Mensuel
Décembre 2019
Cahier 2

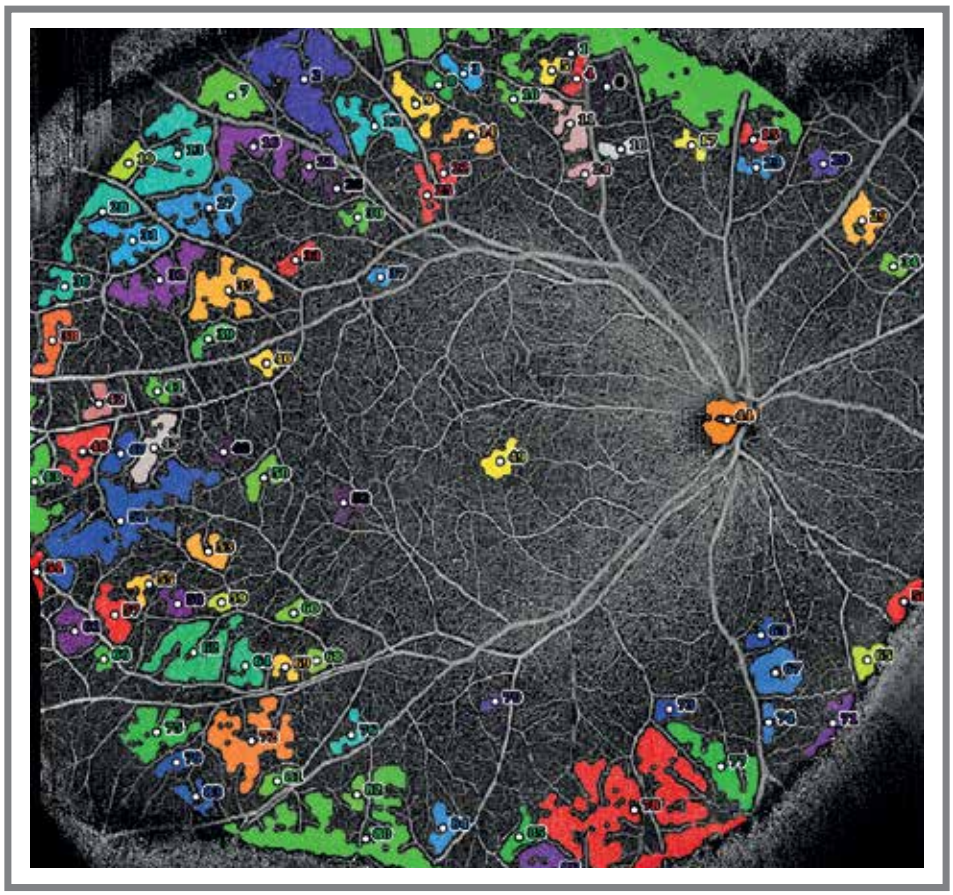
réalités

n° 267

OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

n° 27



Sous l'égide du CFSR
Société Francophone des Spécialistes de la Rétine

Avec le soutien de

BAUSCH+LOMB
Mieux voir. Mieux vivre.

NOVARTIS

BAYER

BIENTÔT DISPONIBLE EN SERINGUE PRÉREMPLIE

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]*

OMD Indiqué en **1ère intention** dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.[1,4]*

OVR Indiqué en **1ère intention** dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).[1,5,6]*
Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écarter les formes ischémiques qui ne sont pas des indications des anti-VEGF. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est recommandé de la surveiller.[5,6]*

NVCm Indiqué en **1ère intention** dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.[1,7]* Il n'existe pas de données chez les patients ayant une forme extrafovéolaire.

** Indications remboursées séc. soc. et agréées coll.*

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

Pour une information complète, vous pouvez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit en flashant ce QR Code ou directement sur la base de données publique des médicaments (http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)

Conditions de prescription et de délivrance : Liste I. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Uniquement sur ordonnance.

1. RCP EYLEA®. 2. HAS. Avis de la CT EYLEA® du 03/04/2013. 3. HAS. Avis de la CT - Place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS®, EYLEA® et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme humide de la DMLA. 11/10/2017. 4. HAS. Avis de la CT EYLEA® du 18/03/2015. 5. HAS. Avis de la CT EYLEA® du 11/06/2014. 6. HAS. Avis de la CT EYLEA® du 06/01/2016. 7. HAS. Avis de la CT EYLEA® du 20/07/2016

28290-1119 - 19/07/68795701/PM/005 - PP-EYL-FR-0013-1 - Représentant local : Bayer HealthCare SAS - SAS au capital de 47 857 291,14 € - RCS Lille Métropole 706 580 149.

Éditorial

R. TADAYONI
Université de Paris,
AP-HP. Nord, PARIS.

La sécurité est la première des préoccupations du médecin. Le principe de *primum non nocere* dépasse le simple choix de proposer ou pas un traitement, il s'applique aussi aux conditions de réalisations d'un acte par exemple.

Les injections intravitréennes sont maintenant parmi les actes les plus pratiqués en France. Leur sécurisation est donc essentielle, mais réduire l'inconfort, pour un acte réalisé régulièrement sur un patient, est aussi important. Comment aider à atteindre ces objectifs par voie pharmacologique ? C'est à cette question essentielle que **Valérie Krivosic** répond de manière claire pour que chacun puisse vérifier que sa pratique est bien à jour. En effet, de nombreuses précautions intuitives se sont avérées être en fait contreproductives…

L'OCT-A est moins invasif que l'angiographie à la fluorescéine (AF) et montre aussi les vaisseaux. La tentation est naturelle, pour les raisons de sécurité et de confort évoquées plus haut, de remplacer l'AF par l'OCT-A. La question est donc de trouver les limites du "autant que possible". Sujet de pointe que **Marie-Bénédicte Rougier** traite là aussi avec clarté et pragmatisme. Nous savons tous que connaître ses limites et celles de ses outils est la clé d'une pratique sûre.

La sécurité d'une prise en charge, c'est aussi la confiance dans le diagnostic initial. Il n'est pas rare que des patients consultent avec au fond d'œil des signes qui ressemblent à ceux d'une maculopathie liée à l'âge (MLA), en particulier des drusen, alors qu'en fait il ne s'agit pas d'une MLA. Souvent, la maladie a commencé avant 50 ans ce qui élimine la dégénérescence maculaire liée à l'âge et ses formes précoces. Mais de quoi s'agit-il alors ? Nous touchons à l'aspect le plus complexe de notre spécialité : quand une maladie fréquente est éliminée, les diagnostics différentiels sont souvent nombreux. J'ai déjà entendu un certain nombre de personnes traiter ce sujet mais **Sarah Mrejen** est de loin celle qui a l'esprit le plus clair et "ce que l'on conçoit bien s'énonce clairement". C'est donc un privilège de pouvoir lire son texte : après, tout semble si simple…

Parmi les chirurgies rétiniennes les plus complexes, celle de la PVR a une bonne place. Après tant d'années, ce problème n'est toujours pas résolu mais sa prise en charge a progressé. Nous, les chirurgiens, donnons une place très importante au savoir du compagnonnage, à l'échange des techniques et aux discussions informelles entre amis. Les techniques d'un des meilleurs chirurgiens français, **Jean-Paul Berrod,** et de son brillant élève, **Jean-Baptiste Conart,** sont donc d'une grande valeur, pour nous perfectionner ou nous rassurer.

La frontière ultime est évoquée dans le dernier mais pas le moins important des articles de ce numéro : restaurer la vision par des implants électroniques. Ceux qui s'arrêtent, ceux qui se lancent dans les essais, les résultats, les perspectives… Tous ce que vous avez voulu savoir et que les patients vous demandent régulièrement est dans cet article à la fois complet et facile à lire de **David Gaucher.**

Au moment où j'écris ce texte, nous sommes avant les fêtes de fin d'année. Je vous souhaite donc à tous une merveilleuse fin d'année : qu'elle soit pleine de bonheur mais aussi de rêves pour l'avenir. J'en profite aussi pour remercier tous les auteurs, la formidable équipe de Performances Médicales et nos sponsors : Bayer, Bausch + Lomb et Novartis. Merci aussi à vous tous pour votre fidélité et bonne lecture !

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone
des Spécialistes de la Rétine

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

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

Rédacteur en chef
R. Tadayoni

Conseiller de la rédaction
T. Desmettre

Directeur de la publication
R. Niddam

Secrétariat de rédaction
M. Anglade, M. Meissel

Rédacteur graphiste
M. Perazzi

Maquette, PAO
D. Plaisance

Publicité
D. Chargy

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

Imprimerie
Impression : bialec
23, allée des Grands-Pâquis
54180 Heillecourt
Commission paritaire : 0121 T 81115
ISSN : 1242–0018
Dépôt légal : 4e trimestre 2019

Cahier 2 – Décembre 2019 n° 267

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 27

Éditorial 3
R. Tadayoni

Des collyres autour des injections intravitréennes 5
V. Krivosic

Quand l'OCT-A dispense-t-il de l'angiographie à la fluorescéine ? 8
M.-B. Rougier

Signes de maculopathie liée à l'âge avant 50 ans 13
S. Mrejen

Décollement avec PVR : techniques et astuces de prise en charge 18
J.-P. Berrod, J.-B. Conart

Les implants rétiniens : la fin ou le début d'une nouvelle ère ? 22
D. Gaucher

Photo de couverture : Détection par algorithme des zones de non-perfusion sur une image d'OCT-A grand champ d'un patient diabétique. Image du Dr Gabriel Hallali, service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris et Raphaël Groscot, Université Paris Dauphine, CEREMADE.

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

Article pour tous **Article plus orienté pour les rétinologues**

Un bulletin d'abonnement est en page 12

Des collyres autour des injections intravitréennes

RÉSUMÉ : Parmi les collyres encadrants les injections intravitréennes (IVT), les plus importants sont ceux qui permettent de désinfecter le globe oculaire. En effet, le principal risque des IVT est l'endophtalmie, qui peut avoir des conséquences graves pour la fonction visuelle et le globe oculaire. Ce risque est faible, de l'ordre de 1/1000 à 1/4000 en fonction des études. La meilleure prophylaxie de l'endophtalmie semble actuellement reposer essentiellement sur la polyvidone iodine. Les antibiotiques ne semblent pas permettre de diminuer le risque infectieux, il se pourraient même qu'ils l'augmentent légèrement du fait de la création de résistances bactériennes locales.
Les autres collyres que l'on utilise sont les anesthésiques locaux, qui sont nécessaires et suffisants pour insensibiliser la surface de l'œil au moment de l'IVT, et les collyres mouillants et cicatrisants, qui permettent de soulager l'irritation du globe oculaire au décours de l'IVT.

→ **V. KRIVOSIC**
Centre ophtalmologique de l'Odéon,
Hôpital Lariboisière, Paris Cité Sorbonne, PARIS.

L'injection intravitréenne (IVT) est actuellement un geste de soin banal en ophtalmologie. Plusieurs milliers d'IVT sont réalisées chaque année dans les centres spécialisés dans la prise en charge des maladies de la rétine. La technique du geste est bien codifiée. Les risques de lésion du globe oculaire (déchirure rétinienne, embrochage du cristallin…) sont extrêmement limités. La tolérance des médicaments injectés est plutôt bonne. Le principal risque des IVT est l'endophtalmie. Celui-ci est de l'ordre de 0,01 à 0,08 % [1].

La prévention de l'infection de tout geste invasif repose sur l'asepsie et l'antisepsie. Les mesures mises en place autour des IVT sont inspirées de celles limitant le risque d'endophtalmie en chirurgie du segment antérieur [2]. Les mesures d'asepsie sont actuellement validées, efficaces et bien codifiées. Elles reposent sur l'utilisation de matériels stériles dans un environnement propre (***tableau I***). Les mesures d'antiseptie consistent en la désinfection du site opératoire par la polyvidone iodine d'une part et la prescription d'une antibioprophylaxie d'autre part. Les modalités de cette antibioprophylaxie ont évolué vers un allègement des procédures depuis la commercialisation des premières molécules injectables en 2007.

La polyvidone iodine

La première étude ayant évalué l'efficacité des molécules en injection intravitréenne est celle du pegaptanib. Les patients inclus dans cette étude aux États-Unis étaient injectés à la lampe à fente avec un minimum de procédure d'asepsie et d'antisepsie. Dans ces conditions, 0,18 % des patients ont présentés une endophtalmie [3].

L'environnement des IVT a donc été réévalué et il est actuellement recommandé de réaliser les injections dans une "salle dédiée", si ce n'est au bloc opératoire, et dans des conditions d'asepsie de type chirurgical (***tableau II***). Les germes responsables des endophtalmies post-IVT proviennent le plus souvent des paupières et des culs-de-sac conjonctivaux. Il semble donc indispensable de désinfecter la surface oculaire avant toute injection.

	Mise au point de l'Afssaps/ ANSM de 2011 [4]	American Academy of Ophthalmology, 2014 [5]
Lieu de l'injection	Bloc opératoire ou salle dédiée	Cabinet, bloc opératoire ou salle dédiée
Anesthésie	Topique	Topique
Antiseptie	Polyvidone iodine 5 %	Polyvidone iodine 5 %
Utilisation d'un écarteur	Recommandée	Pas de consensus
Antibioprophylaxie	En fonction de l'AMM du médicament	Non recommandée

Tableau I : Bonnes pratiques des injections intravitréennes.

POINTS **FORTS**

- La prévention de l'endophtalmie post-injection intravitréenne (IVT) repose sur le badigeonnage des paupières, des culs-de-sac conjonctivaux et de la surface oculaire à la polyvidone iodine 5 %.
- L'antibioprophylaxie topique pré, per et post-IVT ne permettrait pas de diminuer le risque d'endophtalmie.
- La répétition de l'instillation d'antibiotiques en topique génère une résistance bactérienne.
- Les collyres anesthésiants sont nécessaires et suffisants pour insensibiliser le globe oculaire au moment de l'IVT.
- Les collyres mouillants et cicatrisants permettent de soulager l'irritation de la surface oculaire au décours de l'IVT.

Pièce aux murs et sols lisses, non encombrée, bien éclairée, entretenue régulièrement.
Présence d'un distributeur de produit hydro-alcoolique pour l'hygiène des mains, d'une poubelle équipée pour le recueil des déchets d'activité de soins à risque infectieux et d'un collecteur à objet piquant, coupant, tranchant.
Un bionettoyage des surfaces horizontales (essuyage humide avec un détergent désinfectant) est réalisé avant le début de chaque séance d'injection.
Pendant chaque procédure d'injection, il convient de limiter les turbulences aériennes dans la salle dédiée en maintenant fenêtres et portes fermées. Les systèmes de conditionnement d'air (ventilo-convecteur, climatiseur à air pulsé…) pouvant souffler sur la zone patient ou remettre en suspension les particules de poussière sont arrêtés. Ceci ne concerne pas les systèmes de traitement d'air associant surpression, filtration et renouvellement pour délivrer une qualité d'air maîtrisée.

Tableau II : Caractéristiques d'une salle dédiée. Source : mise au point de l'Afssaps/ANSM de 2011 sur les Bonnes Pratiques d'injection intravitréenne [4].

La polyvidone iodine "diluée" à usage ophtalmique est communément utilisée en chirurgie du fait de son activité antimicrobienne à large spectre, de son faible taux de résistance et de son bon rapport coût/efficacité [2, 6]. La concentration habituellement utilisée est de 5 %. À ce dosage, il est possible d'obtenir une nette réduction de la flore microbienne tout en limitant les risques de toxicité sur la surface cornéenne. Le temps de pose doit être d'au moins 30 secondes [7]. En cas d'intolérance à la polyvidone iodine, certains préconisent l'utilisation de chlorhexidine, qui permettrait également une bonne désinfection de la surface oculaire [8].

Les antibiotiques

Une antibioprophylaxie encadrant les injections a été instaurée en se basant, tout comme pour la polyvidone iodine, sur les pratiques de la chirurgie du segment antérieur. En France, une antibioprophylaxie par voie générale a initialement été recommandée. Les fluoroquinolones de 4e génération ont été utilisées du fait de leur passage en intra-oculaire. L'antibioprophylaxie topique a par la suite remplacé la voie générale.

Plusieurs méta-analyses rapportent cependant que le risque d'endophtalmie ne serait pas réduit par celle-ci [9-11]. Une méta-analyse de 9 études parue en 2015 dénombrait 88 endophtalmies pour 174 159 IVT, soit une incidence de 0,051 %. L'incidence des endophtalmies était de 0,052 % en cas d'antibioprophylaxie et de 0,048 % en l'absence d'antibioprophylaxie [9]. Une autre étude, parue en 2017, dénombrait 74 endophtalmies pour 147 203 IVT avec antibioprophylaxie et 55 endophtalmies pour 211 418 IVT sans antibioprophylaxie. Les auteurs notaient une légère augmentation du risque infectieux en cas d'antibioprophylaxie [10]. Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que l'utilisation répétée d'antibiotiques locaux induirait une résistance bactérienne et augmenterait ainsi la quantité d'organismes multirésistants, et ce même si les antibiotiques sont administrés à faible dose pendant une courte durée [12].

Ainsi, en pratique clinique, de nombreux praticiens ont arrêté de prescrire une antibioprophylaxie pour les IVT.

Conclusion

L'IVT est un geste court qui peut être facilement réalisé en "externe". La préparation du globe oculaire peut être parfaitement réalisée en topique. L'anesthésie de l'œil est habituellement réalisée par des collyres (oxybuprocaïne, tétracaïne). Les patients particulièrement sensibles peuvent néanmoins bénéficier de gel à la lidocaïne ou d'injection sous-conjonctivale de lidocaïne. Il est possible de limiter le risque d'endophtalmie à un taux de l'ordre de 1 pour 4 000 injections par des procédures qui sont maintenant bien codifiées. Il semblerait que la polyvidone iodine soit la meilleure prophylaxie de l'infection.

Enfin, non seulement le geste mais également l'agression de la surface oculaire par les anesthésiants et la polyvidone iodine peuvent être source de douleurs et d'inconfort pendant les heures qui suivent l'injection. La prescription de

collyres mouillants et cicatrisants permet le plus souvent de prévenir et/ou de soulager les patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Shah CP, Garg SJ, Vander JF *et al.* Outcomes and risk factors associated with endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology*, 2011;118:2028-2034.
2. Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update. *Ophthalmology*, 2002;109:13-24.
3. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET *et al.*; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2004;351:2805-2816.
4. Bodaghi B, Korobelnik JF, Cochereau I *et al.* [Intravitreal injections: AFSSAPS guide to good practice]. *J Fr Ophtalmol*, 2012;35:69-71.
5. Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS *et al.* Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina*, 2014;34:S1-S18.
6. Grzybowski A, Kanclerz P, Myers WG. The use of povidone-iodine in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol*, 2018;29:19-32.
7. Friedman DA, Mason JO, Emond T *et al.* Povidone-iodine contact time and lid speculum use during intravitreal injection. *Retina*, 2013;33:975-981.
8. Merani R, McPherson ZE, Luckie AP *et al.* Aqueous chlorhexidine for intravitreal injection antisepsis: a case series and review of the literature. *Ophthalmology*, 2016;123:2588-2594.
9. Benoist d'Azy C, Pereira B, Naughton G *et al.* Antibioprophylaxis in prevention of endophthalmitis in intravitreal injection: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 2016;11:e0156431.
10. Menchini F, Toneatto G, Miele A *et al.* Antibiotic prophylaxis for preventing endophthalmitis after intravitreal injection: a systematic review. *Eye*, 2018;32:1423-1431.
11. Reibaldi M, Pulvirenti A, Avitabile T *et al.* Pooled estimates of incidence of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents with and without topical antibiotic prophylaxis. *Retina*, 2018;38:1-11.
12. Kim SJ, Toma HS, Midha NK *et al.* Antibiotic resistance of conjunctiva and nasopharynx evaluation study: a prospective study of patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmology*, 2010;117:2372-2378.

V. KRIVOSIC
Centre ophtalmologique de l'Odéon,
Hôpital Lariboisière,
Paris Cité Sorbonne, PARIS.

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

Quand l'OCT-A dispense-t-il de l'angiographie à la fluorescéine ?

RÉSUMÉ : En raison des améliorations récentes des machines, l'OCT-A peut remplacer l'angiographie à la fluorescéine dans de nombreuses affections rétiniennes, à la condition d'examiner tous les plexus vasculaires d'une part et de disposer d'un OCT-A grand champ d'autre part. De plus, l'analyse des coupes B-scan de l'OCT-A peut se révéler très utile, notamment pour le diagnostic des vasculopathies polypoïdales.
Dans la plupart des uvéites, l'angiographie à la fluorescéine garde une place importante mais, dans certains syndromes des taches blanches, l'OCT-A peut être suffisant. Concernant l'œdème papillaire, l'analyse morphologique du réseau capillaire péripapillaire en OCT-A, lorsque la qualité d'acquisition le permet, apporte des éléments discriminants pour différencier un œdème inflammatoire d'un œdème ischémique.

→ **M.-B. ROUGIER**
Unité Rétine, Uvéites, Neuro-ophtalmologie, service d'Ophtalmologie, Hôpital Pellegrin, CHU de BORDEAUX.

En raison de son accessibilité, de son innocuité et surtout de ses performances, il est tentant de remplacer nos angiographes par une machine d'OCT-angiographie (OCT-A). L'engouement pour cette nouvelle méthode d'imagerie est certes mérité, d'autant que la technologie ne cesse d'évoluer, nous donnant à voir de plus en plus profond, de plus en plus finement et de plus en plus vite. Cependant, il reste encore bien des indications pour l'angiographie à la fluorescéine (AF), quand ces 2 techniques ne se complètent pas l'une l'autre.

DMLA

1. L'OCT-A remplace l'AF

De nombreuses publications nous montrent que l'OCT-A permet de diagnostiquer rapidement et de façon fiable des néovaisseaux choroïdiens (NVC) dans le cadre d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge ([DMLA] ou secondaires à une autre pathologie) et devient ainsi l'examen de première intention [1]. L'OCT-A est même plus performant que l'AF pour le diagnostic des NVC quiescents qui, par définition, n'exsudent pas [2, 3] (***fig. 1***). L'exemple type est la choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) compliquée de NVC ou les NVC associés à une pachychoroïde.

Il est probable que, dans un futur proche, les méthodes de quantification et d'analyse automatique permettent également de réaliser un suivi des NVC après traitement et ainsi d'adapter le rythme des injections en fonction de cette analyse [4].

2. L'OCT-A ne remplace pas l'AF

Si des NVC ne répondent pas correctement à un traitement anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) bien conduit, la règle d'or consiste à remettre en question le diagnostic initial de DMLA. Dans ce cas, l'AF, associée à l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) quand c'est possible, permet souvent de redresser un diagnostic.

Si parfois le diagnostic de DMLA était totalement erroné, il s'agit le plus souvent d'une vasculopathie polypoïdale, classiquement mal individualisable en OCT-A. Cependant, s'il est admis que l'OCT-A en face a, dans les meilleures cas, un taux de détection des polypes de 66 % [5], l'OCT-A B-scan est en revanche plus performant, mettant en évidence une image de flux au sommet du polype (***fig. 2***). Ceci confirme bien l'importance, lors de l'analyse d'un OCT-A, non seulement de modifier manuellement la segmentation automatique, mais également de coupler les images B-scan et en face.

Rétinopathie diabétique

1. L'OCT-A remplace l'AF

Il a été montré que le diagnostic de maculopathie ischémique est non seulement aisé en OCT-A, mais également que des altérations de la maille capillaire périmaculaire sont présentes bien avant la survenue d'une rétinopathie diabétique (RD) [6]. Rappelons qu'il est nécessaire de coupler l'analyse des plexus

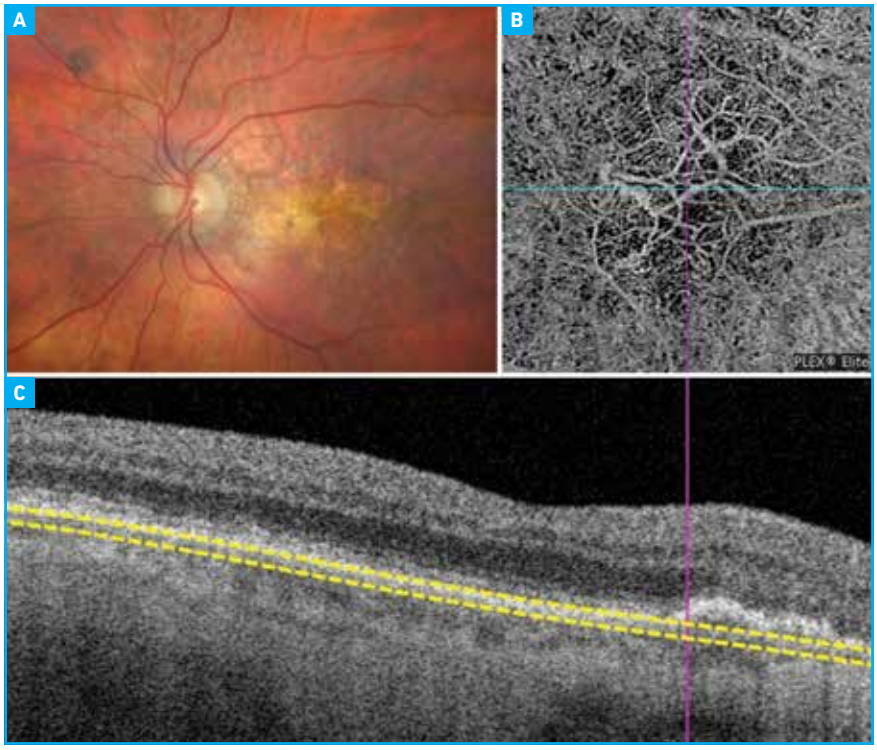


Fig. 1A : Fond d'œil gauche d'un patient de 79 ans présentant un FIPED (*Flat Irregular Pigment Epithelium Detachment*) sans signe exsudatif. **B :** sur une coupe OCT-A en face de 3 × 3 mm (PLEX Elite 9000 device – Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, USA), un néovaisseau choroïdien est parfaitement visible. **C :** coupe B-scan correspondante.

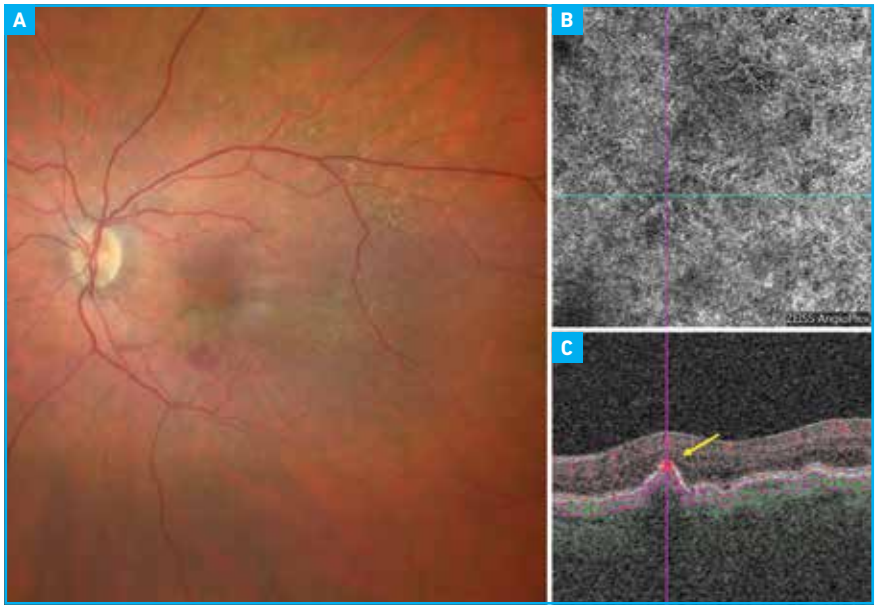


Fig. 2A : Fond d'œil gauche d'une patiente de 86 ans présentant une vasculopathie polypoïdale. **B :** sur la coupe OCT-A en face de 6 × 6 mm (AngioPlex – Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, USA) au niveau de la choriocapillaire, aucun polype n'est visible. **C :** sur la coupe B-scan de l'OCT-A, on retrouve l'image caractéristique d'un polype avec une image de flux à son sommet (**flèche**).

superficiel et profond pour un diagnostic fiable. Concernant la détection des microanévrismes, en raison d'un flux difficilement détectable en OCT-A, l'AF semble plus performante ou en tout cas permet d'en détecter davantage [7]. Cependant, si on examine non pas le seul plexus superficiel mais aussi le plexus profond, le taux de détection augmente.

Concernant l'analyse de la rétine périphérique, l'OCT-A peut remplacer l'AF si et seulement s'il s'agit d'un OCT-A grand champ. Dans ce cas, une certaine ambiguïté demeure concernant la définition d'une image grand champ. Si les constructeurs désignent comme grand champ une image de 9 × 9 mm, rappelons qu'il s'agit en réalité d'une image de 30°, donc insuffisante pour détecter une RD. Certaines machines effectuent un montage automatique à partir de plusieurs images, augmentant ainsi la surface rétinienne examinée. Mais dans la littérature, on considère que l'OCT-A est équivalent à l'AF lorsqu'il couvre environ 70°, ce qui correspond à un montage à partir de 5 images de 12 × 12 mm [8]. Dans ce cas, même si la surface couverte en OCT-A reste inférieure à celle obtenue en angiographie grand champ, les données fournies par l'OCT-A sont cliniquement pertinentes et suffisantes pour une décision thérapeutique (***fig. 3***).

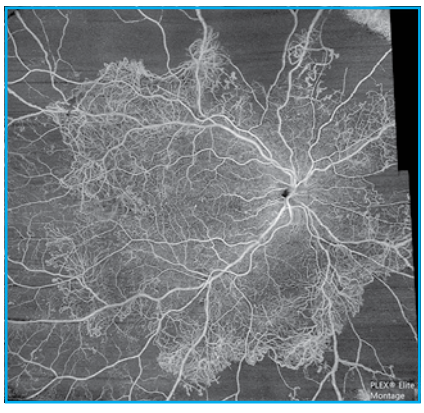


Fig. 3 : Montage de 5 images d'OCT-A en face de 12 × 12 mm chez un patient diabétique (PLEX Elite 9000 device – Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, USA). Dans ce cas, le diagnostic de rétinopathie diabétique proliférante est évident et l'AF n'est pas nécessaire.

POINTS **FORTS**

- L'OCT-A est l'examen de première intention dans la DMLA et le diagnostic des NVC.
- L'analyse de la périphérie rétinienne dans le diabète et les OVCR nécessite un OCT-A grand champ de 70° minimum, sinon c'est l'AF qui demeure l'examen de référence.
- L'OCT-A permet le diagnostic de certains syndromes des taches blanches (épithéliopathie en plaques, choroïdite serpigineuse, Vogt-Koyanagi-Harada).
- La détection en OCT-A des polypes et des macroanévrismes nécessite l'analyse combinée des images en face et B-scan.

2. L'OCT-A ne remplace pas l'AF

En conséquence de ce qui a été dit ci-dessus, en l'absence d'OCT-A grand champ, l'AF reste indispensable pour la surveillance de la rétine périphérique. On ajoutera également qu'en cas d'œdème chronique, il faut rechercher des macroanévrismes. Ceux-ci sont en général visibles sur une coupe B-scan en OCT et OCT-A, mais il est plus facile de les localiser en ICG avant d'envisager un traitement laser focal [9].

Uvéites

1. L'OCT-A remplace l'AF

L'OCT-A a trouvé une place dans l'imagerie de l'uvéite assez tardivement en raison de son incapacité à détecter les vascularites (cf. infra). Mais depuis l'introduction de l'OCT-A *swept-source*, permettant une bien meilleure visualisation de la choroïde, il existe des situations dans lesquelles l'OCT-A peut se substituer totalement à l'AF [10]. Il s'agit de certains syndromes des taches blanches comme l'épithéliopathie en plaques, la choroïdite serpigineuse et la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Dans ces trois pathologies, il existe à la phase aiguë une disparition du flux au niveau choroïdien se traduisant par des spots noirs, spots correspondant aux taches hypofluorescentes en ICG. Ces spots sont secondaires à une ischémie choroïdienne pour les 2 premières pathologies et à un effet masque dû aux granulomes dans le VKH (***fig. 4***).

Dans ces cas typiques, l'OCT B-scan couplé à l'OCT-A est suffisant pour poser le diagnostic. On ajoutera que l'OCT-A permet également de détecter des NVC compliquant une choroïdite ou des néovaisseaux prérétiniens compliquant des vascularites occlusives. Et comme pour les pathologies vasculaires, elle peut détecter des altérations de la densité vasculaire.

2. L'OCT-A ne remplace pas l'AF

Une des limites de l'OCT-A est qu'il ne permet pas de détecter les vascularites. Or, leur présence est un paramètre essentiel du diagnostic et de la décision thérapeutique. De ce fait, l'AF (et l'ICG pour d'autres raisons) demeure indispensable dans la plupart des uvéites.

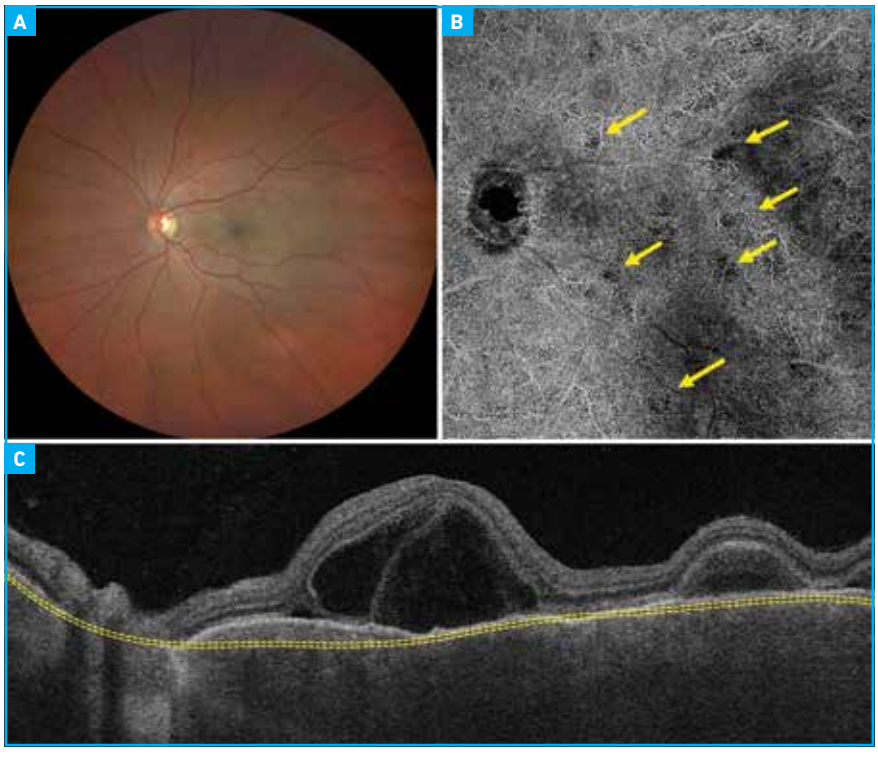


Fig. 4 : Patiente de 30 ans présentant une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. **A :** sur la photo couleur, on devine les décollements séreux rétiniens (DSR) grisâtres. **B :** Sur l'OCT-A en face 12 × 12 mm (PLEX Elite 9000 device – Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, USA) au niveau de la choroïde, de nombreux spots noirs apparaissent (**flèches**), correspondant à des effets masques induits par les granulomes inflammatoires. **C :** sur la coupe B-scan, les DSR sont typiquement cloisonnés. Dans ce cas, l'angiographie n'a pas été nécessaire.

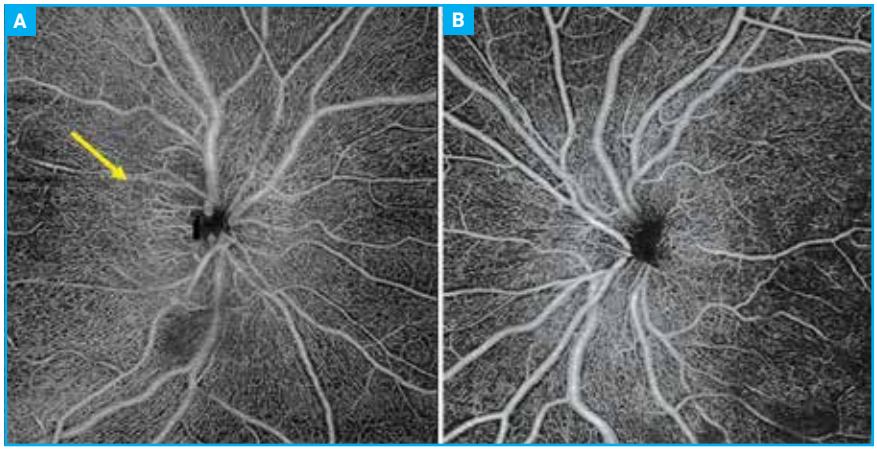


Fig. 5 : Plexus superficiel d'une neuropathie optique ischémique antérieure aiguë (**A**) et d'une papillite (**B**). Dans le cas de la neuropathie ischémique, on constate une diminution de la densité vasculaire associée à des vaisseaux tortueux (**flèche**). Dans la papillite, la distribution homogène des capillaires péripapillaires est conservée, sans déficit de la densité vasculaire.

Œdème papillaire

1. L'OCT-A remplace l'AF

Le diagnostic d'œdème papillaire (OP) est en général aisé. En revanche, il est parfois difficile de faire un diagnostic étiologique et notamment de différencier un OP inflammatoire d'un OP ischémique. Il a été montré que, dans les OP ischémiques, on retrouvait des altérations de la vascularisation papillaire et péripapillaire : capillaires tortueux, disparition de la distribution radiaire des capillaires péripapillaires associée à une diminution de la densité vasculaire (***fig. 5***). Ces anomalies ne sont pas présentes dans les OP inflammatoires [11].

Il a également été montré que, dans les neuropathies optiques ischémiques antérieures aiguës de la maladie de Horton, il était possible de mettre en évidence une ischémie choroïdienne en OCT-A [12].

2. L'OCT-A ne remplace pas l'AF

Une des limites de l'OCT-A est qu'il nécessite une bonne fixation, ce qui n'est pas toujours le cas dans les OP associés à une baisse importante de la vision. Dans ces cas, l'OCT-A papillaire ne permet pas de distinguer le type d'OP. Il faudra réaliser une AF avec clichés aux temps précoces afin de détecter ou non la présence d'un retard de perfusion papillaire et, en fonction, s'orienter vers un OP ischémique ou inflammatoire.

Miscellanées

1. Télangiectasies maculaires

L'AF ne permettant pas d'analyser le plexus profond, l'OCT-A a ici toute sa place [13]. Cependant, pour qu'elles soient détectées, il est souvent nécessaire de modifier la segmentation automatique. De même, lorsque les télangiectasies maculaires de type 2 sont compliquées de NVC, l'OCT-A remplace parfaitement l'AF [14].

2. OVCR

Pour les occlusions veineuses centrales de la rétine (OVCR), on peut s'appuyer sur le même raisonnement que celui de la RD.

Conclusion

On retiendra que, dans la plupart des pathologies rétiniennes pour lesquelles une analyse de la vascularisation est nécessaire, l'OCT-A se substitue à l'AF. Le plus souvent il sera suffisant mais, s'il ne permet pas de répondre à nos doutes diagnostiques, une AF complémentaire s'avèrera utile.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nikolopoulou E, Lorusso M, Micelli Ferrari L *et al.* Optical coherence tomography angiography versus dye angiography in age-related macular degeneration: sensitivity and specificity analysis. *BioMed Res Int*, 2018;2018:1-7.
2. Carnevali A, Capuano V, Sacconi R *et al.* OCT angiography of treatment-naïve quiescent choroidal neovascularization in pachychoroid neovasculopathy. *Ophthalmol Retina*, 2017;1:328-332.
3. Bousquet E, Bonnin S, Mrejen S *et al.* Optical coherence tomography angiography of flat irregular pigment epithelium detachment in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2018;38:629-638.
4. Taibouni K, Chenoune Y, Miere A *et al.* Automated quantification of choroidal neovascularization on optical coherence tomography angiography images. *Comput Biol Med*, 2019;114:103450.
5. Zhan Z, Sun L, Jin C *et al.* Comparison between non-visualized polyps and visualized polyps on optical coherence tomography angiography in polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019;257:2349-2356.
6. Cennamo G, Romano MR, Nicoletti G *et al.* Optical coherence tomography angiography versus fluorescein angiography in the diagnosis of ischaemic diabetic maculopathy. *Acta Ophthalmol*, 2017;95:e36-e42.
7. Hamada M, Ohkoshi K, Inagaki K *et al.* Visualization of microaneurysms using optical coherence tomography angiography: comparison of OCTA en face, OCT B-scan, OCT en face, FA, and IA images. *Jpn J Ophthalmol*, 2018;62:168-175.

8. Sawada O, Ichiyama Y, Obata S *et al.* Comparison between wide-angle OCT angiography and ultra-wide field fluorescein angiography for detecting non-perfusion areas and retinal neovascularization in eyes with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018;256:1275-1280.
9. Paques M, Philippakis E, Bonnet C *et al.* Indocyanine-green-guided targeted laser photocoagulation of capillary macroaneurysms in macular oedema: a pilot study. *Br J Ophthalmol*, 2017;101:170-174.
10. Dingerkus VLS, Munk MR, Brinkmann MP *et al.* Optical coherence tomography angiography (OCTA) as a new diagnostic tool in uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2019; 9:10.
11. Rougier MB, Le Goff M, Korobelnik JF. Optical coherence tomography angiography at the acute phase of optic disc edema. *Eye Vis*, 2018;5:15.
12. Rougier MB, Delyfer MN, Korobelnik JF. OCT angiographie d'une ischémie choroïdienne au cours d'une maladie de Horton. *J Fr Ophtalmol*, 2017;40: 438-439.
13. Thorell MR, Zhang Q, Huang Y *et al. Swept-source* OCT angiography of macular telangiectasia type 2. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2014;45:369-380.
14. Zhang Q, Wang RK, Chen CL *et al.* Swept source optical coherence tomography angiography of neovascular macular telangiectasia type 2. *Retina*, 2015;35:2285-2299.

→ **M.-B. ROUGIER**
Unité Rétine, Uvéites, Neuro-ophtalmologie, service d'Ophtalmologie, Hôpital Pellegrin, CHU de BORDEAUX.

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

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 :

Signes de maculopathie liée à l'âge avant 50 ans

RÉSUMÉ : Les drusen apparaissent habituellement après l'âge de 50 ans et représentent les stades précoces de la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou maculopathie liée à l'âge. Dans certains cas, les drusen peuvent être présents avant l'âge de 50 ans. Les drusen du sujet jeune incluent principalement les drusen cuticulaires qui sont une forme frontière de la DMLA survenant plus jeune avec une composante génétique plus forte, les drusen dominants qui sont une dystrophie monogénique (mutation *EFEMP1*) et les drusen colloïdes sans mutation génétique spécifique connue. Des drusen peuvent être retrouvés dans certaines dystrophies monogéniques et peuvent être aussi associés à certaines pathologies systémiques. La présence de drusen, dépôts et altérations de l'EPR avant l'âge de 50 ans nécessite donc une caractérisation précise du phénotype grâce à l'imagerie multimodale et un bilan diagnostique systémique et génétique adapté [1, 2]**.**

→ **S. MREJEN**
CHNO des Quinze-Vingts, CIL Centre ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, PARIS.

Les drusen sont des dépôts extracellulaires principalement lipidiques accumulés entre l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et la couche collagène interne de la membrane de Bruch. Ils apparaissent habituellement après l'âge de 50 ans et représentent les stades précoces de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou maculopathie liée à l'âge (MLA). On distingue principalement les drusen séreux sous-épithéliaux et les pseudodrusen réticulés sous-rétiniens.

Cependant, dans certains cas, les drusen peuvent être présents avant l'âge de 50 ans et doivent alors faire évoquer d'autres diagnostics. Les drusen du sujet jeune incluent principalement les drusen cuticulaires qui sont une forme frontière de la DMLA survenant plus jeune avec une composante génétique plus forte, les drusen dominants qui sont une dystrophie monogénique (mutation *EFEMP1*) et les drusen colloïdes sans mutation génétique spécifique connue.

Des drusen peuvent être retrouvés dans certaines dystrophies monogéniques et peuvent être aussi associés à certaines pathologies systémiques. La présence de drusen, dépôts et altérations de l'EPR (AEPs) avant l'âge de 50 ans nécessite donc une caractérisation précise du phénotype grâce à l'imagerie multimodale et un bilan diagnostique systémique et génétique adapté [1, 2].

Drusen du sujet jeune

1. Drusen cuticulaires

Gass fut le premier à décrire les drusen cuticulaires comme d'innombrables petites lésions jaunâtres de diamètre uniforme (25-75 µm) concentrées en cluster, surtout au niveau maculaire, et dont la densité diminue vers la périphérie (***fig. 1 et 2***). Ces dépôts localisés entre la couche collagène interne de la membrane de Bruch et l'EPR ont une composition similaire aux drusen conventionnels. Ils sont hyperfluorescents dès les temps précoces de l'angiographie à la fluorescéine, ce qui leur donne leur aspect pathognomonique en "ciel étoilé" tel qu'il a été décrit par J. D. Gass. Sur l'OCT-SD, leur aspect typique est en "dents de scie". Ils sont considérés comme une forme frontière de la DMLA pouvant survenir chez des sujets plus jeunes avec une composante génétique plus forte.

Les études les plus récentes sur plusieurs centaines de patients concluent qu'il s'agit bien d'une forme particulière de la DMLA car les patients développent également des néovaisseaux choroïdiens et de l'atrophie, mais avec un meilleur pronostic visuel au long cours que les autres phénotypes de drusen [3, 4]. L'association avec du matériel vitelliforme secondaire est typique et fréquente (environ 25 %).

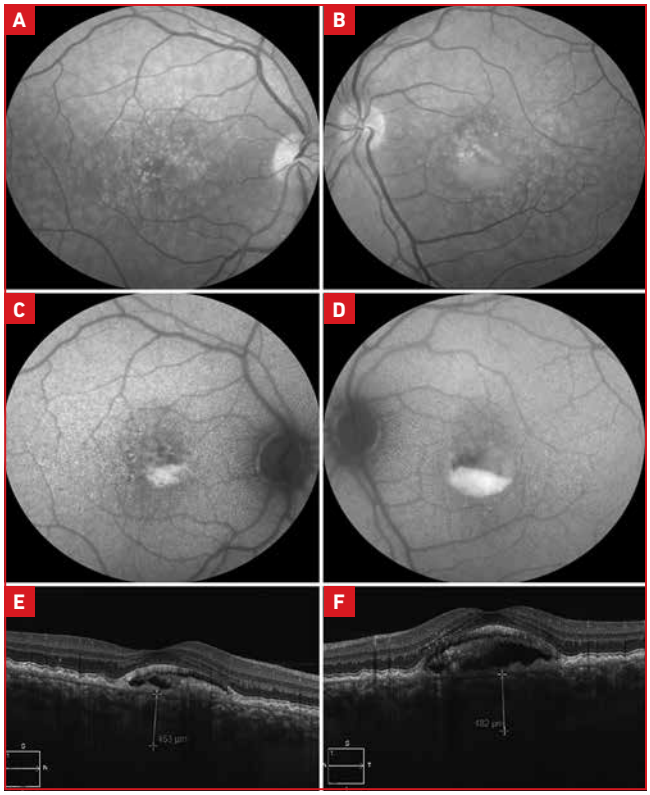


Fig. 1 : Imagerie multimodale d'une patiente de 45 ans présentant des drusen cuticulaires avec dépôts de matériel bilatéraux. L'acuité visuelle est à 9/10 sur l'œil droit et 8/10 sur l'œil gauche et la patiente se plaint de métamorphopsies bilatérales. Les rétinophotos en filtre vert (**A, B**) mettent en évidence d'innombrables drusen de petit diamètre organisés en cluster qui apparaissent hypoautofluorescents avec un liseré hyperautofluorescent sur les clichés en autofluorescence (**C, D**). Sur l'OCT-SD, on note l'aspect typique des drusen cuticulaires en "dents de scie" avec des dépôts de matériel vitelliforme sous-rétiniens centraux.

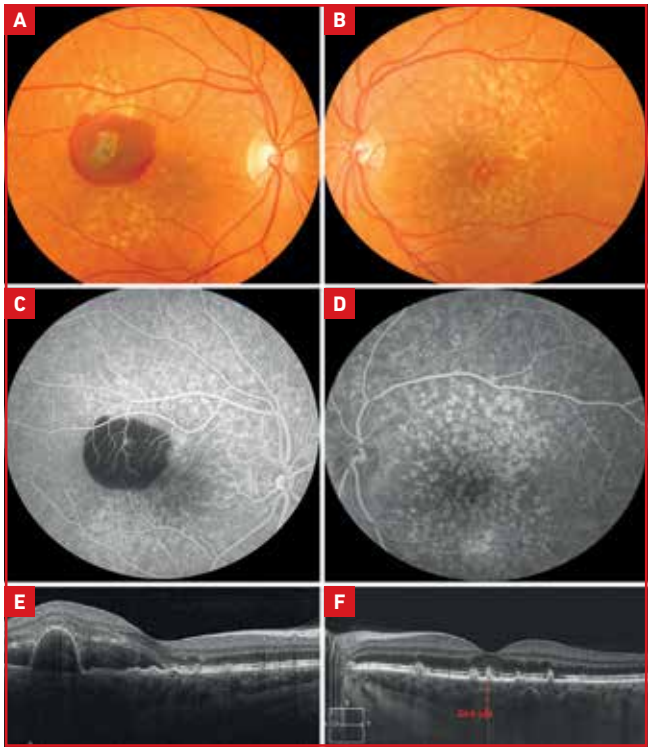


Fig. 2 : Imagerie multimodale d'une patiente de 48 ans présentant des drusen cuticulaires avec néovascularisation secondaire droite. L'acuité visuelle est à 8/10 avec métamorphopsies aiguës sur l'œil droit et 10/10 sur l'œil gauche. Les rétinophotos en couleur (**A, B**) mettent en évidence des drusen cuticulaires bilatéraux associés à une hémorragie sous-rétinienne temporomaculaire droite. Sur l'angiographie à la fluorescéine (**C, D**), on note des néovaisseaux occultes avec diffusion hétérogène de fluorescence au centre de l'hémorragie droite. L'OCT-SD (**E, F**) met en évidence un DEP vascularisé surmonté d'un décollement séreux rétinien à l'œil droit et des drusen cuticulaires en "dents de scie" à l'œil gauche.

Balaratnasingam *et al.* ont évalué 240 yeux (120 patients) et retrouvé des AEPs dans 47 % des cas, des dépôts vitelliformes dans 24 % des cas, des néovaisseaux maculaires dans 12,5 % des cas et une évolution vers l'atrophie dans 25 % des cas à 5 ans [4]. Les mêmes auteurs ont ensuite défini trois phénotypes de drusen cuticulaires :
– phénotype 1 : innombrables drusen cuticulaires maculaires, la densité diminue en périphérie ;
– phénotype 2 : drusen cuticulaires éparses maculaires et périphériques ;
– phénotype 3 : phénotype mixte avec drusen cuticulaires et larges drusen (diamètre > 200 µm), parfois colloïdes.

Sakurada *et al.* [3] ont évalué de façon longitudinale 63 yeux de 38 patients pour évaluer le risque de progression vers l'atrophie ou la néovascularisation maculaire. Ils ont estimé le risque cumulé à 5 ans de développer de l'atrophie et des néovaisseaux à 28,5 et 8,5 % des cas. Le risque cumulé estimé de développer de l'atrophie ou des néovaisseaux à 5 ans était de 12, 50 et 51 % pour les phénotypes 1, 2 et 3 de drusen cuticulaires. Le risque était donc beaucoup plus élevé pour les drusen cuticulaires de phénotype 2 et 3.

Les auteurs concluent que les drusen cuticulaires font partie du spectre élargi de la DMLA (***fig. 2***).

2. Drusen colloïdes

Les drusen colloïdes sont des drusen du sujet jeune aux caractéristiques d'imagerie spécifiques, sans mutation génétique spécifique identifiée. Ce sont de larges dépôts jaunâtres (diamètre > 200 µm) de distribution préférentielle temporomaculaire (***fig. 3***). Ils peuvent aussi être plus étendus au pôle postérieur voire en périphérie rétinienne et plus ou moins confluents. Ils sont habituellement discrètement hyperautofluorescents avec un halo hypoautofluorescent. Sur l'OCT-SD, ils sont sous-épithéliaux avec un centre plus hyporéflectif que les autres drusen. Au sommet des drusen colloïdes les plus volumineux, il peut y avoir un amincissement rétinien.

Sur l'angiographie à la fluorescéine, ils sont hypofluorescents aux temps précoces et hyperfluorescents aux temps tardifs. Sur l'angiographie au

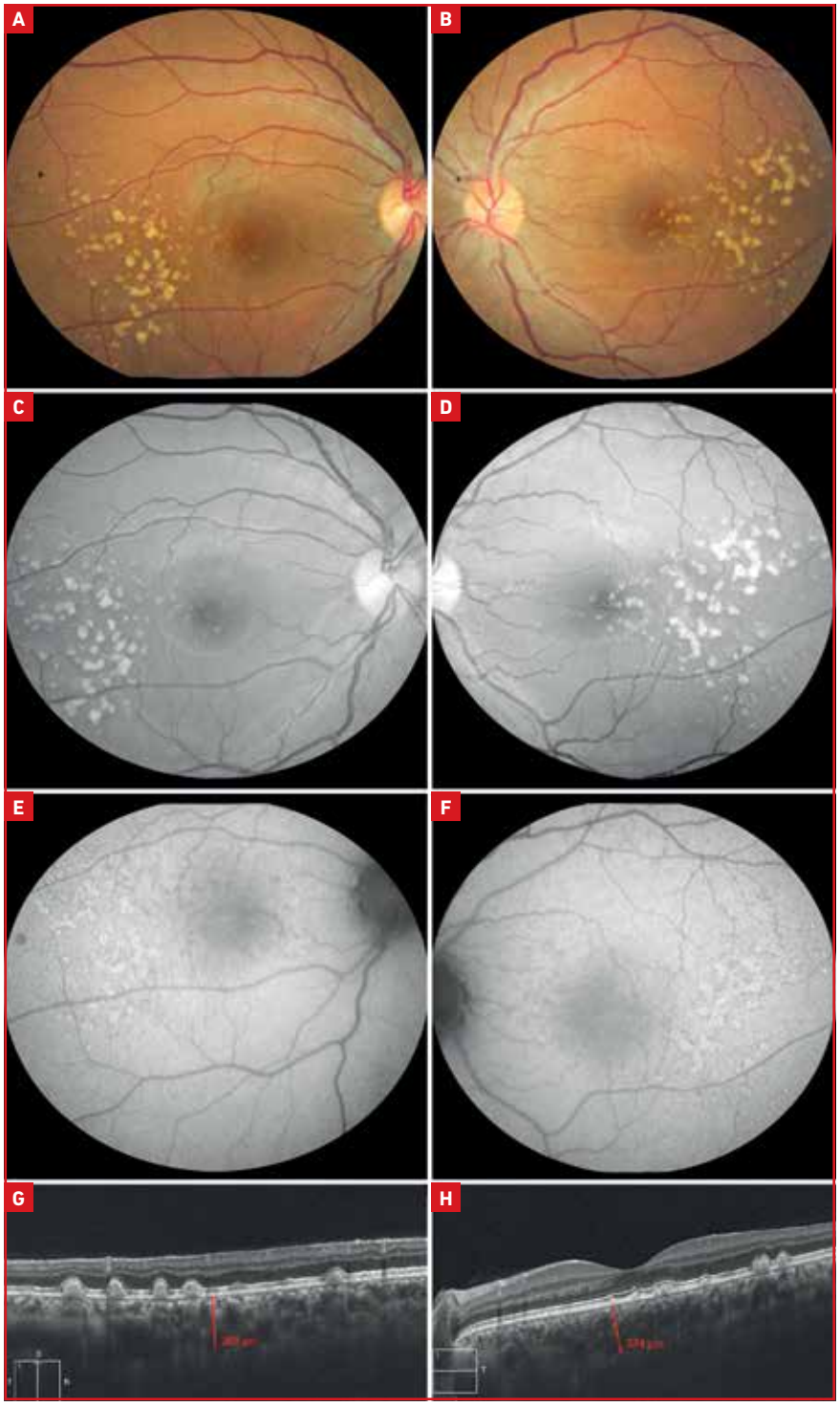


Fig. 3: Imagerie multimodale d'une patiente de 31 ans asymptomatique présentant des drusen colloïdes. L'acuité visuelle est à 10/10 des deux côtés. Les rétinophotos en couleur (**A, B**) et filtre vert (**C, D**) mettent en évidence des drusen bilatéraux et symétriques de distribution temporomaculaire. Ils sont discrètement hyperautofluorescents avec un liseré hypoautofluorescent sur le cliché en autofluorescence (**E, F**). Sur l'OCT-SD en coupe verticale temporomaculaire à droite (**G**) et horizontale centrale à gauche (**H**), on visualise de nombreux drusen colloïdes sous-épithéliaux.

vert d'indocyanine (ICG), ils sont hypofluorescents avec un anneau hyperfluorescent aux temps tardifs, ce qui a été appelé le *doughnut effect*. Cet aspect en doughnut est également visualisé sur le cliché en proche infrarouge. Ces drusen colloïdes sont associés à des déficits de la fonction visuelle minimes [5, 6].

L'histoire naturelle des drusen colloïdes est mal connue et ils ont longtemps été considérés comme bénins. Cependant, les premiers cas isolés de complications néovasculaires et d'évolution atrophique [7] ainsi que de vasculopathie polypoïdale [8] ont été rapportés récemment. L'incidence de ces complications n'est pas connue, ce qui incite à la prudence dans l'information que l'on donne aux patients atteints.

3. Drusen dominants

Les drusen dominants, aussi appelés *Malattia Leventinese* ou *Doyne honeycomb*, sont des drusen du sujet jeune de transmission autosomique dominante et liés à une mutation sur le gène *EFEMP1*. La mutation au niveau du gène *EFEMP1* résulte en une protéine fibuline-3 pathologique qui induit un épaississement focal de la membrane de Bruch maculaire. Il existe une grande variabilité phénotypique interoculaire, intrafamiliale et interfamiliale [1].

Les drusen sont présents dès l'enfance mais les premiers symptômes visuels surviennent habituellement autour de 40 ou 50 ans. Les drusen sont de distribution radiaire au niveau temporomaculaire et sont typiquement distribués également en péripapillaire. Querques *et al.* ont analysé 12 yeux de 6 patients atteints afin de déterminer les caractéristiques en imagerie multimodale. Ils ont distingué de larges drusen ronds de distribution périmaculaire et péripapillaire, aux caractéristiques proches des drusen conventionnels de la DMLA, et de petits drusen radiaires temporomaculaires, qui s'apparentent davantage aux drusen cuticulaires. Sur le cliché en autofluo-

POINTS **FORTS**

- La présence de drusen avant l'âge de 50 ans doit faire évoquer 3 étiologies principales : les drusen cuticulaires, les drusen dominants et les drusen colloïdes.
- Les drusen cuticulaires représentent une forme frontière de la DMLA avec une composante génétique plus forte et un meilleur pronostic visuel.
- Les drusen cuticulaires peuvent se compliquer de dépôts de matériel secondaires dans environ 25 % des cas. Ils peuvent aussi se compliquer de néovaisseaux et d'atrophie plus rarement que dans la DMLA classique.
- Les drusen colloïdes sont des drusen du sujet jeune aux caractéristiques d'imagerie particulières sans mutation génétique spécifique identifiée.
- D'authentiques drusen peuvent être associés dans certaines dystrophies monogéniques et dans certaines pathologies systémiques.

rescence, seuls les larges drusen ronds sont hyperautofluorescents. Sur l'angiographie à la fluorescéine et en ICG, les larges drusen ronds deviennent hyperfluorescents aux temps tardifs, alors que les petits drusen radiaires diminuent leur fluorescence aux temps tardifs [9].

Les drusen deviennent confluents au fil du temps et évoluent vers une plaque fibreuse centrale. La baisse d'acuité visuelle est liée à des migrations pigmentaires, l'évolution vers l'atrophie ou des néovaisseaux secondaires.

Drusen et dystrophies monogéniques

Des drusen peuvent être retrouvés dans certaines dystrophies monogéniques telles que : le *fundus albipunctatus*, la rétinite ponctuée albescente, la *late-onset retinal degeneration* (LORD), la dystrophie de Sorsby ou encore la maladie de Stargardt. Le bilan électrophysiologique et la recherche génétique permettront de confirmer le diagnostic [1].

1. *Fundus albipunctatus*

Le *fundus albipunctatus* est une dystrophie rare de transmission autosomique récessive liée à une mutation sur le gène *RDH5* impliqué dans le cycle de la rhodopsine. Le phénotype est caractérisé par la présence d'innombrables pseudodrusen de distribution rétinienne périphérique ainsi qu'au pôle postérieur, avec habituellement une épargne fovéolaire. Le diagnostic différentiel avec la DMLA ne pose pas de difficultés car les patients ont une histoire de cécité nocturne dès l'enfance. La dystrophie est habituellement non progressive.

2. Rétinite ponctuée albescente

La rétinite ponctuée albescente est une dystrophie rare de transmission autosomique récessive liée à une mutation sur le gène *RLBP1* impliqué dans le cycle de la rhodopsine. Le phénotype est aussi caractérisé par la présence d'innombrables pseudodrusen de distribution rétinienne périphérique ainsi qu'au pôle postérieur. Le diagnostic différentiel avec la DMLA ne pose pas de difficultés car les patients ont une histoire de cécité nocturne dès l'enfance. Par comparaison au *fundus albipunctatus*, qui est habituellement une pathologie non progressive, la rétinite ponctuée albescente est évolutive avec dégénérescence progressive des photorécepteurs bâtonnets et cônes périphériques et centraux.

3. *Late-onset retinal degeneration*

La *late-onset retinal degeneration* est une dystrophie de transmission autosomique dominante liée à une mutation sur le gène *C1QTNF5*. Le phénotype est caractérisé par la présence de drusen et d'une nyctalopie à l'âge adulte, suivie d'une dégénérescence progressive des photorécepteurs périphériques et centraux. Les patients présentent également une insertion zonulaire antérieure et des défects iriens transilluminables. Les drusen peuvent être des pseudodrusen et des drusen conventionnels.

4. Dystrophie de Sorsby

La dystrophie de Sorsby est une dystrophie maculaire de transmission autosomique dominante liée à une mutation sur le gène *TIMP3*. Le phénotype est caractérisé par l'apparition de drusen et de néovaisseaux et une atrophie rétinienne survenant entre la 3e et 6e décennie. La pathologie est progressive et cécitante. Les drusen peuvent être des pseudodrusen et des drusen conventionnels.

5. Maladie de Stargardt

La maladie de Stargardt est la dystrophie rétinienne la plus fréquente, de transmission autosomique récessive liée à une mutation sur le gène *ABCA4*. C'est une dystrophie maculaire habituellement diagnostiquée dès l'enfance à cause d'une baisse d'acuité visuelle rapide sévère bilatérale. La dystrophie est caractérisée par la présence de dépôts hyperautofluorescents sous-rétiniens, soit en réseaux appelés *flecks*, soit ponctués (pseudodrusen). Certaines formes

cliniques de diagnostic tardif moins sévères représentent un diagnostic différentiel de la DMLA.

Drusen et pathologies systémiques

1. GNMPII

La glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP) de type II est une maladie rénale idiopathique chronique et progressive, caractérisée par des dépôts denses glomérulaires. Elle est associée à des manifestations extrarénales principalement rétiniennes à type de drusen. Bien qu'il ne soit pas possible de distinguer par l'examen clinique les drusen associés à la GNMPII des drusen de la DMLA, ceux-ci apparaissent beaucoup plus tôt, vers la 2e décennie, et sont associés à un certain degré de dysfonction rénale. Les drusen cuticulaires ont été identifiés comme le phénotype le plus fréquent dans cette association systémique [1].

2. Syndrome d'Alport

Le syndrome d'Alport est une maladie héréditaire définie par l'association d'une néphropathie glomérulaire avec hématurie évoluant vers l'insuffisance rénale terminale, une surdité de perception et des anomalies oculaires. Les anomalies oculaires associent le lenticône antérieur du cristallin, pathognomonique mais rare, et des anomalies rétiniennes à type de dépôts sous-rétiniens. Les dépôts sous-rétiniens peuvent être ponctués de type pseudodrusen ou en réseau de type *flecks*. Ces dépôts sont localisés au niveau maculaire ainsi qu'en moyenne périphérie rétinienne [1].

3. Pseudoxanthome élastique

Le pseudoxanthome élastique (PXE) est une pathologie génétique rare de transmission autosomique récessive liée à une mutation sur le gène *ABCC6*. Elle est caractérisée par une calcification et une fragmentation progressives des fibres élastiques affectant principalement la peau, la rétine et les parois artérielles. Au niveau rétinien, les stries angioïdes sont associées à des dépôts sous-rétiniens de type pseudodrusen, une pigmentation et un aspect en "peau d'orange". Les stries angioïdes se compliquent habituellement de néovaisseaux dont l'évolution détermine le pronostic visuel.

Conclusion

Si la présence de drusen est nécessaire au diagnostic de DMLA, les drusen ne sont pas pour autant pathognomoniques de la DMLA et d'authentiques drusen peuvent être associés à d'autres pathologies rétiniennes et systémiques, que ce soit avant ou après 50 ans [2]. Ces drusen sont souvent impossibles à distinguer au niveau phénotypique des drusen de la DMLA. Même après l'âge de 50 ans, la présence de drusen ne suffit pas à confirmer le diagnostic de DMLA car certaines maladies héréditaires associées à des drusen, telles la dystrophie LORD ou la maladie de Stargardt, peuvent aussi se révéler après l'âge de 50 ans.

La présence de drusen, dépôts et altérations de l'EPR avant l'âge de 50 ans nécessite une caractérisation précise du phénotype grâce à l'imagerie multimodale et un bilan diagnostique adapté qui associera, selon les résultats de l'examen clinique, un bilan électrophysiologique, une recherche génétique et un bilan systémique afin de déterminer le pronostic et une prise en charge adaptée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Khan KN, Mahroo OA, Khan RS *et al.* Differentiating drusen: Drusen and drusen-like appearances associated with ageing, age-related macular degeneration, inherited eye disease and other pathological processes. *Prog Retin Eye Res*, 2016;53:70-106.
2. Saksens NT, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S *et al.* Macular dystrophies mimicking age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2014;39:23-57.
3. Sakurada Y, Parikh R, Gal-Or O *et al.* Cuticular drusen: Risk of geographic atrophy and macular neovascularization. *Retina*, 2018 [Epub ahead of print].
4. Balaratnasingam C, Cherepanoff S, Dolz-Marco R *et al.* Cuticular drusen: clinical phenotypes and natural history defined using multimodal imaging. *Ophthalmology*, 2018;125:100-118.
5. Guigui B, Querques G, Leveziel N *et al.* Spectral-domain optical coherence tomography of early onset large colloid drusen. *Retina*, 2013;33:1346-1350.
6. Guigui B, Leveziel N, Martinet V *et al.* Angiography features of early onset drusen. *Br J Ophthalmol*, 2011;95:238-244.
7. Carnevali A, Querques G. Choroidal neovascularization and geographic atrophy are potential complications of early onset large colloid drusen. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017;48:586-590.
8. Mathis T, Kodjikian L, Mauget-Faysse M *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy occurring in the context of large colloid drusen. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2016;47:1154-1156.
9. Querques G, Guigui B, Leveziel N *et al.* Multimodal morphological and functional characterization of Malattia Leventinese. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:705-714.

S. MREJEN
CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.

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

Décollement avec PVR : techniques et astuces de prise en charge

RÉSUMÉ : La prolifération vitréo-rétinienne (PVR) est la principale cause d'échec du traitement des décollements de rétine. On distingue une forme initiale présente dès l'examen du patient et une forme secondaire responsable de la récidive du décollement. Le principal facteur de PVR postopératoire est la présence d'une PVR préopératoire. Les autres signes prédictifs sont l'étendue du DR, la taille des déchirures et le *flare* > 15 photons/ms.
Le traitement est fondé sur l'obturation la plus rapide possible de toutes les déhiscences en minimisant le traumatisme chirurgical. Les cas de PVR postérieure nécessitent de réaliser une vitrectomie, un pelage de limitante interne, une dissection de toutes les membranes et un tamponnement par silicone. En cas de PVR antérieure, il peut être nécessaire de réaliser une rétinectomie périphérique ou une indentation inférieure et un tamponnement par silicone.

→ **J.-P. BERROD, J.-B. CONART**
Département d'ophtalmologie, CHRU de Nancy, Hôpital de Brabois, VANDŒUVRE-LÈS-NANCY.

La prolifération vitréo-rétinienne (PVR) est le principal obstacle à la réapplication chirurgicale des décollements de la rétine (DR). On distingue une forme spontanée présente dès les premiers signes du DR et susceptible de s'aggraver dans le temps, et une forme secondaire survenant essentiellement après échec d'un premier traitement ou après plaie perforante.

Plusieurs avancées comme la vitrectomie transconjonctivale et les systèmes de visualisation à grand champ ont diminué les échecs initiaux de la chirurgie des DR et de ce fait réduit le taux de PVR postopératoire. Malgré ces progrès, la PVR postopératoire entraîne encore 5 à 10 % d'échecs définitifs justifiant la recherche de moyens de prévention et de dépistage précoce, ainsi que d'une prise en charge adaptée à son évolutivité.

Définition et gradation de la PVR

La PVR est un phénomène complexe, d'apparition et d'évolutivité variable, mettant en jeu l'inflammation, la rupture de la barrière hématorétinienne et l'ischémie. Elle est caractérisée par une réaction de fibrose intrarétinienne et par la formation de membranes rétractiles en surface et sous la rétine neurosensorielle, aboutissant à la récidive du décollement par rétraction rétinienne. Elle a fait l'objet d'une classification de la *Retina Society Committee* en 1983, révisée en 1989 puis en 1991 pour intégrer la PVR antérieure [1].

Il existe trois stades de PVR que l'on peut schématiser ainsi :
– stade A : amas de cellules pigmentées dans le vitré et/ou sur la rétine ;
– stade B : plissement localisé de surface et/ou déchirure à bords enroulés (***fig. 1***) ;
– stade C : plis rétiniens rigides et fixés (***fig. 2***).

Fig. 1 : DR compliqué de PVR B avec macula soulevée, indication de pelage de limitante interne.

Fig. 2 : DR compliqué de PVR C initiale avec *flare* à 25 constituant une indication de vitrectomie, pelage et tamponnement par silicone.

Ce stade ultime est sous-divisé en formes antérieure (A) et postérieure (P) exprimées en méridiens d'extension, cinq types de prolifération étant définis (postérieur focal ou diffus, prolifération sous-rétinienne, contraction antérieure circonférentielle ou déplacement antérieur). Cette classification reste néanmoins peu utilisée en pratique courante car elle prend mal en compte les signes cliniques d'évolutivité, le type de déchirure ou l'étendue du décollement.

L'examen préopératoire du décollement de rétine sera complété par une rétinographie grand champ qui permet d'iconographier la présentation initiale. Il convient également de réaliser une tomographie à cohérence optique (OCT) de la macula afin de préciser l'extension du DR à la fovéa et son retentissement sur les couches externes et internes de la rétine.

L'évaluation des signes cliniques prédictifs de PVR postopératoire

Le principal facteur clinique de PVR postopératoire est l'existence d'une PVR préopératoire de grade B à C, caractérisée par des plissements rigides de la rétine. Toutefois, à un stade précoce, l'examen peut ne révéler aucun signe typique de PVR. Il conviendra alors d'évaluer la rapidité de la baisse d'acuité visuelle, l'étendue et la durée du décollement, la taille de la déchirure, la présence d'un décollement incomplet du vitré, d'une hémorragie intravitréenne ou d'un décollement choroïdien avec hypotonie qui sont des facteurs de risques de PVR postopératoire. L'importance de la réaction albumineuse dans la chambre antérieure ou *flare* est également prédictive du risque de PVR postopératoire [2], de même que l'existence d'une pseudophaquie ou d'une plaie perforante.

L'échec d'une première intervention est également un facteur majeur de PVR. Il peut être lié au mauvais positionnement de l'indentation, à l'excès de cryoapplication, à une hémorragie lors de la ponction du liquide sous-rétinien ou à une complication de la vitrectomie. La prévention de ces complications passe par une amélioration des techniques chirurgicales visant à opérer rapidement les patients en faisant le moins de gestes agressifs possible. Il convient d'obturer toutes les déhiscences en privilégiant la rétinopexie par laser ou en limitant strictement la cryopexie aux déhiscences [3].

Recherche des marqueurs biologiques de la PVR

Un taux de protéines intravitréennes élevé est un facteur de risque de PVR reconnu. Plus récemment, il a été montré que la réaction albumineuse en chambre antérieure mesurée par laser Flare Meter était un facteur prédictif de récidive du DR par PVR [2]. Dans le vitré des patients présentant une PVR, on retrouve des taux élevés d'*hepatocyte growth factor* (HGF), de *platelet derived growth factor* (PDGF), de *fibroblast growth factor* (FGF), de récepteur 1 et 2 au *tumor necrosis factor* (TNF 1 et 2), de *transforming growth factor* (TGF-β2), de *basic fibroblast growth factor* (bFGF), d'interleukine 6 et 8 (IL6 et IL8).

La mesure préopératoire du *flare* en chambre antérieure, examen non invasif, est fortement corrélée à la présence de ces facteurs. Un taux supérieur à 15 photons/ms équivaut à un risque de PVR postopératoire multiplié par un facteur 12,3 [2].

Prévention pharmacologique de la PVR

Peu de traitements ont prouvé leur efficacité chez l'homme. La daunomycine active chez l'animal n'a pas confirmé ses promesses lors d'une étude prospective randomisée [4]. La triamcinolone dans sa forme retard en injection intravitréenne, associée à une vitrectomie, diminue la rupture de la barrière hématorétinienne sans toutefois diminuer les risques de PVR postopératoire. Il en est de même de la prednisone administrée *per os* à la dose de 100 mg/j pendant 5 jours. Au vu des études publiées, la prescription prolongée de corticoïdes par voie générale en prévention de la récidive du DR par PVR ne semble pas justifiée chez les patients. De même, l'injection intravitréenne de corticoïdes retard ne permet pas de réduire le développement de la PVR postopératoire [5]. Plus récemment, il a été retrouvé chez le lapin une action préventive du ranibizumab sur le développement de la PVR, mais cette efficacité n'est pas retrouvée dans plusieurs études cliniques chez l'homme [6].

C'est toutefois chez les patients à risque ou au stade initial de la PVR qu'il conviendrait d'évaluer l'efficacité des substances actives sur la barrière hématorétinienne, alors que les études publiées ont porté sur des patients présentant des PVR évoluées.

Prévention chirurgicale de la PVR postopératoire

Les différents moyens chirurgicaux mis en œuvre pour éviter la récidive du décollement par PVR et ses complications passent toujours par la prise en charge rapide du DR et l'obturation de toutes les déhiscences, tout en limitant les gestes agressifs et en privilégiant la rétinopexie par laser ou en limitant strictement la cryopexie aux déhiscences. En cas de déchirure rétro-équatoriale de grande taille, la vitrectomie de première intention peut améliorer les résultats anatomiques initiaux, surtout chez les pseudophaques, et de ce fait prévenir le développement de la PVR.

Le pelage de la MLI dans les DR avec PVR B et macula décollée (*fig. 1 et 3*)

L'existence d'une PVR supérieure ou égale à B associée à une extension maculaire du décollement peut être une

POINTS **FORTS**

- Savoir rechercher les signes cliniques prédictifs d'une PVR postopératoire : étendue du décollement, hypotonie, décollement choroïdien, présence d'un *flare* de chambre antérieure > 15 photons/ms.
- La prévention de la PVR postopératoire passe par l'obturation rapide de toutes les déhiscences en minimisant au maximum le traumatisme chirurgical.
- Intérêt du pelage de la MLI en cas de PVR B et C avec macula décollée.
- Rôle du tamponnement par silicone pour freiner l'évolution de la PVR et faciliter les reprises.

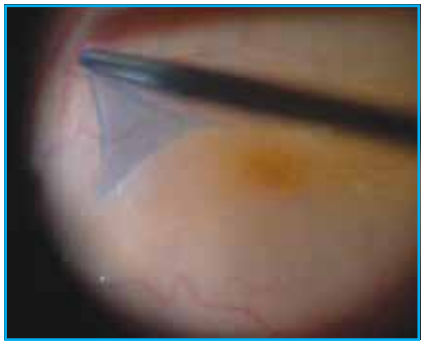


Fig. 3 : Pelage de limitante interne maculaire sous PFCL après coloration au bleu de Coomassie.

indication à peler la membrane limitante interne (MLI) maculaire. Ce geste, habituellement réalisé sous perfluorocarbone liquide (PFCL) et après coloration au bleu, peut éviter l'extension de la PVR à la macula et semble améliorer le pronostic anatomique en cas de PVR B avec décollement maculaire. Son mode d'action serait la suppression de la membrane basale sur laquelle se fixent les cellules de la PVR, facteur de rétraction de la rétine sous-jacente [7].

Le tamponnement par silicone

Le tamponnement par silicone est actuellement largement utilisé en cas de PVR sévère. Bien que non évaluée cliniquement, l'action préventive du silicone sur la récidive pourrait être liée au remplissage complet du segment postérieur, limitant l'espace pour la prolifération, et probablement aux caractéristiques hydrophobes de l'interface huile/rétine qui limiteraient l'adhérence des cellules. D'autre part, le pelage de la membrane limitante interne de la rétine au niveau de l'aire maculaire, associé éventuellement à une rétinectomie périphérique circulaire de l'équateur à l'ora, limite la surface sur laquelle la PVR peut récidiver ainsi que la transmission des forces de traction à la rétine maculaire et équatoriale.

Astuces de prise en charge selon la sévérité de la PVR

1. PVR A

Elle peut être considérée comme une absence de PVR, en particulier si le *flare* est < 15 photons/ms. La technique chirurgicale peut être une cryoindentation ou une vitrectomie avec tamponnement par gaz.

2. PVR B initiale

Elle est caractérisée par un enroulement des bords de la déchirure et/ou des plis avec épaississement maculaire. En cas de *flare* > 15 photons/ms, il peut être indiqué de peler la MLI maculaire et d'associer un tamponnement par silicone afin de réduire les risques de PVR postopératoire. Il convient également de privilégier la rétinopexie au laser.

3. PVR C1-C3 (*fig. 2*)

La vitrectomie périphérique doit être la plus complète possible, les membranes et la MLI sont disséquées sous PFCL et un tamponnement par silicone est mis en place pour une durée de 6 mois. La rétine doit être parfaitement souple et réappliquée en totalité à la fin de l'intervention, sinon il faudra envisager une rétinectomie de la partie rétractée. Certains préconisent la mise en place d'une indentation inférieure de la base du vitré et/ou l'utilisation d'huile de silicone lourde.

4. Récidive par PVR (*fig. 4 et 5*)

Il s'agit généralement d'une PVR antérieure, associée éventuellement à des plis fixes postérieurs si les membranes ont été insuffisamment pelées lors de la première intervention. Il sera le plus souvent nécessaire de réaliser une rétinectomie de toute la base du vitré indisséquable et de peler la MLI maculaire résiduelle après coloration et sous PFCL. La rétinectomie est habituellement réalisée au vitréotome 25 ou 27 G après diathermie des vaisseaux et en prenant soin de faire saigner le moins possible la rétine ou la choroïde. L'ablation de l'huile ne sera envisagée qu'après 4 à 6 mois si la rétine est totalement réappliquée et en l'absence d'œdème maculaire sur le bilan OCT.

5. DR chronique sous silicone

Il est préférable d'éviter les réinterventions avant 2 mois, surtout si la macula est à plat. Il convient d'analyser la cause de la récidive qui peut être une PVR postérieure si la MLI n'a pas été pelée, une PVR antérieure ou plus rarement une prolifération sous-rétinienne chronique avec membrane rétrorétinienne, donnant un aspect de fin soulèvement plan. Selon la cause, on pratiquera le plus souvent une ablation de l'huile, un pelage de la MLI

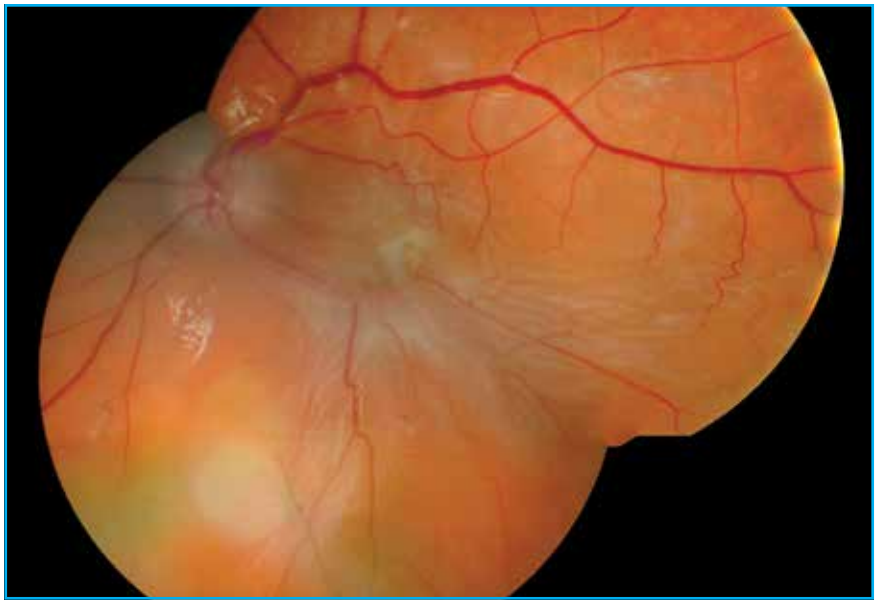


Fig. 4 : Récidive postérieure sous silicone. Indication : ablation de l'huile, pelage de MLI maculaire, rétinectomie inférieure sur 180 à 270° et réinjection d'huile.

Fig. 5 : Récidive sous silicone par trou maculaire et PVR antérieure. Indication : ablation de silicone, pelage de MLI, rétinectomie périphérique sur 270° et réinjection d'huile.

restante et/ou une rétinectomie périphérique sur 180 à 360° [8]. Il sera nécessaire de retirer les membranes rétrorétiniennes dans les très rares cas de prolifération membraneuse. L'huile sera ensuite remise en place après un échange fluide-air ou lors d'un échange PFCL-silicone.

Dans ces cas complexes ayant nécessité plusieurs opérations, l'ablation définitive de l'huile sera décidée au cas par cas, selon l'état maculaire et après une phase d'observation d'au moins 6 mois. Elle est laissée en place tant que la situation n'est pas stabilisée avec une rétine totalement à plat.

Conclusion

La prise en charge actuelle de la PVR repose sur l'analyse séméiologique fine de la gravité initiale et sur la recherche de signes cliniques ou de marqueurs comme un *flare* > 15 photons/ms pouvant faire craindre une PVR postopératoire. Dans les décollements maculaires compliqués de PVR B, le pelage de la membrane limitante interne pourrait améliorer les résultats anatomiques et fonctionnels.

BIBLIOGRAPHIE

1. Machemer R, Aaberg TM, Freeman HM *et al.* An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 1991, 112:159-165.
2. Conart JB, Kurun S, Ameloot F *et al.* Validity of aqueous *flare* measurement in predicting proliferative vitreoretinopathy in patients with rhegmatogenous retinal detachment. *Acta Ophthalmol*, 2017:95:278-283.
3. Bonnet M. [Clinical risk factors of vitreoretinal proliferations in rhegmatogenous retinal detachment]. *J Fr Ophtalmol*, 1994:17:530-540.
4. Wiedemann P, Lemmen K, Schmiedl R *et al.* Intraocular daunorubicin for the treatment and prophylaxis of traumatic proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 1987;104:10-14.
5. Jonas JB, Hayler JK, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol*, 2000;84:1064-1067.
6. Pennock S, Kim D, Mukai S *et al.* Ranibizumab is a potential prophylaxis for proliferative vitreoretinopathy, a nonangiogenic disease. *Am J Pathol*, 2013;182:1659-1670.
7. Foveau P, Leroy B, Berrod JP *et al.* Internal limiting membrane peeling in macula off retinal detachment complicated by grade B proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2018;191:1-6.
8. Tsui I, Schubert HD. Retinotomy and silicon oil for detachments complicated by anterior inferior proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol*, 2009;93:1228-1233.

J.-P. BERROD,
J.-B. CONART
Département d'ophtalmologie,
CHRU de Nancy,
Hôpital de Brabois,
VANDŒUVRE-LÈS-NANCY.

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

Les implants rétiniens : la fin ou le début d'une nouvelle ère ?

RÉSUMÉ : Les implants rétiniens sont testés dans les maladies cécitantes depuis plus de 10 ans. Certains, comme l'implant Argus 2, ont des résultats positifs démontrés concernant leur tolérance et l'amélioration des capacités visuelles. Les patients peuvent voir les formes, les contrastes et relire de grosses lettres pour certains. Ces résultats restent toutefois modestes et ne permettent pas encore aux patients de redevenir autonomes ni de relire de manière significative.
Cette technologie a reculé la barrière de la cécité et apporte un espoir énorme pour les patients aveugles. Elle a cependant du mal à trouver les investisseurs nécessaires pour la faire évoluer et, pour l'instant, les implants qui étaient les plus connus et commercialisés ont cessé d'être produits pour des raisons financières.
Plusieurs autres implants sont au stade de la recherche. Les implants à stimulation corticale constituent une autre piste qui pourrait supplanter la stimulation rétinienne… cette dernière aura alors ouvert la voie.

→ **D. GAUCHER**
Service d'Ophtalmologie, NHC,
Hôpitaux universitaires de STRASBOURG.

Les implants rétiniens, appelés aussi "rétines artificielles", agitent depuis plusieurs années la communauté des ophtalmologues. Derrière des effets d'annonce cherchant surtout à rassurer les investisseurs, comme l'augmentation à chaque nouvel implant du nombre de pixels vus par les patients ou les vidéos de patients aveugles qui regoûtent au plaisir de la lecture, se cachent 30 ans de recherche sur la possibilité de redonner de la vision aux aveugles en stimulant électriquement leur rétine malade.

Les résultats de cette technologie sont par certains aspects enthousiasmants, on peut effectivement permettre à certains patients de relire. Mais bien qu'extraordinaires pour nous médecins, ils restent encore en deçà des attentes des patients. Les implants rétiniens ouvrent donc la voie à une nouvelle ère de traitement, mais la route semble déjà longue et chaotique…

Un peu d'histoire

Les recherches sur la stimulation corticale et rétinienne pour restaurer la vision ont débuté au milieu des années 1950 [1] et, déjà, des sensations visuelles avaient été obtenues par stimulation électrique du cortex visuel [2].

Il faudra attendre les années 1990 pour qu'un chercheur, Mark S. Humayun, démontre que la stimulation électrique rétinienne par des électrodes permet de donner au patient une perception visuelle [3]. Ingénieur et ophtalmologue de formation à l'université de Californie du Sud, il est l'un des instigateurs des études Argus 1 et 2 et de la fondation de la compagnie Second Sight qui a produit les implants Argus en Californie. L'implant Argus 1 était un implant épirétinien comportant 16 électrodes implanté chez 6 patients, rapidement modifié dans sa version à 60 électrodes : l'Argus 2. L'étude de l'implantation d'Argus 2 chez 30 patients de 2007 à 2009 a permis d'obtenir l'accord de commercialisation par la FDA (*Food and Drug Administration*) puis le marquage CE en 2011. C'est le premier implant rétinien commercialisé.

Différents types d'implants et différents types de stimulation

On distingue plusieurs méthodes de stimulation électrique de la rétine en fonction du type de cellules stimulées, mais aussi en fonction de la technologie permettant de transformer le signal lumineux en signal électrique. Plusieurs systèmes ont été développés.

1. Argus

Argus est le premier de ces systèmes. C'est un implant épirétinien qui se fixe à la surface de la rétine, ses électrodes stimulent les fibres optiques et dans une moindre mesure les cellules bipolaires sous-jacentes. Les impulsions électriques sont générées par un logiciel qui adapte

l'importance de la stimulation en fonction de l'importance du signal lumineux recueilli par une caméra montée sur une paire de lunettes. L'énergie est fournie au système par un boîtier électronique fixé à la surface du globe et relié à l'implant par un câble qui traverse la sclère. Un processeur de poche, que le patient porte sur lui, transforme le signal de la caméra en impulsions électriques et communique avec le boîtier par transmission radio à ultra hautes fréquences (***fig. 1***).

Argus 2 est à ce jour l'implant le plus fiable et le plus étudié. Commercialisé depuis 2013, plus de 70 publications le concernent et plus de 300 patients ont été implantés à travers le monde selon une technique standardisée (***fig. 2***). Malgré cela, il n'est plus fabriqué depuis juin 2019 faute d'investisseur. Second Sight, la société qui le fabriquait, recentre depuis sa recherche sur la stimulation corticale.

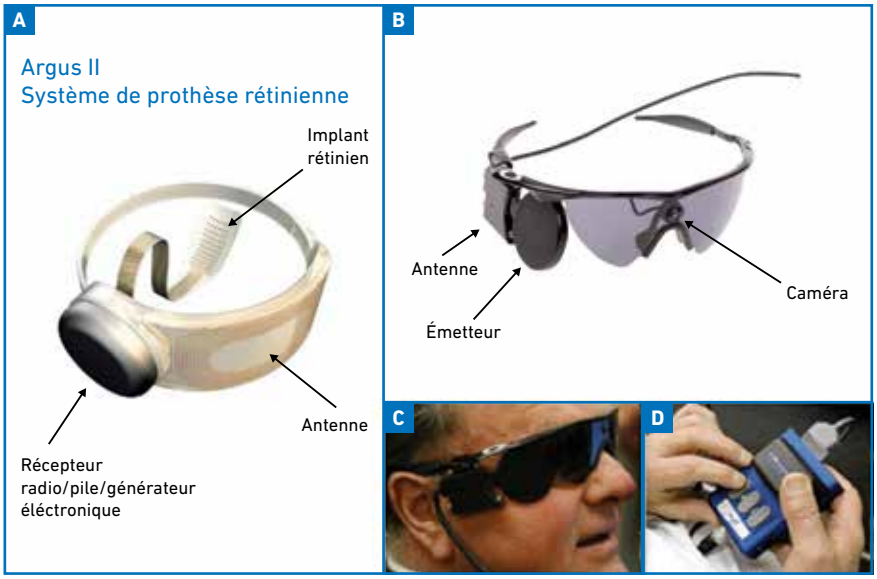


Fig. 1 : La prothèse rétinienne Argus 2. Elle est composée de la partie oculaire (**A**), qui se compose d'une partie externe (récepteur et antenne) se fixant à la sclère sous les muscles oculomoteurs et d'une partie interne, l'implant proprement dit, composé de 60 électrodes et qui se fixe sur la rétine (voir ***figure 2***). En complément de la partie oculaire du système, le patient doit porter des lunettes caméra (**B**), qui transmettent *via* un émetteur radio à ultra hautes fréquences les informations de l'environnement captées par la caméra et recodées en stimulations électriques par un processeur de poche (**C et D**).

2. Alpha IMS et AMS

La technologie développée par Retina Implant en Allemagne est différente. L'implant n'a pas besoin de caméra. Il utilise la lumière directe dont il amplifie le signal grâce à 1 500 photodiodes, chacune couplée à une électrode (***fig. 3A***). Ceci a un intérêt car le patient voit avec le mouvement de ses yeux et non en bougeant la tête pour que la camera capte l'environnement. Néanmoins, l'implant a besoin d'énergie et un système filaire le relie à une batterie fixée dans le cuir chevelu en arrière de l'oreille. Cette caractéristique rend l'implantation complexe car elle nécessite la collaboration de neurochirurgiens et, comme pour Argus, le câble passe à travers la sclère. Les cellules stimulées sont les cellules bipolaires. L'implant doit être implanté sous la rétine, après avoir fait une rétinectomie large, et l'utilisation de silicone est obligatoire.

29 patients ont été implanté avec la première génération de l'implant (IMS) et 15 avec la deuxième génération (AMS).

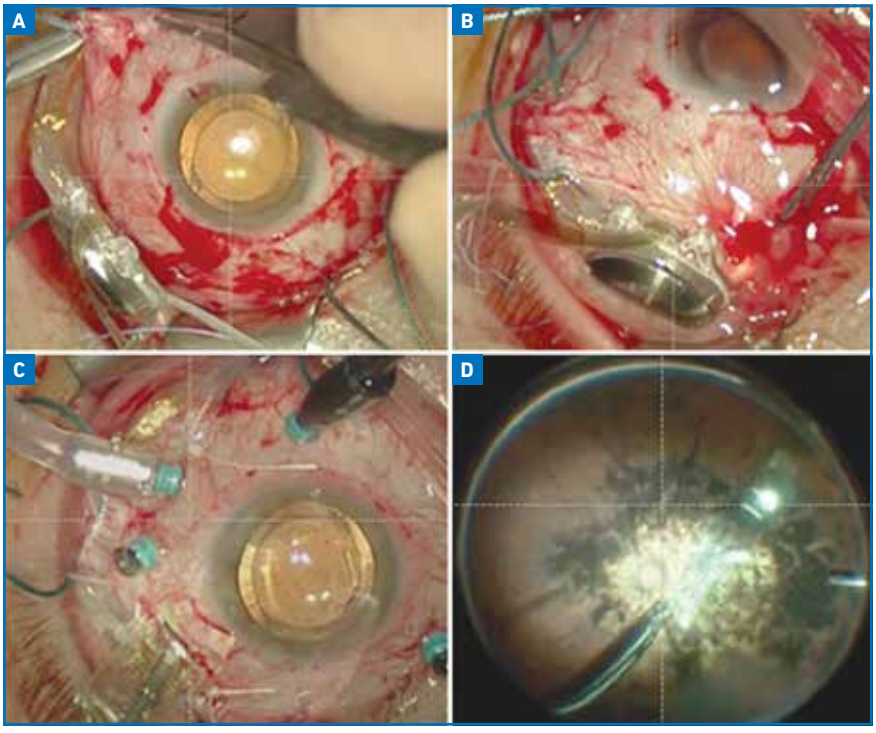


Fig. 2: Chirurgie standardisée pour implanter Argus 2. **A:** la partie externe du système est placée autour du globe sous les muscles oculomoteurs. **B:** le boîtier et le câble qui relie ce dernier à l'implant sont dans le cadran temporal supérieur. **C:** après avoir réalisé une vitrectomie et une sclérotomie avec un volet scléral, l'implant est glissé dans l'œil. **D:** l'implant est "cloué" à la rétine grâce à un clou muni d'un ressort qui maintient l'implant en compression sur la rétine.

Les résultats étaient assez comparables à ceux de l'Argus à un an, les patients pouvaient localiser des objets et réaliser certaines tâches plus facilement [4-5]. Certains patients étaient capables comme pour Argus 2 de lire des grosses lettres (20/600-20/1 000e aux C de Randolt). Il est toutefois difficile de comparer les résultats car les méthodes de mesure des très basses visions et de la réalisation des tâches étaient différentes d'une étude à l'autre. Une standardisation des tests serait souhaitable dans le domaine du traitement des maladies cécitantes. Aucune autre étude n'a été publiée à ce jour sur les résultats à long terme. Les complications liées à la complexité de mise en place étaient importantes (décollement de rétine, problèmes liés au silicone…). Comme Argus, l'implant n'est plus produit depuis cette année par manque d'investisseurs.

3. Autres prototypes (*fig. 3*)

Il existe trois autres implants en cours d'étude. Très peu de résultats sont publiés. Aucun d'entre eux n'est pour l'instant commercialisé.

L'implant australien de **Bionic Vision** reprend la technologie de l'Argus, mais l'implant de 33 électrodes est souple et s'implante dans l'espace suprachoroïdien, c'est-à-dire entre la sclère et la choroïde. Il stimule donc les bipolaires à travers l'épithélium pigmentaire. 3 patients ont été implantés et des perceptions visuelles sont obtenues grâce au système [6]. L'implant japonais de **Nidek** a la même technologie et une étude sur 3 autres patients a été réalisée. Des résultats similaires ont été décrit à un an [7].

L'implant **Prima** de la société française **Pixium** est un implant sous-rétinien mais qui n'est pas filaire. Une rétinotomie et du gaz sont obligatoires pour la mise en place. L'intérêt de cet implant réside dans le fait qu'il n'est relié à aucun câble. Il stimule électriquement les cellules bipolaires grâce à un matériau sensible à la lumière infrarouge. S'il n'y a pas de câble, il faut tout de même des lunettes qui transforment, grâce à une caméra, le signal lumineux de l'environnement en un signal infrarouge laser qui stimule l'implant. Des résultats très positifs ont été annoncés, avec une lecture possible pour certains des 5 patients

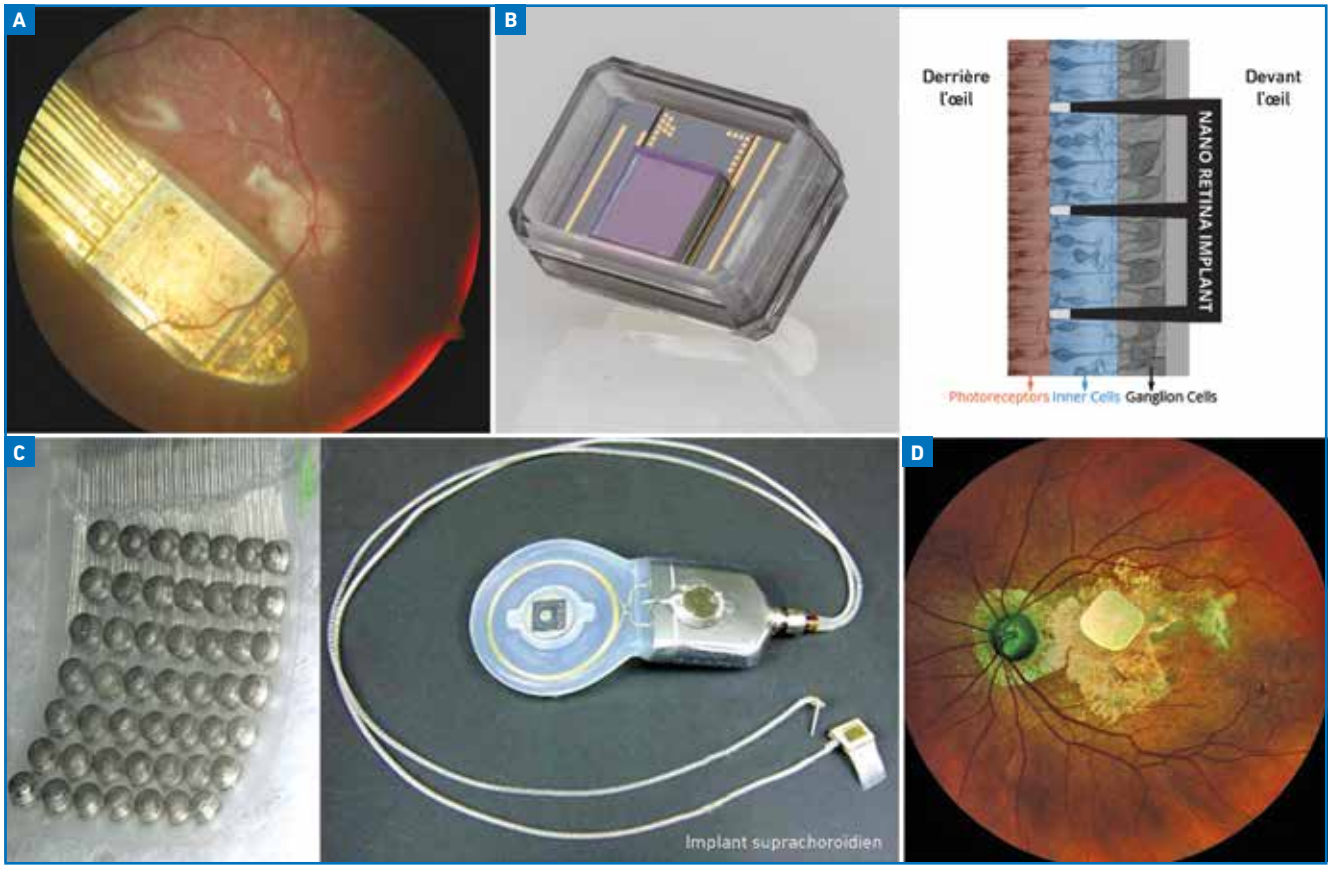


Fig. 3: Les autres implants: l'AMS de Retina Implant qui n'est plus fabriqué faute d'investisseurs comme l'Argus (**A**); l'implant NR600 de Nano Retina dont l'intérêt serait une implantation facile et rapide, cependant aucune donnée clinique n'est publiée sur cet implant (**B**); l'implant Nidek de 49 électrodes similaire à celui de Bionic Vision de 33 électrodes, ils se placent tous deux dans l'espace suprachoroïdien (**C**); l'implant Prima de Pixium, implant sous-rétinien testé actuellement dans la DMLA atrophique géographique étendue (**D**).

implantés. Une étude à plus grande échelle serait prévue prochainement. Enfin, il faut préciser que les patients implantés avec Prima étaient atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) atrophique et non de rétinite pigmentaire comme les patients traités avec les autres implants.

Nano Retina en Israël annonce la création d'un implant prérétinien de 600 nanoélectrodes (**NR 600**) facile à implanter et fonctionnant selon le principe de l'implant Prima, grâce aux infrarouges et sans fil. Aucune étude n'a été réalisée pour cet implant.

Enfin, **Pixium** avait réalisé il y a quelques années un implant épirétinien (**Iris 2**) ressemblant à l'Argus dont les résultats semblaient intéressants, mais sa production s'est arrêtée après qu'il a connu des problèmes de fiabilité.

Résultats des rétines artificielles

Les résultats visuels obtenus par les rétines artificielles ne sont donc connus aujourd'hui qu'à travers les études publiées sur les patients implantés avec l'Argus 2. Si environ 10 % des patients peuvent relire de grandes lettres, la majorité n'a qu'une vision des formes et des contrastes. Les patients localisent mieux et de manière significative un objet clair sur fond sombre et détectent mieux les réseaux contrastés (***fig. 4***), ce qui a permis de démontrer objectivement l'amélioration des performances visuelles chez ces patients. En effet, 15 à 30 % des patients selon les séries améliorent la détection des réseaux contrastés à 1 an et, en moyenne, la vision obtenue est de 2,5 LogMAR, ce qui représente environ 1/400^{e} d'acuité [8]. Même si le système leur permet de réaliser un certain nombre de tâches plus facilement, il ne leur permet pas d'être indépendants dans leurs déplacements. La détection du mouvement est également peu améliorée avec l'implant.

Fig. 4 : Les tests utilisés pour démontrer une amélioration visuelle dans les études Argus. Le test de localisation du carré (**A**) et le test de détection de la direction des réseaux contrastés (**B**) qui, comme le BB vision, donne une idée du pouvoir séparateur du système et une évaluation de l'acuité visuelle des patients. Ces tests sont éloignés des tâches quotidiennes des patients et renseignent peu sur les capacités de déplacement ou de repérage du patient dans son environnement avec le système (**C**). Des tests de mobilités ont été créés pour quantifier les performances pour effectuer des tâches quotidiennes ou des déplacements. Des améliorations significatives en termes de facilité à réaliser des tâches quotidiennes ont été enregistrées avec Argus et avec l'AMS de Retina Implant.

Ces résultats sont stables dans le temps puisqu'ils ont été rapportés à 1 an, 3 ans et 5 ans après l'implantation. Les deux tiers des patients sont satisfaits de leur système, ce dernier les a aidés à gagner en confiance en soi et leur a pour beaucoup redonné le goût de refaire des projets.

Nous avons démontré, sur la cohorte française de 18 patients, que le jeune âge pour l'implantation était un facteur de bon pronostic, de même que l'amélioration des capacités de détection d'un carré clair sur fond sombre était corrélé à une amélioration du score de qualité de vie. Ceci tend à démontrer que les résultats objectifs de détection d'objets, même s'ils semblent modérés, ont un retentissement significatif sur la qualité de vie du patient.

Cependant, les résultats sont encore en dessous des espérances des patients qui rêvent comme nous de retrouver une vision performante. Il faut maintenant attendre les résultats des prototypes en cours d'étude car, aujourd'hui, il n'y a plus d'implant rétinien commercialisé.

POINTS **FORTS**

- Les implants rétiniens ont été développés depuis les années 1990. Deux implants étaient jusqu'alors commercialisés mais, faute d'investisseurs, ils ne sont aujourd'hui plus fabriqués.
- Plusieurs techniques d'électrostimulation de la rétine ont été explorées par les implants rétiniens : la stimulation sous-rétinienne ou surprachoroïdienne des cellules bipolaires par les électrodes de l'implant ou la stimulation épirétinienne des fibres ganglionnaires et des cellules amacrines.
- Certains implants transforment directement la lumière en électricité (Alpha AMS de Retina Implant), mais nécessitent une énergie importante pour alimenter les photodiodes couplées aux électrodes, et certains le font par le biais d'une caméra externe.
- Le signal lumineux de la caméra externe est transformé en impulsions électriques par un processeur et transmis aux électrodes grâce à un système de radio à ultra hautes fréquences ou transformé en lumière infrarouge projetée dans l'œil dans d'autres systèmes, qui stimule directement un implant photovoltaïque (Prima de Pixium et NR 600 de Nano Retina).
- Certains implants sont reliés à un câble qui traverse la sclère pour leur alimentation (Alpha AMS de Retina Implant et Argus 2 de Second Sight).
- L'Argus 2 de Second Sight a permis de connaître les résultats à court et long terme des implants rétiniens et, avec un recul de plus de 10 ans et 300 implants posés, a démontré l'effet positif sur la vision et la vie de la majorité des patients traités.

Conclusion

Les implants rétiniens ont soulevé un immense espoir pour les patients et pour les médecins. Bien que les résultats soient enthousiasmants et même incroyables pour certains patients qui retrouvent une capacité de lecture, cela ne suffit pas à donner à nos patients aveugles une autonomie, ni manifestement l'envie aux investisseurs de soutenir la recherche dans ce domaine où le marché économique est étroit… La rétine artificielle a fait entrer l'ophtalmologie dans une nouvelle ère mais, au vu des prix de ce type de matériel et des résultats encore modérés du point de vue des patients, il faudra probablement encore attendre avant que ce type de traitement ne devienne courant pour nos patients aveugles.

Il est possible que la stimulation corticale supplante la stimulation rétinienne car elle s'affranchit des voies optiques et permet en théorie de traiter plus de causes de cécité (traumatismes, etc.). Les défis de l'implantation corticale ne sont pas moindres que ceux liés aux implants rétiniens : la neurochirurgie est probablement plus à risque et on peut se demander si la tolérance cérébrale à la stimulation sera bonne, en particulier vis-à-vis des risques d'épilepsie [9]. Que les implants rétiniens deviennent ou non un traitement de la cécité, ils auront en tout cas ouvert la voie à des possibles jusque-là inespérés pour redonner la vue aux aveugles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tassicker GE. Preliminary report on a retinal stimulator. *Br J Physiol Opt*, 1956;13:102-105.
2. Brindley GS, Lewin WS. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J Physiol*, 1968;196:479-493.
3. Humayun MS, de Juan EJ, Weiland JD *et al.* Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision Res*, 1999;39:2569-2576.
4. Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Besch D *et al.* Subretinal visual implant Alpha IMS--Clinical trial interim report. *Vision Res*, 2015;111:149-160.
5. Stingl K, Schippert R, Bartz-Schmidt KU *et al.* Interim results of a multicenter trial with the new electronic subretinal implant Alpha AMS in 15 patients blind from inherited retinal degenerations. *Front Neurosci*, 2017;11:445.
6. Ayton LN, Blamey PJ, Guymer RH *et al.* First-in-human trial of a novel suprachoroidal retinal prosthesis. *PloS One*, 2014;9:e115239.
7. Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H *et al.* One-year outcome of 49-channel suprachoroidal-transretinal stimulation prosthesis in patients with advanced retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:6147-6157.
8. Da Cruz L, Dorn JD, Humayun MS *et al.* Five-year safety and performance results from the Argus II retinal prosthesis system clinical trial. *Ophthalmology*, 2016;123:2248-2254.
9. Lewis PM, Ackland HM, Lowery AJ *et al.* Restoration of vision in blind individuals using bionic devices: a review with a focus on cortical visual prostheses. *Brain Res*, 2015;1595:51-73.

D. GAUCHER
Service d'Ophtalmologie, NHC, Hôpitaux universitaires de STRASBOURG.

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

PUISSANT. PRÉCIS. PROUVÉ.

LUCENTIS®

RANIBIZUMAB

10 mg/ml solution injectable

EN SERINGUE PRÉREMPLIE

*

Lucentis®, un traitement efficace en 1ère intention sur tous les néovaisseaux choroïdiens, quelle que soit leur étiologie

Lucentis® est indiqué chez les adultes :

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

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

OVR
- **En 1ère intention** dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) [1,5]

MF
- **En 1ère intention** dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF) [1,5]

NVC
- **En 1ère intention** dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou la DMLA [1,6]

Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de juillet 2018 (demande d'admission à l'étude)

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

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

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

* Photographie non représentative de la taille réelle.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit LUCENTIS®. 2. HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® – 17/06/2015. 3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence. Rapport d'évaluation sur la place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS®, EYLEA® et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) – 11/10/2017. 4. HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® – 02/12/2015. 5. HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® – 20/05/2015. 6. HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® – 21/02/2018.

NOVARTIS

G65275 – 18/07/64339586/PM/005 – Juillet 2018 - © NOVARTIS PHARMA SAS

Stellaris Elite™

Vision Enhancement System

TAKING PERFORMANCE FURTHER

BAUSCH+LOMB

Le Stellaris ELITE™, est un équipement de microchirurgie oculaire conçu pour être utilisé lors d'interventions chirurgicales sur le segment antérieur et postérieur de l'œil. Il permet d'effectuer des interventions de cataracte par phacoémulsification, d'irrigation/aspiration, de diathermie bipolaire, de vitrectomie, d'injection/extraction de liquides de tamponnement et les opérations d'échange air/fluide. Il est réservé aux établissements de santé pour les chirurgiens ophtalmologistes et les personnels qualifiés dans les procédures chirurgicales.
Les accessoires de cet équipement, les consommables sous forme de références individuelles ou de packs, ainsi que l'instrumentation permettant de réaliser ces procédures chirurgicales, sont des dispositifs médicaux de classe IIb et IIa qui portent le marquage 0197 dont l'évaluation de conformité a été établie par l'organisme habilité TÜV Rheinland LGA Products GmbH. Veuillez prendre connaissance du catalogue référençant et décrivant ces différents dispositifs, lire attentivement les instructions du manuel d'utilisation et, le cas échéant de la notice spécifique qui accompagne le(s) dispositif(s) médical(aux). Ces dispositifs médicaux sont pris en charge par les organismes publics d'assurance maladie au titre de leur inclusion dans le financement des groupes homogènes de malades et de séjour relatifs aux interventions intraoculaires. © Décembre 2019

Taking performance further = Élever la performance au plus haut

19-12-BAUSCHCHIR-PM-001