuations de la réfraction subjective. Il s'agit notamment de caractéristiques liées à l'examinateur et au sujet, et on retrouve principalement [2] :

>>> Les fluctuations de la qualité optique de l'image rétinienne (film lacrymal instable ou corps flottants), qui peuvent gêner considérablement le sujet et conduire à des évaluations/réponses incorrectes de sa part.

>>> Le pas de mesure peut également influer sur les résultats d'un examen de réfraction subjective. En effet, ce pas (verre ou lentille de mesure) est communément de ± 0,25 D, même s'il peut être de 0,12 D voire moindre sur certains appareils. Quand l'acuité visuelle est inférieure à la moyenne, des intervalles plus espacés sont utilisés du fait d'une moins bonne sensibilité, ce qui conduit naturellement à un niveau d'incertitude de mesure plus élevé.

>>> La méthode de questionnement de l'examinateur, les réponses du sujet et la façon dont les réponses sont interprétées par l'examinateur : selon Borish et Benjamin [3], la capacité à discerner les différences dioptriques varie de 0,12 D à 1,0 D en fonction des personnes. La tolérance à la défocalisation augmente lorsque l'acuité visuelle (AV) diminue [4-5]. Par conséquent, il est également probable que l'exactitude de la réfraction diminue dans certaines conditions.

>>> Les fluctuations physiologiques d'accommodation auxquelles la réfraction est soumise : selon la distance de l'objet, l'accommodation fluctue avec une fréquence de 1-5 Hz et une amplitude d'environ ± 0,1 à ± 0,25 D autour de l'accommodation optimale [6-8]. Le temps laissé au sujet pour identifier les lettres permet de limiter cette influence. Cependant, pour un même individu, la réfraction subjective finale peut varier de 0,25 D en moyenne, sur la sphère comme sur le cylindre, entre deux mesures réalisées dans les mêmes conditions à la suite l'une de l'autre. Par ailleurs, les spasmes accommodatifs peuvent entraîner de réelles différences dans les résultats, et en particulier chez les jeunes hypermétropes si la réfraction est mesurée sans cycloplégie.

>>> La taille de la pupille peut entraîner des variations de la mesure de la réfraction en conditionnant la profondeur de champ de l'œil (*i.e.* plus la pupille est petite, plus la profondeur de champ est grande et plus il est difficile de distinguer entre deux impressions visuelles similaires). La réduction du diamètre pupillaire augmente la diffraction de la lumière, ce qui mène aussi à une imprécision. Ces deux effets n'entraînent probablement pas de variabilité significative de la répétabilité/reproductibilité de la réfraction, car la pupille d'un sujet est toujours approximativement de même taille si la réfraction est répétée dans des conditions de lumière comparables. Cependant, cette répétabilité/reproductibilité de l'examen de la réfraction peut varier d'un sujet à l'autre en raison des tailles différentes de pupilles.

>>> Enfin, de nombreuses pathologies, comme le diabète, ou certaines substances médicamenteuses peuvent participer aux fluctuations des résultats d'une réfraction subjective.

Répétabilité intra-examinateurs

Plusieurs auteurs ont étudié la répétabilité intra-examinateurs. Le ***tableau I*** récapitule les différents résultats rapportés dans la littérature. Le critère statistique qui doit être utilisé pour quantifier cette répétabilité intra-sujet/intra-examinateur est la limite de répétabilité, mais certaines études ont un nombre de sujets trop faible pour pouvoir conclure de façon certaine et/ou n'utilisent pas ce critère (voir plus loin).

La majorité des auteurs s'accordent sur une variation non significative de la réfraction subjective finale de ± 0,50 D dans 95 % des cas. Ces résultats sont aussi en accord avec Kratz *et al.* [14], Jennings *et al.* [15] et Freeman *et al.* [9] mais ils sont, en revanche, inférieurs à la valeur proposée par Zadnik *et al.* [10] qui est de ± 0,63 D et qui possède le plus grand nombre de sujets avec un large panel d'amétropies.

Reproductibilité inter-examinateurs

Plusieurs auteurs ont étudié la reproductibilité inter-examinateurs. Le ***tableau II*** récapitule les différents résultats rapportés dans la littérature. Le paramètre statistique de référence pour évaluer la reproductibilité est également dénommé limite de concordance, plus généralement désigné par l'acronyme LoA pour *Limits of Agreement* [23], et va dépendre de l'écart type de la moyenne des variances intra-sujets/inter-examinateurs. C'est à partir de la valeur de ce paramètre que sera appréciée la concordance entre deux examinateurs différents. En dehors de certaines études, et de même que pour les études de répétabilité, il est important de noter que le nombre de sujets est parfois faible pour pouvoir conclure de façon certaine.

Alors qu'un praticien peut être en mesure d'effectuer une réfraction avec une précision de ± 0,25 D (pas de mesure habituel), les réfractions effectuées par différents spécialistes sur des sujets appariés par âge et amétropie peuvent différer au regard de la limite de reproductibilité de 0,75 D ou plus (notamment sur la SE) [16, 24].

Revues générales

Auteurs	Examinateurs	Nombre de réf sur 1 même sujet	Nombre de sujets ou œils dans l'étude	Amétropies	Tranche d'âge	Conclusions des auteurs
Freemann et Hodd, 1955 [9]	1	5	17	Emmétrope à hypermétrope	19-38 ans	Moyenne des différences en valeur absolue : 0,13 D (S) 0,080 (C) 4° (axe)
Zadnik *et al.*, 1992 [10]	2	2	40	–10 D à +2 D Cyl de 0 à –1,50 D	20-43 ans	Sans cycloplégique 95 % LoA : ± 0,63 D Remarque : Il semble y avoir une certaine confusion entre répétabilité et reproductibilité
Rosenfield et Chiu, 1995 [11]	1	5	12	Moyenne –1,79 de sph et –0,45 de cyl	23-60 ans	95 % LoA (attention : ici est donnée la moyenne des SD et non des variances, les valeurs présentées sont donc plus faibles que celles réellement obtenues) : ± 0,30 D pour SE ± 0,27 D pour S ± 0,16 D pour C ± 17,1° pour A
Smith *et al.*, 2006 [12]						95 % LoA : 0,6 D
Goss et Grosvenor, 1996 [13]						Revue littéraire Concluent sur : 80 % LoA à 0,25 D près 95 % LoA à 0,50 D près (S, SE, C)

Tableau I : Résultats des études sur la répétabilité intra-examinateurs dans la littérature. LoA : *Limits of Agreement* ; SD : écart-type ; SE : sphère équivalente ; C : cylindre ; A : axe.

Par ailleurs, il a été rapporté que répétabilité et reproductibilité de la réfraction dépendent de l'acuité visuelle (AV) des sujets. Plus l'AV diminue, plus la valeur seuil augmente (réduction de la reproductibilité) [18].

Il est intéressant de noter que plus le panel d'amétropes est large et/ou plus le nombre de sujets inclus dans l'étude est grand, plus la LoA obtenue est grande.

Discussion

En étudiant l'ensemble des résultats des études de répétabilité, on peut déduire que la LoA se situe autour de 0,50 D (SE entre ± 0,30 D à ± 0,63 D). La différence entre une mesure sur un sujet par un examinateur et la vraie valeur intrinsèque mesurée est attendue être inférieure à la LoA dans 95 % des observations. De cette valeur de LoA, on peut calculer la limite de répétabilité. Celle-ci est égale à $\sqrt{2} \times 0{,}5$, soit 0,71 D. Cette valeur correspond à la limite de répétabilité obtenue en calculant la différence entre deux mesures consécutives sur le même sujet par le même examinateur (voir définitions et démonstration en ***annexe***). La différence entre **2 mesures** sur un sujet par le même examinateur est attendue être inférieure à cette valeur pour 95 % des paires d'observations.

Cependant, comme évoqué pour la plupart des études citées, le nombre de sujets inclus reste assez faible et ces dernières ne précisent pas l'intervalle de confiance des bornes, qui devrait être défini lorsque l'on applique la méthode de Bland-Altman [23] pour calculer la LoA.

Si l'on regarde les études qui ont étudié la reproductibilité des mesures, les valeurs rapportées sont assez similaires. Cependant, pour celles qui ont inclus un large panel de sujets (Zadnik *et al.* sur 40 sujets [10], Bullimore sur 86 sujets [22]), ou d'examinateurs (40 examinateurs pour un sujet : MacKenzie [16]), les limites de concordance (LoA) à 95 % sont supérieures aux autres et se rapprochent d'une valeur limite de répétabilité/reproductibilité de 0,75 D.

Auteurs	Examinateurs	Nombre de réf sur 1 même sujet	Nombre de sujets ou œils dans l'étude	Amétropies	Tranche d'âge	Conclusions des auteurs
MacKenzie, 2008 [16]	40	40	1	Petite myopie	29	95 % LoA (sur les SD : reproductibilité) : ± 0,549 D (SE), ± 0,47 D (C) Limite de reproductibilité – "× 1,96 × SD intra-sujet/inter-examinateur (ici 0,549 D)" : ± 0,78 D (SE)
Pesudovs *et al.*, 2007 [17]	4	4	16			95 % LoA : ± 0,484 D (SE) 0,345 D (composante cyl) 0,611 D : vecteur total Remarque : pas de détail du calcul
Grein *et al.*, 2014 [2]	6	2	20	SE entre –6,19 et +1,98 D Cyl entre 0,08 et 4,32 D	28-72 ans	95 % LoA : ± 0,2 D à ± 0,65 D pour la SE et cylindre
Goss et Grosvenor, 1996 [13]						Revue littéraire : 80 % LoA à 0,25 D près, 95 % LoA à 0,50 D près (S, SE, C)
Leinonen *et al.*, 2006 [18]	8	2 (la réf de la 2e visite est faite par la même personne)	22 sujets sains (T = 99, incluant cataracte et pseudophaque)	–6,1 D à +3,8 D	26-89 ans	• 95 % LoA (sur l'ensemble des sujets) : ± 0,74 D (SE), ± 0,34 D (C) • 95 % LoA (AV entre 0,3 et 0,45) : ± 1,14 D (SE) • 95 % LoA (AV ≥ 0,7) : ± 0,51 D (SE) Remarque : confusion entre répétabilité et reproductibilité
Sloane *et al.*, 1954 [19]	3	3	21	Myopes et faibles ou pas d'astigmatisme	14-18 ans	• Différence < 0,25 D : dans 73 % (SE), dans 79 % (S), dans 81 % (C) • Différence < 0,50 D : dans 97 % (SE), dans 90 % (S), dans 99 % (C)
French et Jennings, 1974 [20]	12	12	12		Étudiants	• Différence < 0,25 D : dans 68 % (S), dans 85 % (C) Répéta meilleure lorsque réf comprise entre –2,00 et +0,50
Perrigin *et al.*, 1982 [21]	3	3	32		Étudiants	• Accord minimal sur les 3 examinateurs (pris 2 à 2) < 0,25 D : dans 78 % (ES), dans 88 % (S), dans 92 % (C) • Accord minimal sur les 3 examinateurs (pris 2 à 2) < 0,50 D : dans 95 % (ES), dans 98 % (S), dans 98 % (C) • Axe (accord minimal pris 2 à 2) : 65 % dans les 5°, 87 % dans les 10°
Bullimore, 1998 [22]	2	2	86	SE entre –7,50 à +2,50 D Cyl max : 4,00 D	11-60 ans	• SE : biais entre les 2 cliniciens (–0,12 D) 95 % LoA : –0,90 à +0,65 D • Cyl : pas de biais 95 % LoA : –0,37 D à +0,39 D

Tableau II : Résultats des études sur la reproductibilité inter-examinateurs dans la littérature. LoA : *Limits of Agreement* ; SD : écart-type ; SE : sphère équivalente ; C : cylindre ; A : axe.

Revues générales

ANNEXE

La variance, l'écart-type intra-sujet, la limite de concordance (LoA) et les limites de répétabilité/reproductibilité sont tous des estimations. Ces facteurs permettent d'estimer la variabilité de mesures répétées sur le même sujet, la limite de la différence entre deux mesures sur le même sujet et la limite de la différence entre les mesures effectuées par deux méthodes différentes/deux examinateurs sur le même sujet. Ils sont exprimés dans les mêmes unités que les observations. Lorsque l'on mesure ou détermine une "vraie" grandeur (intrinsèque) M0 sur un sujet donné, des mesures répétées sur un même sujet vont varier autour de M0.

L'écart-type des mesures répétées sur un même sujet permet de mesurer l'effet d'erreur de mesure (on suppose que cet écart-type est le même pour tous les sujets – il est donc important pour une même étude de prendre un groupe de sujets "semblables"). Cet écart-type de mesures répétées est appelé écart-type intra-sujet. Si on prend un seul examinateur (répétabilité), on pourrait l'appeler écart-type intra-sujet/**intra-**examinateur, tandis que si on devait prendre et comparer les mesures par plusieurs examinateurs (reproductibilité), on pourrait l'appeler écart-type intra-sujet/**inter-**examinateur. Pour l'estimer, il faut plusieurs sujets avec au moins 2 mesures par sujets.

Par ailleurs, rappelons que :

>>> L'estimation de la variance est la somme des carrés des écarts par rapport à la moyenne/(nombre de mesures –1) :

$$V = \frac{n_1 (x_1 - \bar{x})^2 + n_2 (x_2 - \bar{x})^2 + \ldots + n_p (x_p - \bar{x})^2}{N - 1}$$

Cette formule intègre des carrés dans le but d'éviter que les écarts (x_n) par rapport à la moyenne $\bar{x}$ ne s'annulent car ils peuvent être positifs ou négatifs.

>>> L'estimation de l'écart-type est la racine carrée de l'estimation de la variance : $\sigma = \sqrt{V}$

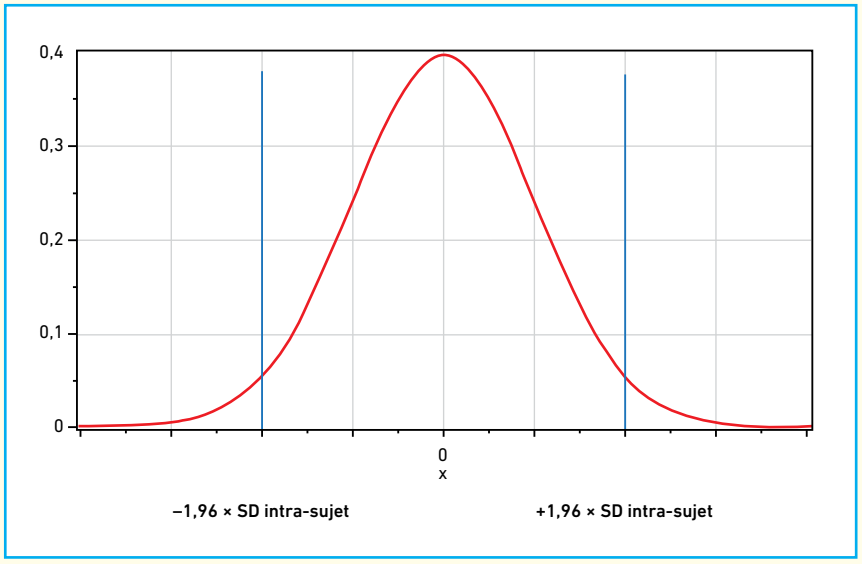


Fig. 1.

La différence entre 1 mesure sur 1 sujet et sa "vraie" mesure M0 pour un même examinateur est attendue être inférieure (en valeur absolue) à ± 1,96 × écart-type intra-sujet. **Cet intervalle est également appelé LoA (Limits of Agreement)** (***fig. 1***).

La différence entre 2 mesures M1 et M2 (faites par le même examinateur) sur 1 sujet est attendue être inférieure (en valeur absolue) à √(2) × 1,96 × écart-type intra-sujet/intra-examinateur. **C'est ce qu'on appelle la limite de répétabilité**.

Car :
Variance (M1 – M2) = Variance (M1) + Variance (M2)
Or :
Variance (M1) = variance intra-sujet et Variance (M2) = variance intra-sujet
Donc :
Variance (M1 – M2) = 2 × variance intra-sujet
Or :
Écart-type = √(variance)
Donc :
Écart-type (M1 – M2) = √(2 × variance intra-sujet) = √2 × √(variance intra-sujet) = √2 × écart-type intra-sujet

On peut, en utilisant le même principe, **calculer la limite de reproductibilité**. Supposons que 10 sujets soient examinés par 10 examinateurs. On peut calculer la variance des mesures des 10 examinateurs sur le sujet 1, la variance des mesures des 10 examinateurs sur le sujet 2, etc. Une fois les variances obtenues, on calcule la moyenne de celles-ci. La racine carrée de la variance fournit l'écart-type (SD pour Standard Deviation). La LoA sera de 1,96 × SD et la limite de reproductibilité sera de (√2 × 1,96 × SD intra-sujet/inter-examinateur).

Ainsi, entre la limite de répétabilité et celle de reproductibilité, ce sera l'écart-type mesuré qui potentiellement pourra amener à obtenir des résultats différents.

POINTS **FORTS**

- La correction optique peut varier d'un examen à l'autre pour de multiples raisons physiologiques et/ou liées aux conditions de l'examen.
- Un grand nombre d'études montrent que, dans 95 % des cas, la réfraction subjective variait de ± 0,50 D sur la sphère équivalente, la sphère et la puissance cylindrique lors de mesures intra-examinateurs (mesures répétées par le même examinateur).
- Il est cependant intéressant de noter que si le nombre de sujets inclus dans l'étude est grand et donc proche des critères attendus par la méthode statistique qui permet d'apprécier l'écart observé entre les deux valeurs obtenues pour une même mesure, alors la limite de répétabilité/reproductibilité est supérieure ou égale à 0,71 D, et plus particulièrement lors de mesures inter-examinateurs.
- La méthode de réfraction idéale combine à la fois la capacité du praticien à enchaîner des réfractions répétables tout en étant reproductible vis-à-vis de ses confrères.

Il est intéressant de remarquer que la limite de reproductibilité trouvée dans ces études est légèrement plus importante que celle obtenue dans les études de répétabilité. Il sera plus probable de trouver une plus grande variabilité de mesure entre deux examinateurs plutôt que pour un même examinateur qui répète plusieurs fois la mesure. Cependant, cette différence reste assez faible, ce qui permet de poser la question de l'importance du poids de la variabilité de la réfraction du sujet, selon les facteurs évoqués en première partie, au sein des résultats obtenus pour chacune des catégories d'études (répétabilité et reproductibilité).

Conclusion

Les résultats de ces études, parfois confus en matière de distinction entre répétabilité et reproductibilité, viennent conforter néanmoins la conclusion de Bannon [25] selon laquelle la mesure de la réfraction subjective conventionnelle pour un examinateur donné serait fiable dans un intervalle compris entre 0,25 et 0,50 D de part et d'autre de la composante étudiée. Si on reprend la revue de Goss et Grosvenor [13], dans 80 % des cas, la réfraction subjective varierait de ± 0,25 D et, dans 95 % des cas, de ± 0,50 D. Ainsi, la réfraction mesurée sur un sujet donné par un examinateur (répétabilité) est attendue être inférieure à 0,50 D de la valeur de réfraction intrinsèque du sujet. En revanche, il est important de noter que, si l'on compare deux mesures entre elles par un même examinateur sur ce sujet donné, il faut alors considérer la limite de répétabilité qui est de 0,71 D pour une LoA de 0,50 D ([$\sqrt{2} \times 0{,}50$] = 0,71 D).

De plus, d'un point de vue statistique, les études les plus précises, aussi bien sur le protocole que sur le nombre de sujets, semblent montrer une limite de répétabilité et de reproductibilité supérieure à 0,71 D. On peut alors se poser la question de la différence clinique supposée acceptable dans le cadre de la répétabilité comme de la reproductibilité, ainsi que de la pertinence d'une nouvelle étude qui analyserait ces deux paramètres, selon un protocole strict et rigoureux, incluant un nombre de sujets calculé de façon précise en amont afin de répondre aux exigences de la méthode statistique de Bland-Altman [23].

Les données de fiabilité sur l'axe du cylindre sont un peu plus difficiles à interpréter car la fiabilité s'améliorerait à mesure que la puissance du cylindre augmente. Ainsi, l'intervalle de confiance pour l'axe du cylindre dépendrait de la puissance du cylindre [13].

La méthode de réfraction idéale est donc une méthode combinant une très bonne fiabilité (répétabilité) ainsi qu'une excellente validité (reproductibilité). En d'autres termes, la méthode de réfraction idéale combine à la fois la capacité du praticien à enchaîner des réfractions répétables tout en étant reproductible vis-à-vis de ses confrères experts. Une méthode répétable mais d'une reproductibilité limitée ne sera pas pertinente pour la prescription d'une correction optique (lunettes, lentilles ou chirurgie réfractive), elle restera cependant utile pour juger de la stabilité de la réfraction subjective et donc identifier des variations d'amétropie.

Afin donc de juger de la validité de la prescription d'un sujet, il est essentiel de vérifier que la méthode de réfraction subjective utilisée est répétable et reproductible.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thibos LN, Wheeler W, Horner D. Power vectors: an application of fourier analysis to the description and statistical analysis of refractive error. *Optom Vis Sci*, 1997;74:367-375.
2. Grein, HJ, Schmidt O, Ritsche A. Reproducibility of subjective refraction measurement. *Ophthalmologe*, 2014;111:1057-1064.
3. Borish IM, Benjamin WJ. Monocular and binocular subjective refraction. In: Benjamin NJ (ed). *Borish's clinical refraction*. WB Saunders, 1998:629-630.

Revues générales

4. Legge GE, Mullen KT, Woo GC *et al*. Tolerance to visual defocus. *J Opt Soc Am*, 1987;4:851-863.
5. Leinonen J, Laakkonen E, Laatikainen L. Random measurement error in visual acuity measurement in clinical settings. *Acta Ophthalmol Scand*, 2005;83:328-332.
6. Campbell FW, Robson JG, Westheimer G. Fluctuations of accommodation under steady viewing conditions. *J Physiol*, 1959;145:579-594.
7. Denieul P. Effects of stimulus vergence on mean accommodation response, microfluctuations of accommodation and the optical quality of the human eye. *Vision Res*, 1982;22:561-569.
8. Gray LS, Winn B, Gilmartin B. Accommodative microfluctuations and pupil diameter. *Vision Res*, 1993;33:2083-2090.
9. Freeman H, Hodd FAB. Comparative analysis of retinoscopic and subjective refraction. *Br J Physiol Opt*, 1955;12:8-36.
10. Zadnik K, Mutti DO, Adams AJ. The repeatability of measurement of the ocular components. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992;33:2325-2333.
11. Rosenfeld M, Chiu NN. Repeatability of subjective and objective refraction. *Optom Vis Sci*, 1995;72:577-579.
12. Smith G. Refraction and visual acuity measurements: what are their measurement uncertainties? *Clin Exp Optom*, 2006;89:66-72.
13. Goss DA, Grosvenor T. Reliability of refraction: a literature review. *J Am Optom Assoc*, 1996;67:619-630.
14. Kratz LD, Flom MC. The Humphrey Vision Analyzer: reliability and validity of refractive-error measures. *Am J Optom Physiol Opt*, 1977;54:653-659.
15. Jennings JAM, Charman WN. A comparison of errors in some methods of subjective refraction. *Ophthalm Opt*, 1973;13:8-11.
16. MacKenzie GE. Reproducibility of sphero-cylindrical prescriptions. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2008;28:143-150.
17. Pesudovs K, Parker KE, Cheng H *et al*. The precision of wavefront refraction compared to subjective refraction and autorefraction. *Optom Vis Sci*, 2007;84:387-392.
18. Leinonen J, Laakkonen E, Laatikainen L. Repeatability (test-retest variability) of refractive error measurement in clinical settings. *Acta Ophthalmol Scand*, 2006;84:532-536.
19. Sloane AE, Ounphy EB, Emmons WV *et al*. A comparison of refraction results on the same individuals. *Am J Ophthalmol*, 1954;37:696-699.
20. French CN, Jennings JAM. Errors in subjective refraction – an exploratory study. *Ophthalmic Optician*, 1974;14:797-798.805-806.
21. Perrigin J, Perrigin O, Grosvenor T. A comparison of clinical refractive data obtained by three examiners. *Am J Optom Physiol Opt*, 1982;59:515-519.
22. Bullimore MA, Fusaro RE, Adams CW. The repeatability of automated and clinician refraction. *Optom Vis Sci*, 1998;75:617-622.
23. Bland JM, Altman DG. Measurement error. *BMJ*, 1996;313:744-753.
24. Sheedy J, Schanz P, Bullimore M. Evaluation of an automated subjective refractor. *Optom Vis Sci*, 2004;81:334-340.
25. Bannon RE. A new automated subjective optometer. *Am J Optom Physiol Dpt*, 1977;54:433-438.

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

Congrès – SFO

La surface dans tous ses états

Compte rendu rédigé par le Dr A.-L. BEST
Service d'Ophtalmologie,
CHU, LE KREMLIN BICÊTRE.

La sécheresse oculaire a une prévalence pouvant atteindre 50 % dans les pays dits riches. Le DEWS (*Dry Eye WorkShop*) est un consensus d'experts internationaux dont le 1er rapport rédigé en 2007 a permis de structurer la démarche diagnostique dans cette pathologie. Le symposium organisé par les Laboratoires Théa dans le cadre de la SFO et présidé par le Professeur Cochener a permis de mieux appréhender les nouveautés apportées par le DEWS II, notamment dans le traitement de l'inflammation en sécheresse oculaire et de la prise en charge de la blépharite à *Demodex*. Nous en rapportons les points forts.

La sécheresse oculaire : du DEWS I au DEWS II

D'après la communication du Pr F. Chiambaretta (CHU, Clermont-Ferrand)

En 2017, le DEWS II offrait une définition révisée de la sécheresse oculaire qui est donc "*une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire caractérisée par une perte de l'homéostasie du film lacrymal et accompagnée de symptômes oculaires, dans laquelle l'instabilité et l'hyperosmolarité du film lacrymal, l'inflammation, les lésions de la surface oculaire et les anomalies neurosensorielles jouent des rôles étiologiques*" [1].

Le DEWS II propose également une **démarche diagnostique** introduisant de nouvelles données (***fig.1***) :

>>> La notion de questions de tri : c'est le 1er temps de la consultation qui affine l'histoire des symptômes, leur chronologie ainsi que les signes généraux associés permettant d'écarter toute autre pathologie mimant un œil sec, et également d'identifier une éventuelle iatrogénie à l'origine des plaintes exposées.

>>> Une analyse des facteurs de risques : recherche d'un tabagisme, d'une prise de certains traitements ou d'un port de lentilles de contact.

>>> Des tests de diagnostic : le diagnostic repose sur l'évaluation des symptômes *via* deux questionnaires spécifiques validés, auxquels sont associés des marqueurs de l'homéostasie. Les deux questionnaires sont :
– l'OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) : 12 questions portant sur la semaine qui précède renseignent sur la qualité de vision au quotidien et l'impact que peut avoir une sécheresse, avec un score permettant d'évaluer son intensité et sa sévérité ;
– le DEQ-5 (*Dry Eye Questionnaire-5*) : 5 questions de dépistage et d'évaluation du retentissement de la sécheresse oculaire.

Les marqueurs de l'homéostasie sont représentés par un NI-BUT (*Non Invasif tear Break Up Time*) perturbé, une hyperosmolarité et une évaluation de la surface oculaire pathologique par l'utilisation d'un filtre jaune.

Une symptomatologie positive (score OSDI ≥ 13 ou DEQ-5 ≥ 6) associée à la présence d'au moins un élément parmi les 3 marqueurs de l'homéostasie permettent d'établir de façon définitive le diagnostic de sécheresse oculaire.

>>> Des tests de classification : une fois le diagnostic confirmé, le DEWS II propose une classification étiologique de la sécheresse basée sur les signes et les symptômes du patient aboutissant à 3 types de sécheresses : évaporative, par déficit aqueux ou mixte. Le DEWS II introduit la notion de formes mixtes, associant manifestation évaporative et déficit aqueux, et rencontrées dans 30 à 70 % des sécheresses.

Le DEWS II propose **un arbre décisionnel** (***fig. 2***) pour les patients dont on soupçonne la présence d'une symptomatologie oculaire associée à des signes de sécheresse, ce qui nécessite d'éliminer d'abord les diagnostics différentiels avant de retenir le diagnostic de sécheresse oculaire. En cas de discordance entre une symptomatologie oculaire positive et l'absence de signe, une composante neuropathique doit être évoquée. Par opposition, l'absence de symptomatologie oculaire associée à des signes de sécheresse oculaire importants font suspecter une composante neurotrophique ; une diminution de la sensibilité oculaire doit alors être recherchée. Enfin, les causes iatrogènes de sécheresse oculaire (médicaments, chirurgie ophtalmique, lentilles de contact) seront systématiquement dépistées dès l'interrogatoire.

La **stratégie thérapeutique** proposée dans le DEWS II consiste à restaurer l'homéostasie de la surface oculaire par un traitement adapté selon le type de sécheresse en association à un traitement de

Congrès – SFO

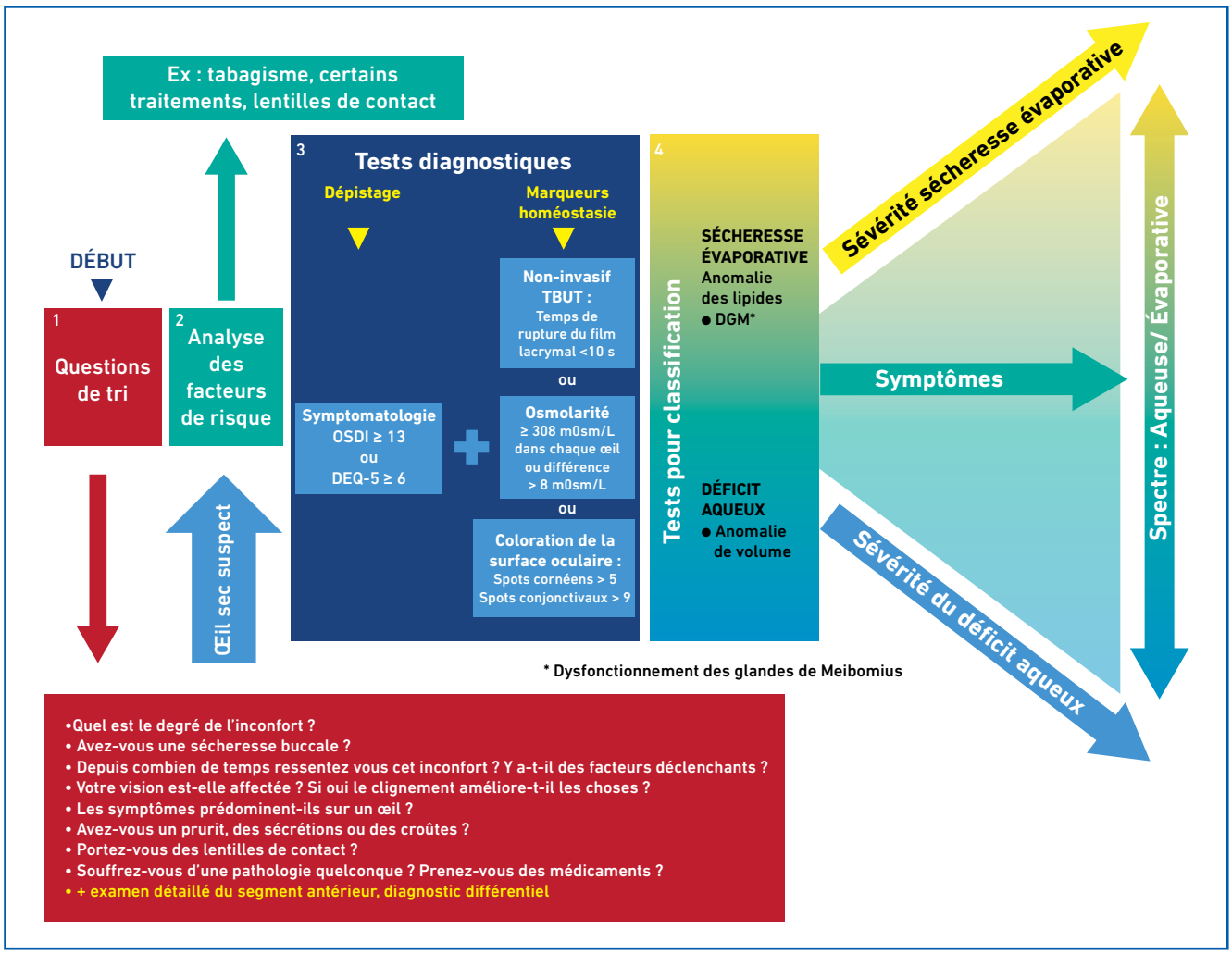


Fig. 1 : Nouvelle démarche diagnostique devant une suspicion de sécheresse oculaire.

l'inflammation et d'un éventuel dysfonctionnement des glandes de Meibomius.

Place de l'inflammation en sécheresse oculaire

D'après la communication du Pr B. Mortemousque (Bordeaux)

Dans les maladies auto-immunes, les infections, la sécheresse ou l'allergie, l'inflammation joue un rôle physiopathogénique de premier plan. Le DEWS II place d'ailleurs l'inflammation dans la définition même de la sécheresse oculaire. Dans l'allergie ou les maladies auto-immunes, les corticoïdes sont une évidence. Dans la sécheresse oculaire, de nombreuses publications ont prouvé une efficacité des immunosuppresseurs (IS) topiques et des corticoïdes topiques [2].

>>> Les immunosuppresseurs topiques sont indiqués dans les kératites sévères. Ils diminuent la production des cytokines pro-inflammatoires et inhibent la prolifération et la différenciation des lymphocytes [2]. Les résultats sont significatifs à partir du 3e mois de traitement. Cette action retardée est liée à une absence d'action sur les cellules inflammatoires déjà présentes. L'efficacité modérée des immunosuppresseurs topiques sur la symptomatologie de la sécheresse et leur mauvaise tolérance sont responsables d'une mauvaise observance.

>>> Les corticoïdes topiques sont efficaces sur la symptomatologie de la sécheresse oculaire avec, dès 30 jours, une réduction significative du score OSDI en faveur d'une association corticoïdes topiques + IS évaluée dans un essai *vs* un traitement par larmes artificielles + IS [3]. Les corticoïdes topiques sont très efficaces pour réduire l'inflammation en stoppant la réaction inflammatoire à différentes étapes. Leur utilisation

Théalose®

Tréhalose 3% Acide Hyaluronique 0,15%

NOUVEAU EN FLACON 15 ml

Seule association pour la Bioprotection de la surface oculaire[1]

Même composition
Même flacon
ABAK® n°1 en France[2]
150 GOUTTES EN PLUS

Toujours disponible en
FLACON 10 ML & UNIDOSES

Un soulagement durable[3] pour toutes les origines de sécheresses

Théalose® Flacon et Théalose® UD - Dispositifs médicaux de classe IIb - CE0459 - Solution pour la protection, l'hydratation et la lubrification de la surface oculaire indiquée pour le traitement du syndrome de l'oeil sec modéré à sévère - Fabricant : Laboratoires Théa. Lire attentivement les instructions d'utilisation figurant dans la notice. Solution ophtalmique aqueuse, stérile, sans conservateur, hypotonique et de pH neutre. Posologie : 1 goutte dans chaque oeil, 4 à 6 fois par jour. Peut être utilisé chez les porteurs de lentilles de contact. Précautions d'utilisation : Ne pas utiliser en cas d'antécédents d'allergie à l'un des constituants. Interactions : Espacer d'au moins 10 minutes l'administration de deux produits oculaires. Effets secondaires : Irritation oculaire modérée possible dans de rares cas. Conservation : Flacon : 3 mois après ouverture du flacon. Unidose : Jeter l'unidose ouverte immédiatement après utilisation. Conserver les récipients unidoses non ouverts dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière. A conserver à une température inférieure à 25°C.
Remboursement dans le cadre d'un traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (avis de la CNEDIMTS THEALOSE® : 10 ml du 21/07/2015 / 15 ml du 18/06/2019 / UD du 20/02/2018).

TOZ AP 0919

1. Jones L. et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. The Ocular Surface. 2017: 580-634.
2. Données GERS Mai 2019.
3. Notice Théalose®.

Théa Pharma - 12, rue Louis Blériot - 63100 Clermont-Ferrand

Théa

Congrès – SFO

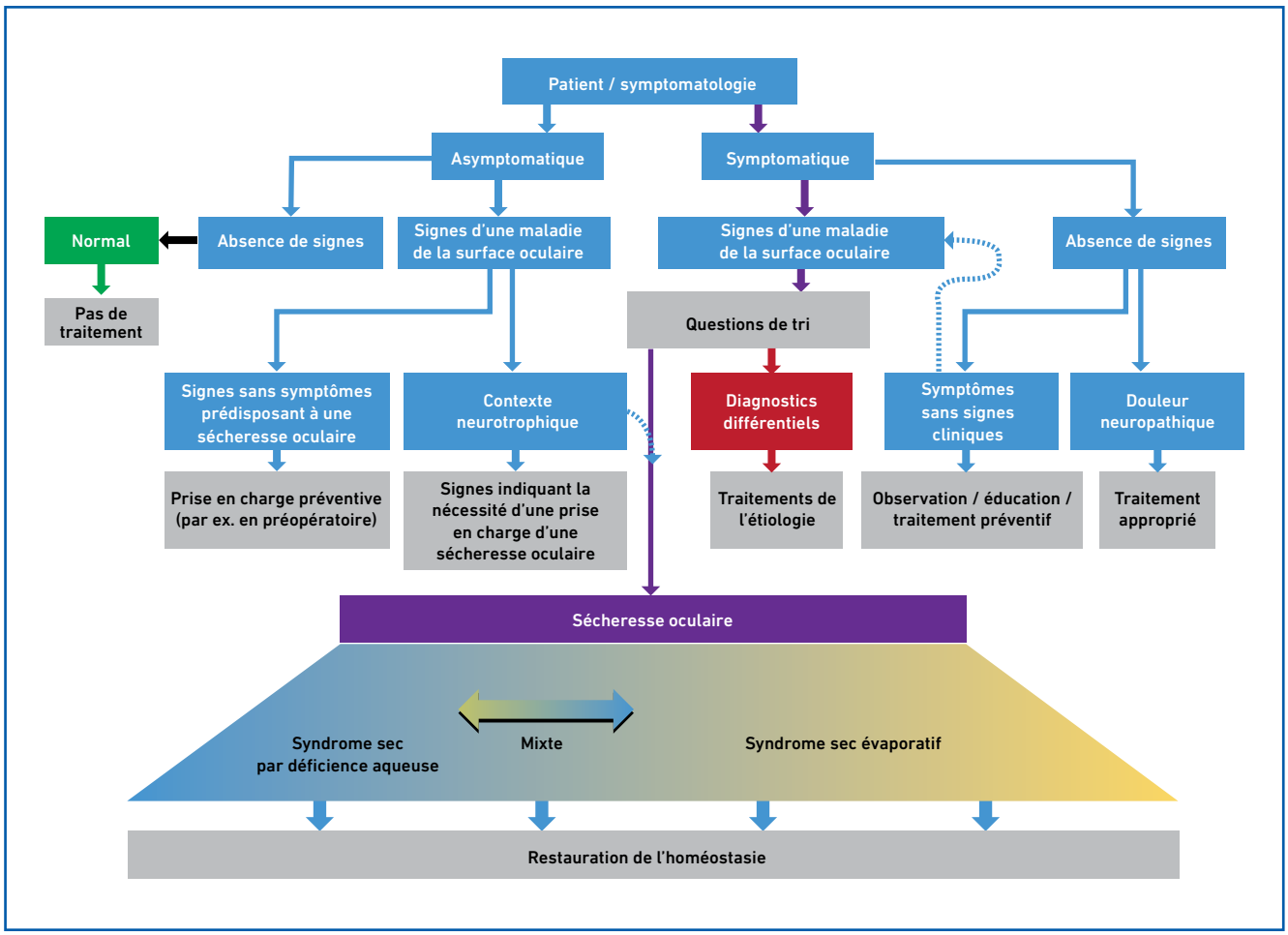


Fig. 2 : Arbre décisionnel pour les patients ayant une suspicion de sécheresse oculaire.

permet une amélioration des signes et des symptômes et prévient l'aggravation de la sécheresse.

Jusqu'en 2018, nous ne disposions en ophtalmologie que de deux molécules corticoïdes : l'une puissante, l'autre plus faible mais avec conservateur. Le corticoïde puissant pénètre fortement dans l'œil mais il est grevé d'un risque de cataracte et de glaucome cortico-induits. Le plus faible a, quant à lui, une diffusion moindre mais sa formule contient un conservateur source de iatrogénie potentielle.

Un corticoïde de faible puissance sans conservateur a obtenu une AMM dans le traitement des pathologies conjonctivales modérées et non infectieuses d'origine allergique ou inflammatoire.

Ce corticoïde de faible puissance a démontré une efficacité certaine dans des syndromes secs majeurs, sans augmentation de la PIO [4]. Son activité anti-inflammatoire est 25 fois moins importante que celle du corticoïde puissant mais il possède une forte biodisponibilité au niveau cornéen et conjonctival avec une faible concentration dans l'humeur aqueuse.

Sa demi-vie courte (< 12 h) offre un meilleur rapport bénéfice-risque que le corticoïde puissant (> 48 h), avec donc un risque iatrogène très faible.

Les blépharites à *Demodex* : quand y penser ?

D'après la communication du Dr S. Doan (Hôpital Bichat et Fondation A. de Rothschild, Paris)

Le *Demodex* est un acarien ubiquitaire. Il appartient à la flore commensale de la peau et se nourrit de sébum, il est présent chez tous les patients après 60 ans (***fig. 3***). Le *Demodex* adulte a un cycle de vie de 15 jours, il vit à l'entrée du follicule pilosébacé des cils, les œufs et larves sont dans le follicule ciliaire. Il meurt à l'entrée du follicule et l'obstrue en se transformant en matériel sébacé : collerettes et croûtes. Les collerettes péricilaires sont d'ailleurs le signe

Fig. 3 : Photo d'un *Demodex* sur un cil (S. Doan).

pathognomonique d'une blépharite à *Demodex*.

Le prurit du bord libre est le symptôme qui doit orienter vers la blépharite à *Demodex* mais de nombreux patients sont asymptomatiques. L'inflammation est probablement une des clefs de la physiopathogénie. Il est observé un infiltrat inflammatoire lymphocytaire folliculaire et périfolliculaire, associé à une réaction immune innée et acquise, et une inflammation dans les larmes. Le *Demodex* transporte, à sa surface, des staphylocoques *epidermidis* et est infesté de *Bacillus oleronius* qui sont libérés par éclatement lors de sa mort. Ces bactéries induisent une immuno-réactivité sérique, il s'agit d'une allergie aux bactéries portées par le *Demodex* qui sont sensibles aux cyclines et aux macrolides. Dans la rosacée papulo-pustuleuse, les patients présentant une inflammation sont immunisés contre le *Bacillus oleronius* [5].

Le diagnostic de la blépharite à *Demodex* est clinique par l'observation des collerettes cylindriques. À la lampe à fente, il est possible d'observer le *Demodex* sans épilation, par la technique de Mastrota : traction-rotation du cil et examen direct à la lampe à fente à gros grossissement. Le prélèvement de cils n'a pas vraiment d'intérêt, en effet l'examen *in vivo* donne 96 % de positifs contre 53 % pour le prélèvement [6].

Le traitement repose sur l'hygiène des paupières par lingettes ou gels émollients, voire débridement mécanique, associée à un démodécide par voie locale ou générale. Un traitement oral antiparasitaire peut être administré hors AMM, en 1 prise unique à renouveler dans le mois. Il diminue le nombre de *Demodex* et améliore les signes cliniques et les symptômes. La forme topique, crème pour application cutanée, est également prescrite hors AMM, en application à la base des cils, 10 jours par mois pendant 3 mois. Elle diminue le nombre de *Demodex* mais peut être irritante.

Le traitement de référence est aujourd'hui l'huile essentielle d'arbre à thé (*Tea Tree Oil*), dont la démodécidie est concentration-dépendante ; elle stimule la migration et détruit les *Demodex*. Il existe plusieurs protocoles en fonction de la concentration, avec des effets variables sur la clinique. Cette huile essentielle peut être irritante. Le terpinène-4-ol contenu dans le Blephademodex® (dispositif médical) est le composant le plus efficace de l'huile essentielle d'arbre à thé, même à faible concentration, et il est mieux toléré que l'huile essentielle d'arbre à thé. Après 1 mois de traitement, on observe une diminution des collerettes, des télangiectasies et des symptômes oculaires [7].

BIBLIOGRAPHIE

1. Jones L, Downie LE, Korb D *et al*. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*, 2017;15:575-628.
2. Gabison E. Anti-inflammatoires et immunosuppresseurs dans les pathologies de la surface oculaire. In: *Surface oculaire*. Rapport SFO 2015; 16.
3. Sheppard JD, Donnenfeld ED, Holland EJ *et al*. Effect of loteprednol etabonate 0.5% on initiation of dry eye treatment with topical cyclosporine 0.05%. *Eye Contact Lens*, 2014;40:289-296.
4. Rolando M, Vagge A. Safety and Efficacy of Cortisol Phosphate in Hyaluronic Acid Vehicle in the Treatment of Dry Eye in Sjogren Syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017;33(5):383-390.
5. Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R *et al*. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol*, 2012;61:1504-1510.
6. Doan S. Diagnostic clinique et paraclinique d'une infestation par Demodex dans les blépharites antérieures. Communication orale SFO 2018.
7. Khairallah M, Riadh M, Doan S. Efficacy and tolerability of Blephademodex in patients with Demodex. Poster EVER 2018.

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

Ce compte rendu de symposium a pour objectif de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises, ces données ne doivent pas être mises en pratique.

Congrès – SFO

Nouveautés dans la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique

Compte rendu rédigé par S. BONNIN
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS

Le symposium organisé par les laboratoires Horus-Pharma lors du dernier congrès annuel de la Société Française d'Ophtalmologie a permis de préciser les données concernant l'implant d'acétonide de fluocinolone (Iluvien). Ce médicament, dont le remboursement a été obtenu très récemment, complète maintenant l'arsenal thérapeutique disponible dans l'œdème maculaire diabétique (OMD).

Introduction sur l'œdème maculaire diabétique et analyse de l'étude pivotale FAME

D'après la communication du Pr Laurent Kodjikian (CHU, Lyon)

Plusieurs facteurs anatomiques et biochimiques expliquent la rétinopathie diabétique et l'œdème maculaire diabétique. Si les anti-VEGF sont efficaces pour restaurer la barrière hémato-rétinienne, le mécanisme d'action des corticoïdes est, pour sa part, polyvalent et implique plusieurs types de facteurs biochimiques (occludines, VEGF, ICAM1, etc.).

Un tiers des patients atteints d'OMD (27 à 40 %) sont non répondeurs fonctionnels aux anti-VEGF (gain d'acuité visuelle inférieur à 5 lettres) [1] (***tableau I***). Les études montrent qu'effectivement un certain nombre de patients (1/4 à 1/3) traités pour un OMD ont un taux de VEGF dans la normalité [2]. Les mauvais répondeurs aux anti-VEGF ne répondront donc pas forcément mieux si on continue à les traiter. Il existe un réel intérêt à changer précocement donc de classe thérapeutique.

Iluvien est un micro-implant d'acétonide de fluocinolone, non biodégradable, d'une durée d'action de 2 à 3 ans. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue en Europe en 2012, puis aux États-Unis en 2014. Ce médicament est indiqué en cas de baisse d'acuité visuelle due à un OMD chronique, lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante. Son prix a été négocié à 6 022 euros en France.

Une extension de l'AMM vient d'être obtenue dans l'indication suivante : prévention de la rechute des uvéites non infectieuses récidivantes affectant le segment postérieur (pas de remboursement pour l'instant).

L'efficacité de ce traitement a été démontrée par les études FAME [3, 4], publiées après 2010 et ayant inclus 956 patients diabétiques. Le critère principal de jugement était un gain d'acuité visuelle de plus de 15 lettres : 28,7 % des patients traités par Iluvien ont ainsi gagné plus de 3 lignes d'acuité visuelle après 2 ans de traitement. L'analyse des sous-groupes montrait de meilleurs résultats visuels chez les patients traités en raison d'un OMD chronique avec un gain moyen d'acuité visuelle à 3 ans de 7,6 lettres.

Cette classe de produit a deux effets secondaires majeurs : la cataracte et l'hypertonie oculaire. La cataracte peut cependant être opérée sans risque et 62 % des patients n'ont pas eu besoin de traitement hypotonisant dans l'étude FAME. Parmi les patients ayant nécessité un traitement hypotonisant, 48 % n'ont eu besoin que d'une monothérapie et 4,8 % des patients d'une chirurgie filtrante.

Iluvien, données de vie réelle : focus sur les études IRISS et MEDISOFT

D'après la communication du Pr Frédéric Matonti (Centre Paradis-Monticelli, Clinique Juge, Marseille)

F. Matonti a montré l'intérêt des études dites "de vraie vie" par opposition aux études pivotales dont la méthodologie rigoureuse permet l'obtention de données robustes et légitimes, et donc l'obtention de l'AMM des molécules. Les études "de vraie vie" permettent, elles, d'évaluer les traitements en conditions réelles de pratique quotidienne, avec des paramètres variables (choix des patients, contraintes) qui les rendent tout à fait complémentaires des études pivotales et recréent l'espace thérapeutique dans lequel nos propres patients évoluent.

Étude clinique	Non répondeurs fonctionnels à 1 an
Protocol I	28 %
RESTORE	35 %
Étude clinique	**Non répondeurs fonctionnels à 3 mois**
BOREAL-DME	43 %

Tableau I : Patients non répondeurs aux anti-VEGF.

Dans le cas d'Iluvien, les études "de vraie vie", publiées par les équipes des pays où l'AMM et le remboursement ont été obtenus depuis plusieurs années sont très intéressantes pour confirmer l'efficacité, mais surtout évaluer la tolérance de ce produit.

>>> L'étude IRISS (*Iluvien Registry Safety Study*) [5] reprend les données de plus de 5 ans d'un registre britannique, allemand et portugais de plus de 500 patients traités par Iluvien. L'objectif était d'évaluer l'effet du traitement sur l'élévation de la pression intra-oculaire dans des conditions de vie réelle. Les résultats montrent un pourcentage important de patients pseudophaques inclus dans cette étude (82,6 %) et plusieurs patients ont reçu un traitement bilatéral. Moins d'un quart des patients (23,2 %) ont nécessité un traitement hypotonisant, ce qui est proche des taux de l'étude MEAD [6] et bien inférieur à la proportion rapportée dans l'étude FAME. Cela correspond donc à un taux d'hypertonies beaucoup moins alarmant que décrit initialement dans l'étude pivotale (38 %). Le taux de chirurgies filtrantes (1,2 %) était aussi 5 fois moins élevé que dans l'étude pivotale FAME.

L'étude est aussi intéressante car elle permet de décrire les pratiques cliniques. Les patients étaient traités de façon beaucoup plus large, avec de meilleures acuités visuelles. Les patients qui avaient bénéficié de traitements plus récents avaient des OMD moins chroniques, autorisant une meilleure amélioration visuelle. L'analyse en sous-groupes montre d'ailleurs de meilleurs résultats fonctionnels chez les patients présentant un œdème maculaire plus récent.

>>> L'étude MEDISOFT [7], deuxième étude purement britannique dite "de vraie vie", évalue aussi la tolérance de cet implant. Les caractéristiques initiales de la population traitée sont très intéressantes : 89,6 % des patients étaient pseudophaques et 7,2 % ont été opérés de la cataracte le jour de l'implantation d'Iluvien. Un tiers des patients avaient déjà été traités par corticostéroïdes (32,8 %). Et surtout, 14,2 % des patients avaient déjà un traitement hypotonisant avant l'injection, un critère d'exclusion dans l'étude FAME. 0,3 % des patients avaient un antécédent de chirurgie filtrante. Les résultats ne montrent pourtant pas plus d'hypertonie oculaire que dans le registre IRISS. La durée de suivi étant plus courte, on ne peut donc pas exclure la nécessité d'un traitement médical ou chirurgical de façon plus tardive, mais il n'y a pas d'augmentation importante de la prévalence des patients hypertones dans cette étude. Suite à l'injection, 13,9 % des patients ont nécessité un ajustement du traitement hypotonisant (initiation, ajout ou *switch*). Pour seulement 7,2 % des patients, la pression intra-oculaire a dépassé 30 mmHg. Enfin, 1 patient (0,3 %) a nécessité une chirurgie filtrante.

Cette étude rapporte enfin les données d'un sous-groupe de 44 patients déjà traités par corticostéroïdes (dexaméthasone principalement) et n'ayant pas présenté dans le passé d'événement pressionnel (pas d'hypertonie et pas de traitement hypotonisant) : aucun de ces patients n'a développé de problématique pressionnelle. Il semblerait donc qu'un "prétest" thérapeutique par des corticostéroïdes soit un élément potentiellement prédictif à moyen terme (1,5 an de suivi) du fait que les patients ne développeront pas d'hypertonie potentiellement sévère après l'injection d'Iluvien (***fig. 1***).

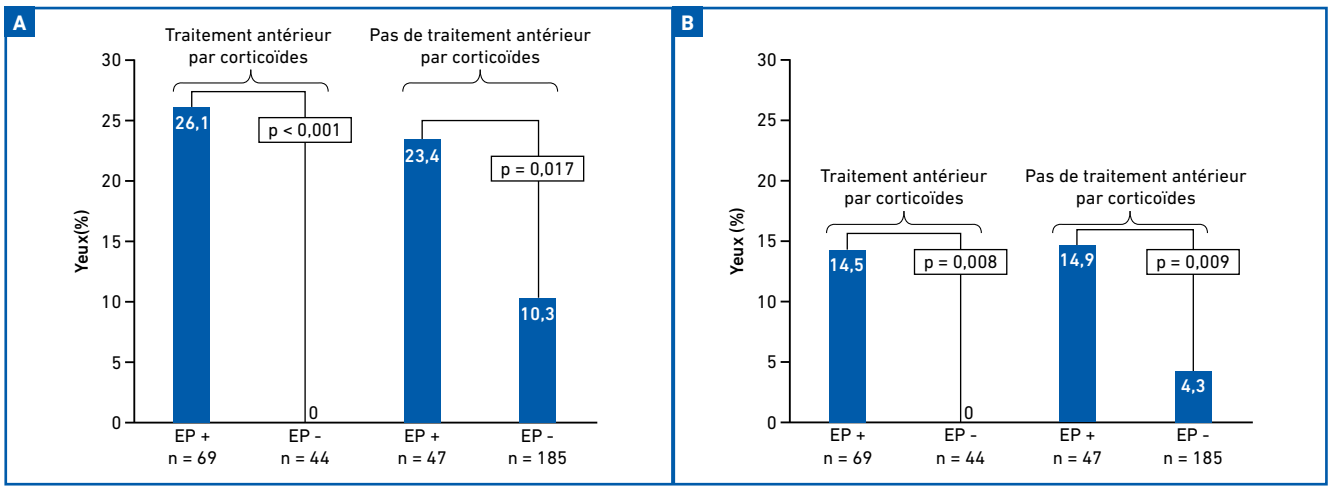


Fig. 1 : Extrait de l'étude MEDISOFT [7]. Les 44 patients déjà traités par corticoïdes, et n'ayant pas eu d'hypertonie oculaire, n'ont pas eu d'élévation de la pression intra-oculaire après l'injection d'acétonide de fluocinolone (suivi moyen : 428 jours). Indicateurs, basés sur un antécédent d'événement pressionnel (+) ou non (-) :
– **A** de la nécessité d'un traitement hypotonisant ;
– **B** d'un pic d'hypertonie > 30 mmHg.
Événement pressionnel (EP) = élévation de la PIO (élévation de la PIO > 21 mmHg ou élévation de la PIO de plus de 10 mmHg ou encore traitement hypotonisant), glaucome, trabéculoplastie, chirurgie du glaucome, trabéculectomie.

Congrès – SFO

Étude de cas et conseils d'injection

D'après la communication du
Pr Stéphanie Baillif (CHU, Nice)

Peu de cas d'Iluvien sont décrits en France, et la durée de suivi est courte puisque le remboursement n'a été obtenu que récemment. S. Baillif a présenté le cas d'un patient récemment traité par Iluvien pour un OMD depuis 2013 et ayant eu déjà 15 implants de dexaméthasone. À M1, la réduction de l'épaisseur maculaire était moindre. En effet, à la différence de l'implant de dexaméthasone, la réduction de l'épaisseur maculaire est plus progressive.

Concernant les modalités pratiques de l'injection, il faut vérifier que l'implant de petite taille (3,5 mm et 0,37 mm de diamètre) est bien dans la fenêtre d'injection, appuyer jusqu'au clic, ne pas tunnelliser mais décaler la conjonctive avant l'injection. Il est aussi important de ne pas ressortir rapidement après l'injection mais de bien rester avec l'aiguille dans l'œil (environ 5 secondes) le temps de pousser l'implant. L'aiguille est très fine (25 gauges) et l'injection ne pose pas de problème particulier.

D'autres cas de patients suivis en raison d'un OMD chronique et déjà multi-traités ont été décrits. Ces cas montrent une bonne amélioration de l'acuité visuelle chez ces patients sans effet secondaire, y compris chez un patient vitrectomisé.

L'équipe de l'hôpital de Lariboisière a aussi étudié une série de 16 patients diabétiques mauvais répondeurs aux traitements disponibles [8]. La durée d'évolution de l'OMD était particulièrement ancienne. Les meilleurs résultats concernaient les patients pseudophaques qui avaient un œdème maculaire plus récent. Dans cette série, l'OMD était plus sévère que dans l'étude pivotale FAME ; il n'a pas été montré de corrélation entre l'acuité visuelle et l'épaisseur rétinienne. Cette étude montrait une bonne tolérance grâce à une exclusion préalable des patients à risque.

Étude de cas et algorithme thérapeutique

D'après la communication du
Pr Laurent Kodjikian (CHU, Lyon)

Le Pr L. Kodjikian a ensuite décrit des cas de patients traités de façon récente par Iluvien. Il s'agissait de patients déjà traités par de nombreuses injections intravitréennes d'anti-VEGF et de corticoïdes, avec une réponse partielle au traitement d'où la nécessité de rapprocher les injections au cours du temps. L'injection d'Iluvien a permis une amélioration fonctionnelle et anatomique après quelques mois. Dans un cas, l'amélioration anatomique était visible dès le 7e jour après l'injection et l'amélioration fonctionnelle plus progressive et tardive.

L. Kodjikian a alors proposé un algorithme thérapeutique adapté à la récente disponibilité du traitement et à son AMM (***fig. 2***).

>>> En cas de baisse d'acuité visuelle significative, un traitement par anti-VEGF

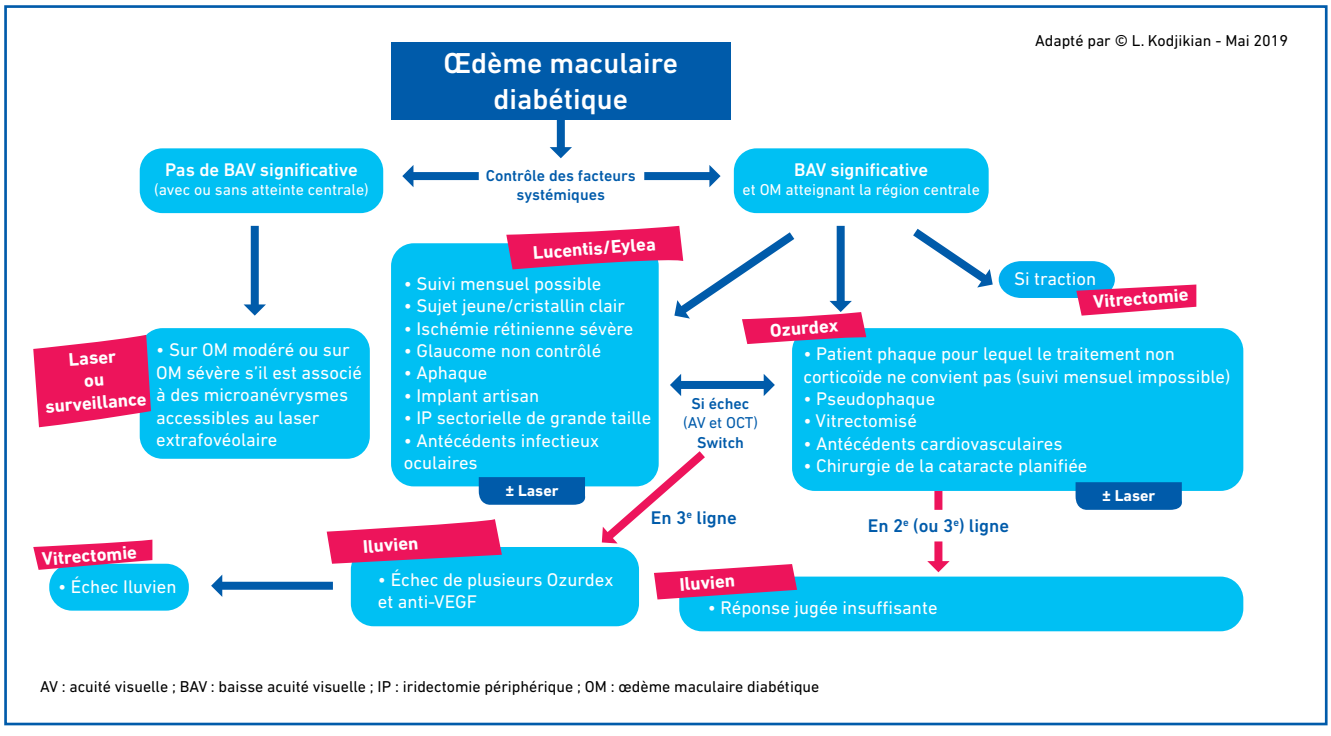


Fig. 2 : Algorithme thérapeutique proposé par le Pr Laurent Kodjikian.

ou par implant intravitréen de dexaméthasone est proposé en première intention :
– le traitement par anti-VEGF est proposé si un suivi mensuel est possible. Il est préféré si le sujet est jeune et/ou a un cristallin clair, s'il existe une ischémie rétinienne sévère, un glaucome non contrôlé, une aphaquie, une iridotomie sectorielle de grande taille ou un antécédent infectieux ;
– le traitement par implant intravitréen de dexaméthasone est proposé chez les patients phaques, si le traitement par anti-VEGF ne convient pas (suivi mensuel impossible), chez les patients pseudophaques ou vitrectomisés et en cas d'antécédents cardiovasculaires.

>>> En cas d'inefficacité d'une des deux classes thérapeutiques, on proposera en 2e intention la ligne thérapeutique qui n'a pas été proposée initialement.

>>> Iluvien sera indiqué en 3e ligne de traitement, lorsque les thérapeutiques précédentes n'auront pas été suffisamment efficaces. La définition de l'insuffisance du traitement ou de l'échappement au traitement de première ligne reste encore à définir. Il existe en effet des patients traités de façon itérative par des implants intravitréens de dexaméthasone avec une diminution de l'intervalle entre chaque injection, pour lesquels l'implant Iluvien pourrait être proposé.

Conclusion

Ce symposium a donc permis de rappeler les données d'efficacité et de tolérance concernant l'implant d'acétonide de fluocinolone dans l'OMD. Les études de vraie vie sont plutôt rassurantes concernant la tolérance pressionnelle mais ces bons résultats impliquent une sélection rigoureuse des patients et un suivi rapproché au moins trimestriel. Une injection préalable d'un implant intravitréen de dexaméthasone associée à une bonne tolérance pressionnelle semble être un bon critère prédictif d'une bonne tolérance d'Iluvien.

BIBLIOGRAPHIE

1. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW *et al.* Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2010;117:1064-1077.e35.
2. Shimada H, Akaza E, Yuzawa M *et al.* Concentration gradient of vascular endothelial growth factor in the vitreous of eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009;50:2953-2955.
3. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A *et al.* Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011;118:626-635.e2.
4. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A *et al.* Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2012;119:2125-2132.
5. Chakravarthy U, Taylor SR, Koch FHJ *et al.* Changes in intraocular pressure after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN): real-world experience in three European countries. *Br J Ophthalmol*, 2018 [Epub ahead of print].
6. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R *et al.* Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:1904-1914.
7. Bailey C, Chakravarthy U, Lotery A *et al.* Real-world experience with 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN) in the United Kingdom. *Eye (Lond)*, 2017;31:1707-1715.
8. Massin P, Erginay A, Dupas B *et al.* Efficacy and safety of sustained-delivery fluocinolone acetonide intravitreal implant in patients with chronic diabetic macular edema insufficiently responsive to available therapies: a real-life study. *Clin Ophthalmol*, 2016;10:1257-1264.

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

Congrès – SFO

La sécheresse oculaire sous les projecteurs

Compte rendu rédigé par le Dr A.-L. BEST
Service d'ophtalmologie,
CHU, LE KREMLIN BICÊTRE.

C'est dans le cadre de la SFO que la société Quantel Médical a organisé un symposium présidé par le Dr Sihem Lazreg (Algérie) sur la sécheresse oculaire, auquel participaient le Pr Béatrice Cochener, le Dr Florence Malet et le Dr Marie-Caroline Trone. Voici le résumé de leurs interventions.

Gérer la sécheresse oculaire : la clé du succès pour une chirurgie de cataracte ou réfractive réussie

D'après la communication du
Pr Béatrice Cochener (CHU, Brest)

Comprendre la qualité de vision, c'est définir la supervision dont l'objectif est l'obtention d'un 10/10e dans toutes les conditions de la vie.

Le film lacrymal est un acteur majeur de la performance visuelle. Sa stabilité conditionne la surface cornéenne. Il mesure entre 6 et 20 µm. Si une diminution uniforme de son épaisseur entraîne un effet réfractif modeste, des variations irrégulières de sa surface seront responsables de changements de puissance significatifs avec un impact visuel. L'épaisseur du film lacrymal est directement liée à la sécheresse oculaire et notamment au dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM), dans lequel la couche lipidique du film lacrymal est altérée, provoquant son instabilité. La fréquence du clignement oculaire, physiologiquement de 15/minute, diminue lors de la lecture sur écran, amplifiant l'instabilité lacrymale [1].

La qualité de vision est une nouvelle dimension de la performance visuelle, basée sur la réfraction manifeste. Elle est associée à la notion de confort visuel, défini par l'absence de signes fonctionnels de sécheresse oculaire ou d'aberration de haut degré (halos, éblouissement, fluctuations, inconfort en vision nocturne), et à la stabilité de la performance visuelle.

La mesure de la qualité de vision nécessite une évaluation objective de la surface oculaire et celle-ci est multimodale :

>>> Les explorations qualitatives répétées par les topographes permettent d'objectiver l'instabilité de la surface oculaire. La topographie de Placido peut ainsi mettre en évidence des fluctuations de la kératométrie et une augmentation de l'indice d'astigmatisme irrégulier. La topographie d'élévation objectivera, quant à elle, la labilité des cartographies entre deux clignements. Il faut rappeler que les topographes sont des aides au suivi mais qu'ils n'informent pas sur l'aspect fonctionnel.

>>> La qualité de vision est quantifiée par les aberromètres qui mesurent les aberrations optiques de haut degré qui peuvent être corrélées au volume du ménisque lacrymal. L'interprétation doit tenir compte des phénomènes de neuroadaptation. L'OQAS (*Optical Quality Analyzing System*) mesure l'effet conjugué des aberrations optiques de haut degré et de la perte de la transparence des milieux oculaires sur la qualité optique de l'œil. Il permet d'estimer l'OSI (*Objective Scatter Index*) dont les valeurs doivent être confrontées à la clinique. En l'absence d'atteinte des milieux, les fluctuations observées peuvent être attribuées au film lacrymal.

>>> La hauteur du ménisque et l'épaisseur du film lacrymal peuvent être mesurées par le SD-OCT et l'UHR-OCT et le mapping épithélial.

>>> L'acuité visuelle fonctionnelle, la baisse de la sensibilité aux contrastes et l'esthésiométrie (baisse de la sensibilité cornéenne) sont également importantes à évaluer.

>>> Enfin, la dynamique palpébrale avec un focus sur la couche lipidique nécessite d'être mesurée par une meibographie et un *non invasive Break Up Time* (NIBUT) (***fig.1 et 2***). Le LacryDiag® est un appareil d'utilisation rapide (4 min) qui permet plusieurs niveaux d'analyse détaillés dans la communication suivante. Sa manipulation peut être déléguée à une assistante formée.

>>> Dans le futur, les biomarqueurs de l'inflammation et des infections devraient pouvoir compléter utilement ce bilan.

La clé du succès : détecter et prétraiter avant la chirurgie, informer et suivre après l'opération. La stratégie de prise en charge est d'utiliser en pré- et post-opératoire des lubrifiants sans conservateurs (avec un équilibre à trouver entre lubrification durable et flou visuel), associés à des corticoïdes en cures courtes, ou à la ciclosporine et au sérum autologue en cas de formes très sévères.

Le traitement de pathologies associées comme une blépharite ou une rosacée oculaire est fondamental. L'occlusion des points lacrymaux pourrait également améliorer la quantité et la qualité de la phase aqueuse. Enfin, il ne faudra pas négliger les prises en charge de terrains spécifiques : collagénoses et maladies auto-immunes, polyarthrite rhumatoïde au cours de laquelle l'excès de cortisone en préopératoire et les AINS en postopératoire sont à éviter, mais aussi herpès où la récurrence est à prévenir par une protection antivirale lors de l'intervention.

Analyse de la surface oculaire et critères du DEWS 2

D'après la communication du
Dr Sihem Lazreg (Blida, Algérie)

L'examen ophtalmologique reste ici le *gold standard* avec un interrogatoire orienté, un examen à la lampe à fente avec instillation de fluorescéine, une évaluation du BUT et un test de Schirmer.

L'instabilité du film lacrymal est un élément essentiel de la physiopathologie des syndromes secs. Mais l'évaluation du BUT a ses limites : faible reproductibilité et grande variabilité inter-observateur et intra-patient. Il est également modifiable par la quantité de fluorescéine instillée, ce qui justifie le choix du DEWS 2 de privilégier des mesures plus objectives telles que le NIBUT (***fig. 1***).

Le DEWS 2 propose une nouvelle démarche diagnostique [2] avec l'incorporation de questions de tri pour identifier de façon plus précise les patients ayant un tableau clinique compatible avec un diagnostic de sécheresse oculaire. En présence de symptômes, il faudra rechercher systématiquement des facteurs de risques associées : port de lentilles, chirurgie réfractive, tabagisme, etc. Les tests diagnostiques indispensables comprennent un questionnaire de dépistage (DEQ-5 ou OSDI) et l'évaluation d'un des marqueurs de l'homéostasie. Un DEQ 5 ≥ 6 ou OSDI ≥ 13 est considéré comme positif, il doit être associé à :
– un NIBUT < 10 s ;
– une osmolarité ≥ 308 mOsm/L dans chaque œil ou une différence > 8 mOsm/L entre les 2 yeux ;
– un *Ocular Surface Staining* > 5 spots cornéens ou > 9 spots conjonctivaux ou des bords libres.

Une fois le diagnostic posé, il faut classer la sécheresse dans le spectre entre sécheresse évaporative et déficit aqueux. La sécheresse évaporative nécessite une exploration des glandes de Meibomius et de la couche lipidique du film lacrymal.

L'hyposécrétion est, quant à elle, évaluée par une analyse de la glande lacrymale et du ménisque lacrymal. Le LacryDiag® permet une mesure automatisée du NIBUT, chiffrée et reproductible sans utilisation de fluorescéine. Le ménisque lacrymal (normale > 0,2 mm) peut également être évalué. La meibographie infrarouge non automatisée permet de rechercher un raccourcissement, une tortuosité ou une atrophie complète des glandes de Meibomius (***fig. 2***). Enfin, l'analyse de la couche lipidique par interférométrie est effectuée par comparaison semi-quantitative, elle renseigne sur le fonctionnement des glandes de Meibomius. L'appareil LacryDiag® propose une synthèse de cette analyse de la surface oculaire sous forme d'un compte rendu d'une page.

Qualité de la surface oculaire et confort des porteurs de lentilles

D'après la communication du
Dr Florence Malet (Point Vision, Bordeaux)

La littérature retrouve une fréquence d'inconfort en lentilles comprise entre 31 et 79 %. C'est d'ailleurs le principal motif d'abandon du port de lentilles.

Dans de nombreuses études épidémiologiques, le port de lentilles est considéré comme un facteur de risque de sécheresse oculaire. La lentille modifie en effet le film lacrymal en le coupant en deux, ce qui majore son évaporation. La fréquence du clignement est également modifiée lors du port de lentilles et s'y ajoutent des effets biophysiques et biochimiques qui impactent la dynamique du film, sa stabilité et sa composition. Le matériau des lentilles a également un impact sur la mouillabilité des lentilles qui peut,

Fig. 1 : NIBUT (*Non Invasive Break Up Time*).

Fig. 2 : Meibographie.

Congrès – SFO

après plusieurs jours de port, être altérée par des dépôts avec apparition de zones hydrophobes, altérant davantage encore la qualité de surface et l'étalement du film lacrymal sur la lentille.

En pratique clinique, l'évaluation de l'inconfort lié à la sécheresse lors du port de lentilles commence par un interrogatoire minutieux qui doit évaluer précisément le type de lentilles porté, le temps de port, le moment d'apparition de la sensation de sécheresse, le score OSDI, le mode d'entretien et la fréquence de renouvellement des lentilles. L'examen à la lampe à fente permet de dépister des signes objectifs de sécheresse par la recherche d'une prise de fluorescéine au niveau des plis conjonctivaux inférieurs parallèles au limbe (LIPCOF) ou élargie et irrégulière au niveau de la ligne de Marx (***fig. 3 et 4***) [3].

Un complément d'évaluation de la surface oculaire par le LacryDiag® renseigne sur la mouillabilité de la lentille avec la réalisation d'un NIBUT, la qualité de la surface pendant le port et permet une mesure de la rivière lacrymale et de la couche lipidique sur la lentille.

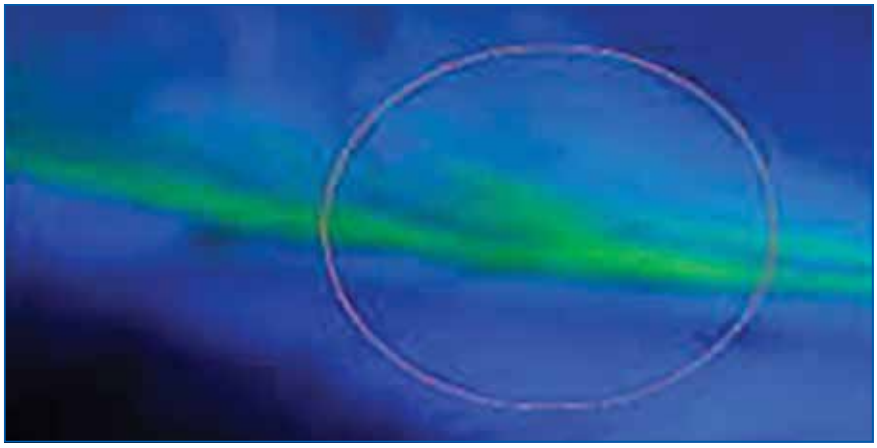


Fig. 3 : LIPCOF : plis conjonctivaux parallèles au limbe.

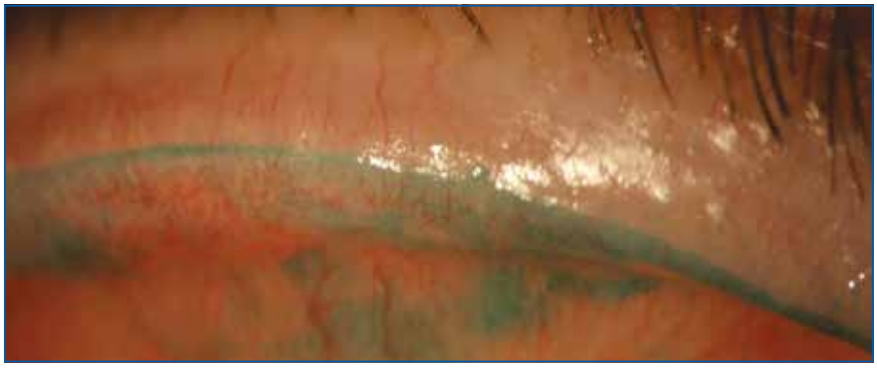


Fig. 4 : Prise de fluorescéine large au niveau de la ligne de Marx.

Lumière sur une nouvelle thérapie de la sécheresse oculaire

D'après la communication du
Dr Marie-Caroline Trone et du
Pr Philippe Gain (CHU, Saint-Étienne)

Dans le DEWS 2, la lumière intense pulsée (IPL) est indiquée dès le 2e stade de prise en charge de la sécheresse oculaire associée à un DGM. Les mécanismes d'action des IPL ne sont pas encore parfaitement élucidés mais les hypothèses avancées sont une stimulation de l'innervation parasympathique, une accélération du métabolisme des glandes de Meibomius, une meilleure expression du meibum sous l'effet de la chaleur et une action sur l'inflammation de la peau. Des études ont confirmé une amélioration des symptômes et des signes cliniques, une amélioration de la qualité du film lacrymal ainsi qu'une diminution des marqueurs de l'inflammation (cytokines) dans les larmes et un effet antimicrobien (bactéries et *Demodex*). La tolérance est globalement satisfaisante avec des effets indésirables rarissimes [4].

Le Lacrystim® est un nouvel appareil (***fig. 5***) délivrant une lumière intense pulsée polychromatique, dans un spectre compris entre 610 et 1 200 nm, avec un filtre à 610 nm pour bloquer les UVA, UVB et UVC. Grâce à ce filtre, la lumière est moins absorbée par la mélanine de la peau ce qui permet de traiter tous les phototypes. L'énergie totale est comprise entre 8 et 12 J/cm^2 et elle est délivrée par un train de pulses qui limite l'augmentation en température des

Fig. 5 : Traitement avec le système IPL Lacrystim®.

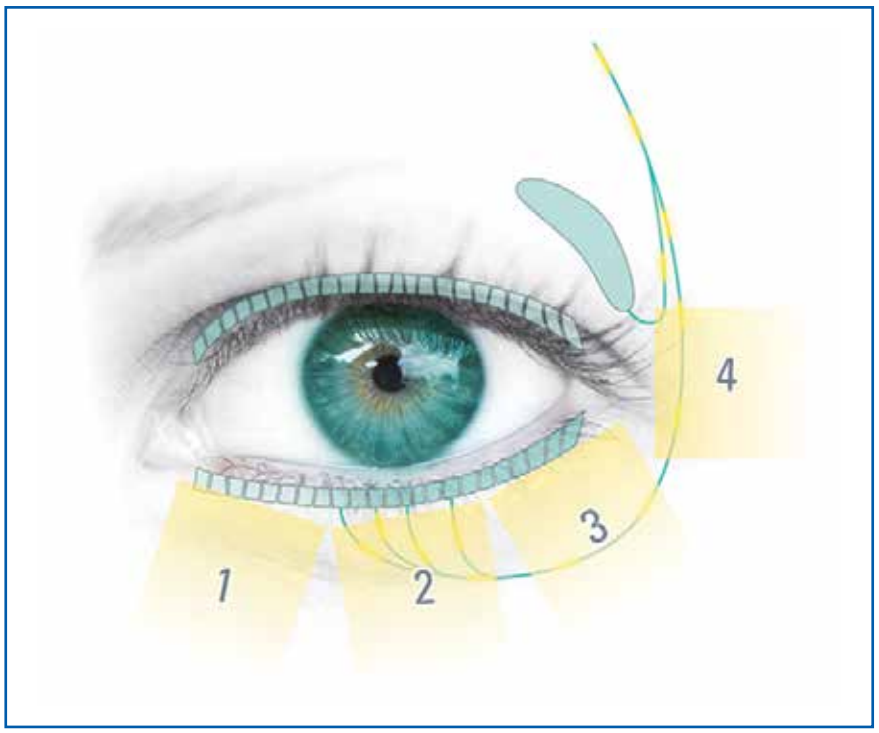


Fig. 6 : Protocole de traitement du Lacrystim®.

tissus, les dommages thermiques cutanés et les réactions inflammatoires. La pièce à main unique intègre un système de refroidissement à eau. Le consommable est réduit à l'application d'un gel transparent ce qui diminue grandement le coût d'utilisation.

Le patient est installé dans un fauteuil légèrement incliné et des coques de protection oculaire sont posées. Les grains de beauté et les tatouages doivent être protégés. Un gel conducteur est appliqué en fine couche sur la zone de traitement.

Le protocole standard comprend 4 tirs sous la paupière inférieure (3 tirs verticaux en inférieur et 1 tir vertical en temporal) (***fig. 6***). Le traitement dure en moyenne 5 minutes et il est indolore. À la fin de la séance, on conseillera au patient de ne pas s'exposer au soleil et de se protéger avec de l'écran total. 3 à 4 séances sont classiquement recommandées : à J0, J15 et J45 avec une séance supplémentaire si besoin.

Le Lacrystim® peut être proposé, seul ou en combinaison avec d'autres traitements, à tous les patients présentant un DGM modéré à sévère, aux patients en échec des autres traitements et à ceux ayant une mauvaise observance aux massages, notamment les enfants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T. *Explorations Fonctionnelles. Surface Oculaire*. France: Elsevier Masson; 2015.p.101-105.
2. Jones L, Downie LE, Korb D *et al.* TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*, 2017;15:575-628.
3. Korb DR, Blackie CA. Marx's line of the upper lid is visible in upgaze without lid eversion. *Eye Contact Lens*, 2010;36:149-151.
4. Craig JP, Chen Y-H, Turnbull PRK. Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:1965-1970.

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

Avec le soutien institutionnel de Quantel medical BY LUMIBIRD

Une nouvelle génération d'implant monofocal

TECNIS Eyhance IOL est conçu pour **améliorer la vision intermédiaire** par rapport à un implant monofocal asphérique standard[1].

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

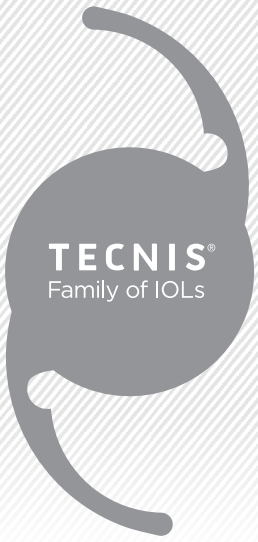
N° Vert 0 805 111 326

Bring Vision to Life.*

**Donnez une vision à la vie.*

TECNIS
Eyhance IOL

Voir la Passion dans chaque Patient.



Johnson&Johnson VISION