

OPHTALMOLOGIQUES

Le dossier :
Cornée, surface oculaire
et inflammation: nouvelles approches



Classification et diagnostic des uvéites infectieuses

Signes d'ischémie et d'hypoperfusion chez le diabétique

**Apport de l'étude des densités capillaires rétiniennes
dans les neuropathies optiques**

Trou maculaire et limitante interne: quelle conduite à tenir?

www.realites-ophtalmologiques.com

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

SÉCHERESSE OCULAIRE MODÉRÉE À SÉVÈRE



Existe en flacon de 15 ml
et en boîte de 30 UD

INNOVATION

NEOVIS[®] TÔTAL

LARME ABSOLUE

1^{ère} émulsion lacry-mimétique anti-oxydante* sans conservateur ni tensio-actif

DM classe IIb - CE0459. Fabricant : Horus Pharma. Voir notice pour plus d'informations.

Conditions de prise en charge : prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. L'utilisation de l'émulsion Neovis Total n'est pas indiquée chez les porteurs de lentilles de contact dans le cadre du remboursement.

* Guerin C. *et al.* Osmoprotective, antioxidant and antiapoptotic effect of four eye lubricants assessed through hyperosmolar stress induction on corneal epithelial cells. Poster 3835 - C0062

 **Horus**
PHARMA

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

COMITÉ DE RÉDACTION

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr T. Desmettre, Dr D. Gatineau

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr T. Amzallag

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Anglade, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

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

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission paritaire: 0121 T 81115
ISSN: 1242 – 0018
Dépôt légal: 1^{er} trimestre 2020

Sommaire

Mars 2020

Cahier 1

n° 270

BRÈVES

4 *Treat & Extend:* intervalles de 2 ou 4 semaines ?

Variations précoces de la densité vasculaire de la macula en OCT-A chez les diabétiques
T. Desmettre

LE DOSSIER

Cornée, surface oculaire et inflammation : nouvelles approches

6 En pratique, on retiendra

7 Éditorial P.J. Pisella

8 Innovations thérapeutiques dans la prise en charge des kératopathies neurotrophiques C. Henrat, T. Bourcier

14 Sécheresse oculaire : ces patients qui souffrent et chez qui on ne trouve rien S. Doan

16 Blépharites, meibomites, rosacée : actualités sur les nouveaux moyens de prise en charge A. El Ameen

22 Rosacée oculaire de l'enfant : une maladie rare ? D. Bremond-Gignac



REVUES GÉNÉRALES

27 Classification et diagnostic des uvéites infectieuses A. Toutée, B. Bodaghi

33 Signes d'ischémie et d'hypoperfusion chez le diabétique S. Bonnin

38 Trou maculaire et limitante interne: quelle conduite à tenir ? F. Farguette

44 Apport de l'étude des densités capillaires rétinienne dans les neuropathies optiques E. Bodart, P. Rolland, L. Xenard

Est routé avec ce numéro :
– un cahier 2 "Revue Francophone des
Spécialistes de la Rétine" n° 28.

Un bulletin d'abonnement est en page 21.

Image de couverture
@air009@shutterstock.com

Brèves

Treat & Extend : intervalles de 2 ou 4 semaines ?

OHJI M, TAKAHASHI K, OKADA AA *et al.* Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: a randomized controlled trial. *Adv Ther*, 2020;37:1173-1187.

Le schéma de retraitements *Treat & Extend* (T&E) est probablement celui qui est le plus utilisé en pratique courante pour le traitement des néovaisseaux maculaires de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Il avait initialement été proposé par Richard Spaide en 2007 [1]. Ce schéma vise à diminuer le nombre des injections intravitréennes (IVT) et le nombre de visites de contrôle tout en préservant un résultat sur l'acuité homogène avec celui des études MARINA et ANCHOR qui ont validé le ranibizumab, c'est-à-dire 7 à 10 lignes de gain sur l'échelle ETDRS à la fin de la première année. Plusieurs études ont par la suite validé ce schéma de retraitement utilisant soit le ranibizumab, soit l'aflibercept [2-4].

Le but de cette étude prospective japonaise était de montrer la possibilité de diminuer encore les contraintes du schéma T&E tout en maintenant le gain d'acuité visuelle (AV) apporté par un anti-VEGF chez des patients ayant des néovaisseaux maculaires de la DMLA naïfs de tout traitement antérieur. Alors que la plupart des études comportant un rythme proactif en T&E utilisent un intervalle d'ajustement de 2 semaines, les auteurs de l'étude ALTAÏR ont comparé deux groupes de patients répartis par tirage au sort, l'un recevant des IVT d'aflibercept avec un intervalle d'ajustement de 2 semaines (n = 124), l'autre recevant des IVT d'aflibercept avec un intervalle d'ajustement de 4 semaines (n = 123).

À 52 semaines, le gain moyen d'AV en lettres ETDRS était de +9,0 dans le groupe "2 semaines" et de +8,4 dans le groupe "4 semaines". À 96 semaines, le gain moyen était de +7,6 dans le groupe "2 semaines" et de +6,1 dans le groupe "4 semaines" (fig. 1). En outre à la 96^e semaine, 56,9 % des patients du groupe "2 semaines" et 60,2 % du groupe "4 semaines" avaient atteint un intervalle de traitement de plus de 12 semaines. Le nombre

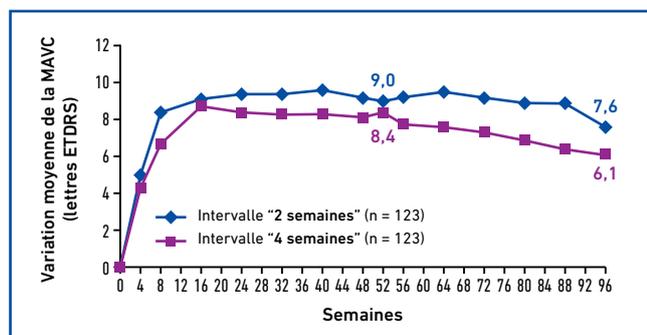


Fig. 1 : Évolution du gain moyen d'acuité visuelle (lettres ETDRS) dans les deux groupes (d'après Ohji, 2020).

moyen d'IVT pendant 96 semaines était de 10,4 pour les deux groupes. Enfin, le profil d'innocuité global d'aflibercept était conforme aux études précédentes. L'intérêt de l'étude repose sur son originalité, sa méthodologie rigoureuse et le nombre conséquent des patients testés sur 2 ans. Les auteurs font remarquer qu'à l'avenir, les études comportant un T&E pourraient être encore plus personnalisées en tenant compte des facteurs prédictifs de l'évolution tels que les types de néovaisseaux ou la présence de fluide intrarétinien.

BIBLIOGRAPHIE

1. SPAIDE R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:679-680.
2. RAYESS N, HOUSTON SK, GUPTA OP *et al.* Treatment outcomes after 3 years in neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen. *Am J Ophthalmol*, 2015;159:3-8.e1.
3. ARNOLD JJ, CAMPAIN A, BARTHELME D *et al.* Two-year outcomes of "treat and extend" intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2015;122:1212-1219.
4. BARTHELME D, NGUYEN V, DAIEN V *et al.*; Fight Retinal Blindness Study Group. Two year outcomes of "treat and extend" intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2018;38:20-28.

Variations précoces de la densité vasculaire de la macula en OCT-A chez les diabétiques

KIM YK, AN Y, PARK SP. Intraocular and interocular differences in parafoveal vascular density in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Retina*, 2020 [Epub ahead of print].

Depuis quelques années, l'OCT-angiographie (OCT-A) est venue apporter des informations utiles chez les patients diabétiques en montrant des oblitérations vasculaires, d'abord aux pôles postérieurs puis plus récemment en périphérie [1, 2]. Dans la pratique quotidienne, l'élaboration des montages montrant la périphérie a encore un caractère laborieux et, suivant l'organisation des structures d'ophtalmologie, il apparaît souvent plus simple et plus rapide de rechercher une rétinopathie diabétique en angiographie à la fluorescéine qu'en OCT-A. À l'avenir, une amélioration progressive des appareils pourrait permettre à l'OCT-A de remplacer l'angiographie à la fluorescéine pour évaluer la perfusion de la périphérie.

Une autre approche consiste à évaluer de façon fine la vascularisation des différents plexus rétinien de la macula pour rechercher des altérations précoces éventuellement corrélées aux altérations de la perfusion périphérique. L'OCT-A permet en effet de mesurer avec précision la densité des capillaires de la macula. La densité vasculaire ainsi mesurée diminue avec l'âge et est influencée par des facteurs tels

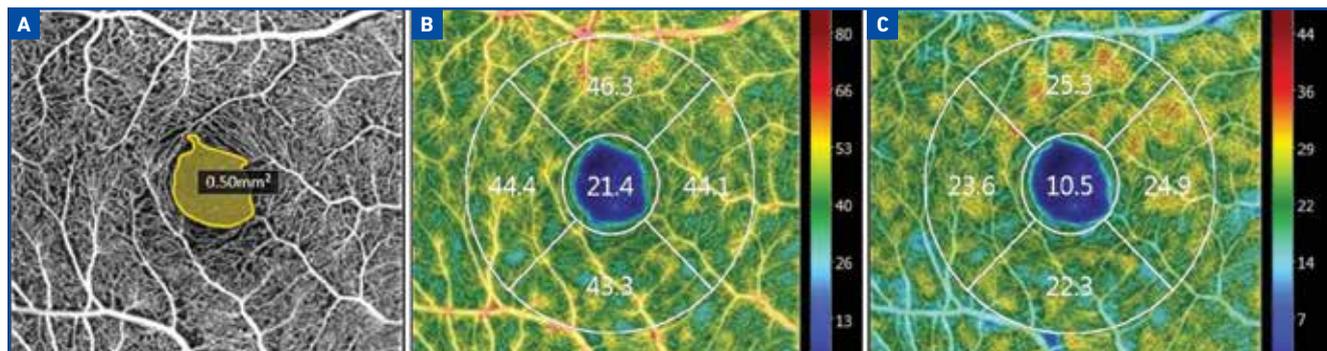


Fig. 1 : Mesures réalisées en OCT-angiographie sur l'appareil Canon. **A :** repérage de la zone avasculaire centrale (mesure automatique corrigée manuellement). **B :** mesure de la densité vasculaire (mesures automatiques). La densité vasculaire moyenne est calculée en ajoutant les valeurs des cinq zones et en divisant le total par 4,5 (ici : $(46,3 + 43,3 + 44,1 + 44,4 + 21,4) / 4,5 = 42$ [%]). La différence de densité vasculaire est calculée par soustraction des valeurs (ici entre les zones supérieure et inférieure : $46,3\% - 43,3\% = 3\%$). **C :** la densité du squelette vasculaire correspond à la longueur des vaisseaux dans l'aire évaluée. Le même type de calcul est appliqué pour déterminer les différences entre les aires (d'après Kim, *Retina*, 2020).

qu'un diabète ou une hypertension artérielle. En particulier, elle diminue avec la sévérité du diabète et pourrait donc être un élément du diagnostic précoce de la rétinopathie périphérique [3, 4].

Cette étude rétrospective a inclus 94 patients diabétiques de type 2 sans rétinopathie périphérique. La densité vasculaire a été mesurée en OCT-A dans la zone centrale sur 3 mm² sur la totalité des couches rétinienne, dans le plexus capillaire superficiel, dans le plexus capillaire profond et au niveau de la couche choriocapillaire. La densité vasculaire a été mesurée au niveau des zones parafovéales supérieure et inférieure pour évaluer la différence intraoculaire. La différence interoculaire était évaluée en mesurant la densité vasculaire entre les deux yeux des patients (fig. 1).

La densité vasculaire et les différences de densité vasculaire intraoculaire et interoculaire étaient significativement associées à la qualité du signal de l'image OCT, elle-même liée à l'âge et à l'opacité du cristallin. Dans l'analyse multivariée, la durée du diabète était négativement associée à la densité du squelette vasculaire de la totalité des couches rétinienne et à celle du plexus capillaire superficiel. À l'inverse, la durée du diabète était associée de façon positive à la différence de densité vasculaire intraoculaire du plexus capillaire superficiel. Le taux de filtration glomérulaire (estimé) était négativement associé à la différence intraoculaire de la densité du squelette vasculaire pour la totalité des couches rétinienne. De même, ce taux de filtration glomérulaire estimé était négativement associé à la différence interoculaire de la densité vasculaire et à la différence de densité du squelette vasculaire dans la couche totale du plexus capillaire.

Les auteurs concluent que la différence de densité vasculaire intraoculaire et interoculaire pourrait être un moyen facile et sensible pour détecter des changements microvasculaires

minimes survenant de façon précoce chez les patients diabétiques, même avant l'installation de la rétinopathie périphérique.

L'angiographie à la fluorescéine et l'OCT-A apportent des informations qui sont complémentaires. Pour le diabète, l'OCT-A est apparue moins sensible que l'angiographie à la fluorescéine pour détecter les microanévrismes, peut-être en raison d'un flux peu important. En revanche, l'OCT-A permet de mesurer la densité des capillaires de la macula au niveau des différents plexus et ces informations pourraient apparaître progressivement plus pertinentes pour notre pratique avec l'évolution des techniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. WANG F, SARAF SS, ZHANG Q *et al.* Ultra-widefield protocol enhances automated classification of diabetic retinopathy severity with OCT angiography. *Ophthalmol Retina*, 2019.
2. MATSUNAGA DR, YI JT, DE KOO LO *et al.* Optical coherence tomography angiography of diabetic retinopathy in human subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2015;46:796-805.
3. PEDINIELLI A, BONNIN S, SANHARAWI ME *et al.* Three different optical coherence tomography angiography measurement methods for assessing capillary density changes in diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017;48:378-384.
4. CARNEVALI A, SACCONI R, CORBELL E *et al.* Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*, 2017;54:695-702.



T. DESMETTRE

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

Le dossier – Cornée, surface oculaire et inflammation : nouvelles approches

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Innovations thérapeutiques dans la prise en charge des kératopathies neurotrophiques

- Diagnostic positif de KNT porté devant toute hypo- ou anesthésie cornéenne (pathognomonique).
- 3 stades de sévérité établis par la classification de Mackie, récemment modifiée par Dua.
- Traitements à adapter à la sévérité, l'étiologie et l'ancienneté de la KNT.
- Nouveaux traitements curatifs de la KNT promouvant la régénération nerveuse cornéenne : collyre au NGF recombinant humain, neurotisation mini-invasive.

Sécheresse oculaire : ces patients qui souffrent et chez qui on ne trouve rien

- Une sécheresse très symptomatique sans signe clinique rentre dans le cadre de douleurs neuropathiques.
- On retrouve souvent une sécheresse évaporative avec dysfonctionnement meibomien et clignement incomplet.
- Il existe également des douleurs extra-oculaires et des troubles psychologiques.
- Une prise en charge conjointe par l'ophtalmologiste et le centre de traitement de la douleur est nécessaire.

Blépharites, meibomites, rosacée : actualités sur les nouveaux moyens de prise en charge

- Les blépharites et les meibomites représentent la cause principale de sécheresse oculaire.
- L'inspection de la face et l'examen biomicroscopique font le diagnostic.
- Les complications peuvent être potentiellement graves et engager le pronostic fonctionnel de l'œil.
- De nouveaux traitements existent en association à l'hygiène palpébrale.

Rosacée oculaire de l'enfant : une maladie rare ?

- La pathologie de la surface oculaire de l'enfant est fréquente et l'œil rouge est le plus classique, traduisant le plus souvent une conjonctivite infectieuse ou allergique.
- La rosacée oculaire affecte essentiellement l'adulte mais l'épidémiologie est mal connue et l'enfant peut être atteint.
- La rosacée oculaire de l'enfant se présente sous la forme d'une blépharokératoconjonctivite avec dysfonction des glandes de Meibomius.
- La rosacée oculaire de l'enfant peut se présenter sous des formes légères à sévères. Il est important de faire le diagnostic pour une meilleure prise en charge et d'effectuer un bilan dermatologique pédiatrique.
- Le diagnostic précoce de la rosacée oculaire de l'enfant permet d'instituer un traitement palpébral, de la surface oculaire et anti-inflammatoire.

Le dossier – Cornée, surface oculaire et inflammation : nouvelles approches

Éditorial

La surface oculaire, au premier rang de laquelle se place la cornée, est hélas souvent le siège d'une inflammation. Quand celle-ci se chronicise, elle peut donner lieu à une symptomatologie où la sensibilité, et partant, les nerfs cornéens sont souvent au cœur des mécanismes physiopathologiques :



P.-J. PISELLA
Service d'Ophtalmologie,
CHRU de TOURS.

>>> Que ce soit par défaut, comme dans les kératopathies neurotrophiques secondaires à la diminution, partielle ou totale, de la sensibilité cornéenne par atteinte centrale ou périphérique de la branche ophtalmique du nerf trijumeau (V1), décrites par **Carole Henrat** de l'école strasbourgeoise qui fait le point sur les innovations thérapeutiques.

>>> Ou par excès, comme c'est fréquemment le cas chez ces patients atteints de sécheresse oculaire, qui présentent un haut niveau de symptômes dominés par la douleur associés à un examen clinique pauvre, ce qui constitue les douleurs neuropathiques, secondaires à un dysfonctionnement des voies sensibles oculaires et décrites par **Serge Doan**. Il est important de savoir diagnostiquer, écouter, comprendre et accompagner ces patients souvent en perte de confiance et fragilisés par des échecs thérapeutiques successifs.

La surface oculaire, cette unité fonctionnelle complexe, inclut également les paupières et leurs bords libres, centre de production du meibum, constituant essentiel mais pas unique des larmes et dont le défaut de production par dysfonctionnement des glandes productrices représente la cause la plus fréquente de sécheresse oculaire. De nouveaux moyens de prise en charge sont récemment apparus et il paraît désormais nécessaire de les connaître, afin de savoir les proposer de façon optimum à ces nombreux patients. **Ammar El Ameen**, de l'équipe de Tours, s'attache à les décrire chez l'adulte, tandis que **Dominique Bremond-Gignac** s'y emploie chez l'enfant en faisant le point sur la rosacée oculaire de l'enfant, pathologie souvent sous-estimée et susceptible de présenter des formes bénignes mais également sévères.

Je sais que ce dossier de *Réalités Ophtalmologiques* apportera à nos lecteurs une source d'informations récentes et fiables sur ces pathologies de la surface oculaire et sur les nouveaux outils dont nous disposons, désormais nécessaires à une prise en charge adaptée de nos patients nombreux et en attente de solutions thérapeutiques susceptibles de les aider.

Le dossier – Cornée, surface oculaire et inflammation : nouvelles approches

Innovations thérapeutiques dans la prise en charge des kératopathies neurotrophiques

RÉSUMÉ : La kératopathie neurotrophique (KNT) est une maladie secondaire à une diminution ou à une abolition de la sensibilité cornéenne par atteinte centrale ou périphérique de la branche ophtalmique du nerf trijumeau (V1). La défaillance des fonctions sensibles et trophiques se manifeste cliniquement par une hypo- ou une anesthésie cornéenne, une raréfaction du clignement palpébral, une sécheresse oculaire, une atteinte épithéliale et des complications stromales. L'esthésiométrie cornéenne et l'imagerie confocale permettent de confirmer le diagnostic. Les étiologies sont nombreuses et concernent aussi bien les adultes que les enfants. La KNT peut aboutir à la perte anatomique et/ou fonctionnelle de l'œil atteint.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique est d'obtenir idéalement la cicatrisation des lésions cornéennes, de maintenir la qualité de vie et si possible de sauvegarder la fonction visuelle. Les traitements médicaux ou chirurgicaux mis en œuvre sont à adapter à la sévérité et au mode évolutif de la maladie. De nouvelles options thérapeutiques visant à restaurer l'innervation sensitive de la cornée permettent d'envisager depuis peu un traitement curatif de la KNT.



C. HENRAT, T. BOURCIER
Service d'Ophtalmologie,
Nouvel Hôpital Civil,
Hôpitaux Universitaires de
STRASBOURG.

La cornée est le tissu périphérique le plus richement innervé de l'organisme humain. Sa densité d'innervation est 20 à 40 fois plus importante que celle de la pulpe dentaire et 300 à 600 fois plus que celle de la peau. L'innervation sensitive de la cornée provient pour 90 % de la branche ophtalmique homolatérale du nerf trijumeau (V1), par l'intermédiaire de 2 à 3 nerfs ciliaires longs et 6 nerfs ciliaires courts [1, 2].

Les terminaisons nerveuses libres sont des nocicepteurs, activés par des stimulations mécaniques, thermiques ou chimiques. Leur stimulation entraîne le relargage de nombreux neuropeptides (substance P, CGRP, NGF...) qui vont générer et moduler l'inflammation oculaire par la libération locale de cytokines [3]. Cela se manifeste cliniquement par un myosis, un effet Tyndall, une hyperhémie conjonctivale et une hyperesthésie. Les

cellules cornéennes mais aussi celles de la glande lacrymale, des glandes de Meibomius et les cellules à mucus sont capables, par un mécanisme d'arc réflexe, de sécréter "en retour" des facteurs neurotrophiques (NGF, EGF, BDNF, GDNF, Sema-7, CNTF) qui favorisent la survie et la croissance des terminaisons nerveuses cornéennes [4]. Il est désormais établi qu'une inflammation cornéenne modérée favorise la régénération nerveuse, tandis qu'une inflammation intense altère l'innervation cornéenne et aggrave les lésions tissulaires [1, 5].

L'innervation sensitive de la cornée joue donc un rôle essentiel dans le maintien de la trophicité et de l'homéostasie de la surface oculaire, l'inflammation neurogénique et la cicatrisation cornéenne. Elle est également impliquée dans la sécrétion lacrymale réflexe et basale ou le réflexe de clignement palpébral.

Glossaire

AINS: anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM: autorisation de mise sur le marché
BDNF: *brain derived neurotrophic factor*
CNTF: *ciliary neurotrophic factor*
CRGP: *calcitonin gene-related peptide*
DHA: *docosahexaenoic acid*
EGF: *epidermal growth factor*
GAP43: *growth associated protein 43*
GDNF: *glial derived neurotrophic factor*
HSV: *herpes simplex virus*
IGF: *insulin-like growth factor*
KNT: kératopathie neurotrophique
KPS: kératite ponctuée superficielle
Lasik: *laser-assisted in situ keratomileusis*
MICORNE: *mini-invasive corneal neurotization*
MICV: *microscopie confocale in vivo*
NGF: *nerve growth factor*
NSO: nerf supraorbitaire
NST: nerf supratrochléaire
NT: *neurotrophin*
PEDF: *pigment epithelium-derived factor*
PKR: *photokeratectomy refractive*
PPR: panphotocoagulation rétinienne
RGTA: *regenerating agent*
Sema-7: *semaphorin-7*
VEGF: *vascular endothelial growth factor*
VZV: *varicella zoster virus*

■ Signes et symptômes

Au stade initial, les symptômes sont constitués par une sensation de corps étranger ou de sécheresse qui prédominent volontiers le matin et sont exacerbés par les facteurs environnementaux tels que la pollution, l'air conditionné, le travail sur ordinateur. Les stades avancés de la maladie peuvent comporter des douleurs oculaires liées à des complications infectieuses ou une perforation cornéenne. La baisse d'acuité visuelle est variable selon la localisation des lésions, en rapport avec une perte de transparence et une irrégularité cornéenne [1].

Sur le plan clinique, la KNT se présente systématiquement par une hypoesthésie, voire une anesthésie cornéenne. On retrouve également une diminution de la fréquence du clignement (fréquence normale 15 à 20/min), une sécheresse oculaire et des lésions cornéennes d'intensité variable. Une blépharite avec dysfonction des glandes de Meibomius y est fréquemment

Stade 1 – léger : atteinte épithéliale sans ulcère
<ul style="list-style-type: none"> ● Hyperhémie conjonctivale modérée ● Kératite ponctuée superficielle ● Irrégularité et hyperplasie de l'épithélium, diminution du reflet cornéen ● Diminution du temps de rupture du film lacrymal ● Diminution de la hauteur du ménisque lacrymal ● Ponctuations de la conjonctive palpébrale inférieure
Stade 2 – modéré : ulcère épithélial sans atteinte stromale
<ul style="list-style-type: none"> ● Ulcère épithélial persistant à bords arrondis ou ovalaires (grand axe horizontal) situé dans le 1/3 cornéen moyen ou supérieur ● Épithélium grisâtre, bords lisses et enroulés, faible adhérence épithéliale périlésionnelle ● Réaction inflammatoire de la chambre antérieure, hypopion stérile ● Plis de la membrane de Descemet
Stade 3 – sévère : atteinte stromale
<ul style="list-style-type: none"> ● Fonte stromale entraînant amincissement, perforation cornéenne ● Opacification ● Néovascularisation ● Kératinisation ● Surinfection

Tableau 1: Classification de la kératopathie neurotrophique de Mackie [6] modifiée par Dua *et al.* [4].

associée. La classification de Mackie [6], récemment modifiée par Dua [4], permet de classer les lésions de KNT en 3 stades de sévérités croissantes (**tableau 1 et fig. 1 à 3**). Le diagnostic de KNT doit également être évoqué devant tout retard de cicatrisation cornéenne postopératoire ou post-traumatique.

Si de nombreuses pathologies oculaires peuvent entraîner une KNT, il est nécessaire d'éliminer les diagnostics différentiels. Au stade 1, la présence d'une KPS persistante peut être en rapport avec une sécheresse oculaire sévère, une kératite d'exposition, une irritation iatrogène de la surface oculaire, une insuffisance débutante en cellules souches limbi-ques ou une infection (notamment

ambienne). Aux stades 2 et 3, ulcères et fontes peuvent être de nature infectieuse, traumatique, toxique, allergique, immunitaire, dystrophique. Un grattage cornéen pour examen microbiologique est à réaliser au moindre doute quant à la possibilité d'une surinfection.

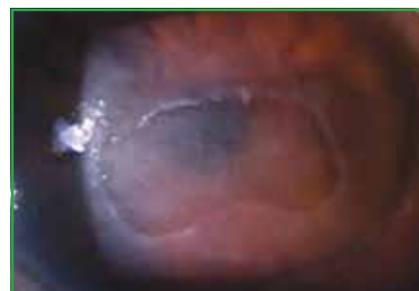


Fig. 2: Kératopathie neurotrophique stade 2.

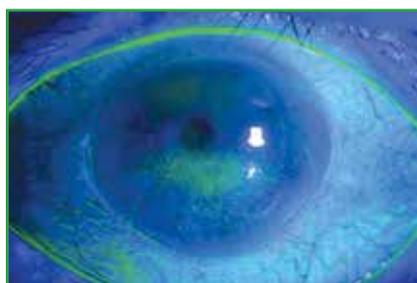


Fig. 1: Kératopathie neurotrophique stade 1.



Fig. 3: Kératopathie neurotrophique stade 3.

Le dossier – Cornée, surface oculaire et inflammation : nouvelles approches

Étiologies

Une lésion située sur le trajet du nerf trijumeau (du tronc cérébral aux nerfs ciliaires et terminaisons cornéennes) peut entraîner une KNT. Sa prévalence est estimée à 1/2 000. Les étiologies sont très nombreuses et sont synthétisées dans le **tableau II**. Les principales pourvoyeuses de KNT sont les kératites métaboliques (6 % des herpès cornéens) et post-zostériennes (12,8 % des kératites à VZV). Les autres principales étiologies sont représentées par les causes iatrogènes (interventions neurochirurgicales et ophtalmologiques, conservateurs au chlorure de benzalkonium, traitements généraux, etc.) et la sécheresse oculaire primaire ou secondaire [1].

Examens complémentaires

Le diagnostic de KNT est posé devant une diminution ou une abolition de la sensibilité cornéenne. Cette dernière est testée par l'esthésiométrie cornéenne, réalisée à l'aide d'un esthésiomètre de Cochet-Bonnet (**fig. 4**) ou, à défaut, d'une compresse ou d'une éponge stérile.

L'évaluation objective de l'innervation cornéenne est rendue possible depuis quelques années grâce à la microscopie confocale *in vivo* qui fournit des coupes coronales des cellules et des nerfs cornéens. L'imagerie par MCIV permet de visualiser les nerfs cornéens (plexus sous-basal et troncs stromaux) et ainsi d'évaluer leur densité, leur longueur, leurs ramifications, leur tortuosité, leur épaisseur et leur réflectivité [7]. L'altération du plexus nerveux sous-basal est la caractéristique principale de la KNT. La MCIV peut également être utile pour évaluer *in vivo* les effets des traitements de régénération nerveuse cornéenne et la récupération de l'innervation cornéenne après chirurgie cornéenne.

La tomographie en cohérence optique du segment antérieur, bien que de résolution insuffisante pour étudier les nerfs

Neurologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeurs cérébrales (méningiomes, neurinomes, métastases, kystes) • Traumatismes cérébraux • Accidents vasculaires du tronc cérébral • Anévrismes et malformations artérioveineuses • Interventions neurochirurgicales • Thermocoagulation du ganglion trijumeau • Radiothérapie cérébrale • Sclérose en plaques • Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire • Maladie d'Alzheimer • Maladie de Parkinson
Oculaires	<ul style="list-style-type: none"> • Infection cornéenne à HSV ou VZV • Séquelles de kératites infectieuses d'autres étiologies (bactériennes, amibiennes, fongiques) • Brûlures oculaires • Fractures faciales/orbitaires • Tumeurs orbitaires • Kératoconjonctivite sèche sévère, autres kératites immunitaires • Dystrophies de cornée (grillagées, granulaires, Fuchs) • Greffes de cornées transfixiantes ou lamellaires • Chirurgie réfractive (Lasik, PKR, incisions cornéennes) • <i>Cross-linking</i> cornéen • Laser rétinien extensif (PPR) • Vitrectomie par voie postérieure associée à une rétinopexie laser extensive • Collyres AINS, bêtabloquants • Conservateurs • Abus d'anesthésique topique • Cocaïne • <i>Pepper spray</i> (capsaïcine) • Bleu de méthylène (colorant cheveux) • Sulfure d'hydrogène, disulfure de carbone
Systémiques	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète • Déficit en vitamine A • Déficit en vitamine B12 • Amylose • Lèpre • Sarcoidose
Congénitales	<ul style="list-style-type: none"> • Dysautonomie familiale de Riley-Day • Syndrome de Goldenhar-Gorlin • Syndrome de Moebius • Hypoesthésie cornéenne congénitale familiale • Insensibilité congénitale à la douleur avec anhidrose

Tableau II : Principales étiologies des kératopathies neurotrophiques.

cornéens, trouve son utilité dans le suivi des ulcères stromaux et permet d'évaluer, en quantifiant le volume de la perte de substance, le risque d'évolution vers une perforation cornéenne.

Traitements

La prise en charge thérapeutique de la KNT constitue un véritable challenge.

En l'absence de traitement, la KNT peut évoluer vers la perte anatomique et/ou fonctionnelle de l'œil atteint.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique est d'obtenir la cicatrisation des lésions cornéennes, tout en maintenant la qualité de vie et la qualité de vision du patient. Les traitements médicaux ou chirurgicaux mis en œuvre sont à adapter à la sévérité, à l'étiologie et à l'ancienneté

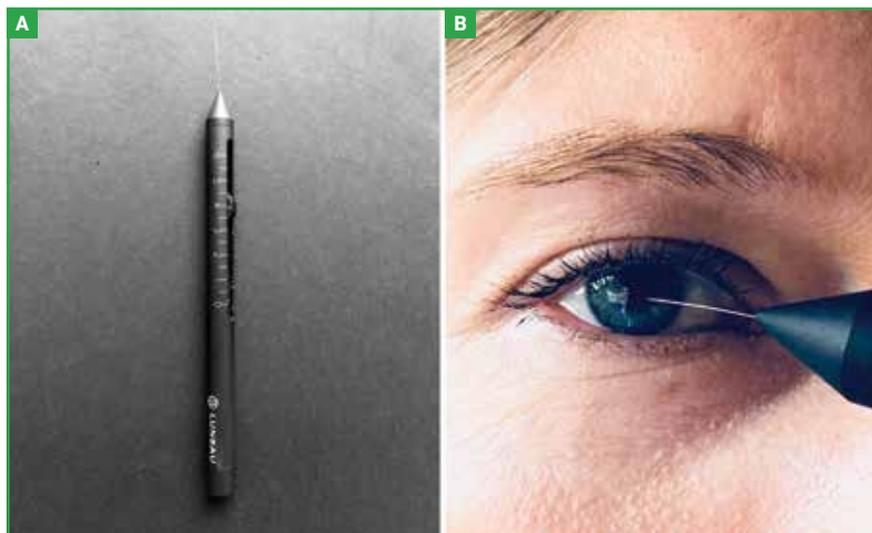


Fig. 4 : Esthésiomètre de Cochet-Bonnet. Il permet d'apprécier de façon quantitative la sensibilité cornéenne. Le dispositif est composé d'un fil de nylon de 12 centièmes de millimètre de diamètre, dont la longueur peut être réglée entre 5 et 60 mm (A). La sensibilité de la cornée est testée en approchant latéralement l'œil et en appliquant l'extrémité du fil sur la cornée (B). Le fil est d'abord réglé à sa longueur maximale de 60 mm (sensibilité normale). Si aucune sensation n'est perçue par le patient, la longueur du fil est alors réduite de façon à augmenter la pression appliquée sur la cornée. Le même processus est répété jusqu'à obtention d'une sensation. Différentes zones de la cornée peuvent être testées.

de la KNT. Au stade 1, l'objectif est de prévenir la survenue d'un ulcère épithélial et de favoriser la cicatrisation des érosions épithéliales. Au stade 2, il s'agit d'éviter la fonte stromale et de stimuler la réépithélialisation du stroma dénudé. Au stade 3, le but du traitement est de prévenir la perforation cornéenne et de promouvoir la cicatrisation stromale. Une prise en charge rapide voire urgente est nécessaire aux stades 2 et 3, un suivi rapproché est à effectuer à tous les stades.

1. Traitements médicaux

Les traitements à utiliser en première intention devant une KNT sont symptomatiques. En première ligne de la prise en charge de la KNT, il convient d'arrêter de manière systématique tous les collyres épithéliotoxiques (AINS, bêta-bloquants, conservateurs), quel que soit le stade de la KNT. Les antibiotiques et antiviraux ne sont à utiliser qu'en cas d'infection ou de surinfection prouvées. Les médicaments systémiques pourvoyeurs de sécheresse oculaire sont, dans la mesure du possible, à

éviter. De même, le sevrage tabagique est conseillé.

Une substitution lacrymale, sans conservateurs, est à prescrire à tous les stades. En cas de blépharite associée, des soins d'hygiène des paupières et des antibiotiques locaux (azithromycine) ou systémiques (macrolides, cyclines) sont prescrits. Des bouchons méatiques peuvent être implantés lorsque l'inflammation de surface oculaire est traitée. Les lunettes à chambres humides et masques nocturnes peuvent améliorer le confort du patient. L'occlusion nocturne par pansement et/ou sparadrap est nécessaire en cas de lagophtalmie [1].

Les collyres à base de sérum autologue (20 %, 50 %), de sérum de cordon ombilical et de plasma enrichi en plaquettes peuvent être utilisés selon leur disponibilité aux stades 1, 2 et 3. Le Cacicol (RGTA) est un biopolymère (poly-carboxyméthylglucose sulfate) qui mime l'héparane sulfate et stimule la régénération de la matrice extracellulaire. Ses effets procicatrisants,

anti-inflammatoires, antiprotéolytiques ont été démontrés dans de nombreux travaux expérimentaux et études cliniques [8, 9]. Il est indiqué lorsque la KNT est résistante aux traitements de première intention. Dans les stades 2 et 3, des inhibiteurs des métalloprotéases de la matrice extracellulaire sont à utiliser par voie générale (tétracyclines macrolides, vitamine C) ou topique (acétylcystéine).

Au stade 2, une lentille souple thérapeutique peut être utilisée, avec grande prudence et sur une période la plus brève possible. En effet, la KNT constitue un facteur de risque de complications infectieuses et la perte de la sensibilité cornéenne diminue les signes d'alarme d'une infection débutante. En revanche, la KNT constitue une excellente indication des lentilles sclérales à tous les stades de la maladie [10].

Dans l'objectif de pouvoir proposer un traitement curatif de la KNT, plusieurs molécules et facteurs de croissance ont été développés et utilisés avec des succès variables depuis une trentaine d'années (EGF, NGF, substance P et IGF-1, sémaphorines, NT-3, NT-4, GAP43, PEDF + DHA) [11, 12]. Ils sont destinés à promouvoir la régénération nerveuse et cornéenne. Le NGF recombinant humain (cénégermine 20 µg/mL) bénéficie d'une AMM européenne depuis 2017 pour les KNT de l'adulte de stades 2 (modérées) et 3 (sévères) pour lesquelles les mesures initiales conventionnelles, notamment l'éviction des produits toxiques et la lubrification, ont été insuffisantes. Le NGF stimule la croissance nerveuse ainsi que la prolifération, la migration et la différenciation des cellules épithéliales.

Les études cliniques prospectives multicentriques randomisées en double aveugle menées aux États-Unis et en Europe ont montré l'efficacité et la tolérance du collyre. La posologie est de 6 gouttes par jour pendant 8 semaines. Le taux de cicatrisation complète après 8 semaines de traitement était de 69,6 à

Le dossier – Cornée, surface oculaire et inflammation : nouvelles approches

74 % (groupes contrôles 29 à 43 %), avec persistance de la guérison à 80 % à un an [13, 14]. Il s'agit à ce jour du seul traitement de la KNT validé avec un niveau de preuve A en *evidence-based medicine*. Des investigations complémentaires apparaissent cependant nécessaires afin de savoir si le traitement permet le retour d'une sensibilité cornéenne.

D'autres molécules font actuellement l'objet de recherches et développements : thymosine bêta-4, coenzyme Q10, substance P, anti-sémaphorine, anti-neuropiline 1, tavilemide, oligonucléotide anti-Cx43 [4].

2. Traitements chirurgicaux

En cas de non-réponse aux traitements médicaux, le recours aux gestes ou interventions chirurgicales est fréquent. Au stade 2, le débridement et la mise à plat des bords d'un ulcère épithélial peuvent favoriser la cicatrisation [3]. Une tarsorrhaphie est nécessaire en cas de paralysie faciale associée. Alternativement, l'insertion intra-palpébrale de poids ou l'injection de toxine botulique A dans le muscle releveur de la paupière supérieure peuvent être réalisées. Les autres malpositions palpébrales (ectropion, entropion) sont à corriger.

Une greffe de membrane amniotique peut être suturée en *inlay* ou en *overlay* ou en multicouches. Grâce à ses propriétés biologiques (apport de facteurs de croissance, propriétés anti-inflammatoires, antifibrose, antiangiogéniques) et mécaniques, la membrane amniotique constitue une solution efficace dans le traitement des ulcères épithéliaux persistants et des fontes stromales. Elle peut être fraîche, cryoconservée ou congelée. Le recouvrement conjonctival partiel ou total en est une alternative possible, mais au prix d'un résultat esthétique pauvre et d'une condamnation de la fonction visuelle.

En présence d'une perforation cornéenne de petite taille (inférieure à 2 mm),

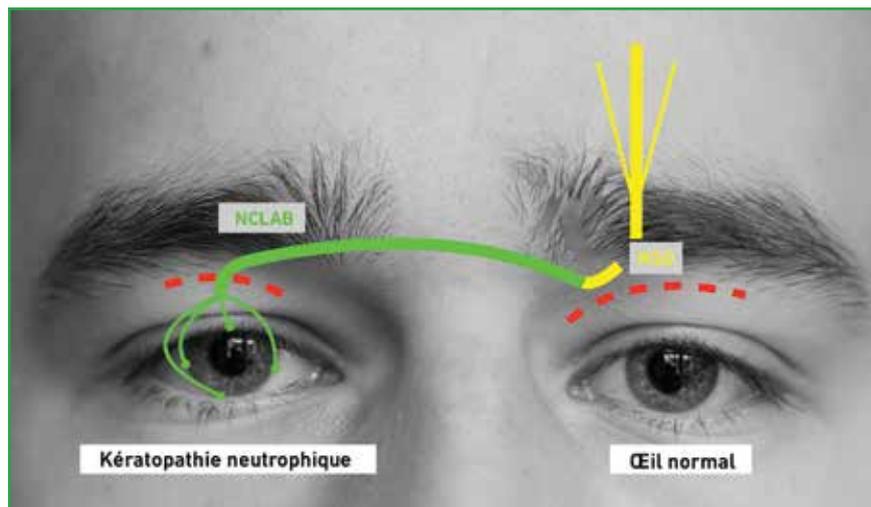


Fig. 5 : Schématisation de la procédure MICORNE. Après avoir prélevé le nerf cutané latéral de l'avant-bras (vert) et sectionné le nerf supraorbitaire controlatéral (jaune, côté sain), une anastomose terminale est réalisée entre les 2 nerfs. La partie distale du nerf cutané latéral de l'avant-bras et ses branches sont ensuite tunnélisées par un trajet sous-cutané et sous-conjonctival pour atteindre le nerf atteint de kératopathie neurotrophique et être suturées au limbe. Les incisions sont représentées par les pointillés rouges.

la colle synthétique (cyanoacrylate) ou biologique (fibrine) peut être utilisée seule ou conjointement à une greffe de membrane amniotique. Au-delà de 2 mm, une greffe de cornée thérapeutique perforante ou lamellaire s'avère nécessaire mais expose au risque de récurrence des troubles neurotrophiques sur le greffon. De par le risque important de défaillance de la cicatrisation cornéenne, le taux d'échec d'une greffe de cornée réalisée à titre optique est majeur dans la KNT, de sorte que celle-ci est contre-indiquée en l'absence de perforation.

Des techniques de reconstruction sensitive de la cornée par neurotisation mini-invasive sont actuellement en cours d'évaluation. La neurotisation consiste à transférer un nerf sain ou un greffon nerveux à un tissu ou organe dénervé afin d'en rétablir la fonction motrice ou sensitive. Dans le cadre de la KNT, le nerf utilisé comme support de l'innervation cornéenne est le nerf supraorbitaire et/ou supratrochléaire, nerfs sensitifs issus de la branche frontale du V1. En cas de greffe nerveuse, le greffon sensitif peut être prélevé au

niveau de la jambe (nerf sural) [15], en rétroauriculaire (nerf grand auriculaire) [16] ou de l'avant-bras (nerf cutané latéral de l'avant-bras) [17]. Dans le cas d'un greffon sensitif provenant de l'avant-bras (procédure MICORNE), la partie proximale de ce dernier est suturée au nerf supraorbitaire et/ou supratrochléaire par une anastomose terminale. La partie distale et ses 4 branches sont quant à elles suturées au limbe dans les 4 quadrants (fig. 5) [17].

Les résultats préliminaires semblent prometteurs mais ces techniques supposent une équipe chirurgicale entraînée et pluridisciplinaire. Parmi les autres approches innovantes, la neurostimulation magnétique oculaire est actuellement à l'étude [18].

Un algorithme d'aide à la prise en charge thérapeutique est proposé dans la figure 6 [1].

Conclusion

La KNT constitue un véritable défi tant diagnostique que thérapeutique. La

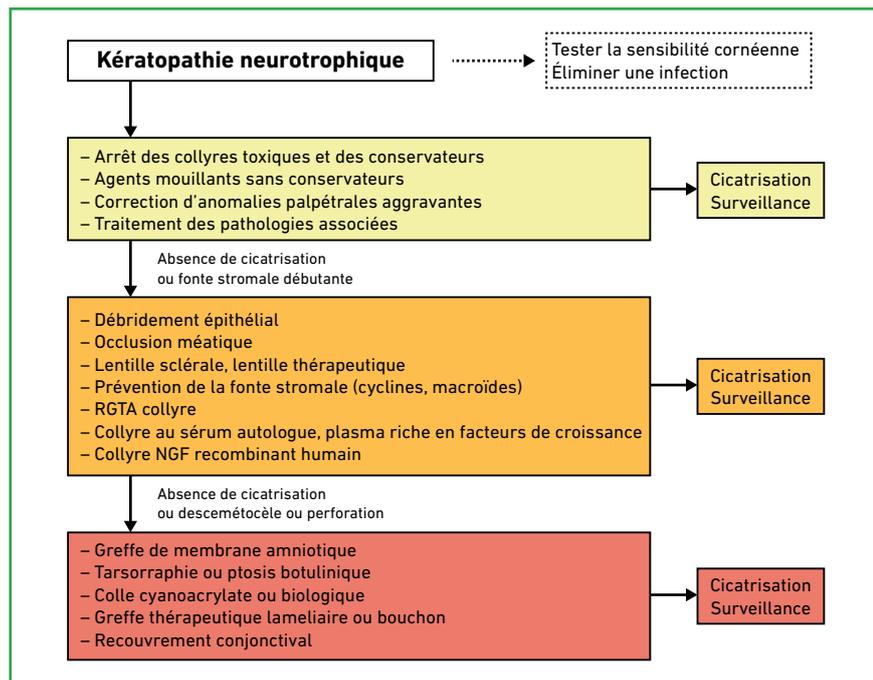


Fig. 6 : Algorithme de la prise en charge thérapeutique de la kératopathie neurotrophique.

mise en évidence d'une hypoesthésie ou d'une anesthésie cornéenne est essentielle au diagnostic de la maladie. De nouvelles options thérapeutiques (NGF, neurotisations) visant à restaurer l'innervation sensitive de la cornée permettent d'envisager depuis peu un traitement curatif, ouvrant ainsi la voie à une possible réhabilitation visuelle des patients atteints de KNT.

BIBLIOGRAPHIE

1. HENRAT C, BOUHERAOUA N, GUEUDRY J *et al.* Kératopathie neurotrophique. EMC - *Ophtalmologie*, 2019;16:1-11.
2. ROZSA AJ, BEURMAN RW. Density and organization of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit. *Pain*, 1982;14:105-120.
3. MASTROPASQUA L, MASSARO-GIORDANO G, NUBILE M *et al.* Understanding the pathogenesis of neurotrophic keratitis: the role of corneal nerves. *J Cell Physiol*, 2017;232:717-724.
4. DUA HS, SAID DG, MESSMER EM *et al.* Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res*, 2018;66:107-131.

5. SHAHEEN BS, BAKIR M, JAIN S. Corneal nerves in health and disease. *Surv Ophthalmol*, 2014;59:263-285.
6. MACKIE IA. Neuroparalytic keratitis. In: Fraunfelder FT, ed. *Current Ocular Therapy*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company, 2000:369-371.
7. CRUZAT A, QAZI Y, HAMRAH P. In vivo confocal microscopy of corneal nerves in health and disease. *Ocul Surf*, 2017;15:15-47.
8. AIFA A, GUEUDRY J, PORTMANN A *et al.* Topical treatment with a new matrix therapy agent (RGTA) for the treatment of corneal neurotrophic ulcers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:8181-8185.
9. GUERRA M, MARQUES S, GIL JQ *et al.* Neurotrophic keratopathy: therapeutic approach using a novel matrix regenerating agent. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017;33:662-669.
10. SCHORNACK MM, PYLE J, PATEL SV. Scleral lenses in the management of ocular surface disease. *Ophthalmology*, 2014;121:1398-1405.
11. YANAI R, NISHIDA T, CHIKAMA T *et al.* Potential new modes of treatment of neurotrophic keratopathy. *Cornea*, 2015;34:S121-S127.
12. HE J, CORTINA MS, KAKAZU A *et al.* The PEDF neuroprotective domain plus dha induces corneal nerve regenera-

tion after experimental surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:3505-3513.

13. BONINI S, LAMBIASE A, RAMA P *et al.* Phase I trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*, 2018;125:1468-1471.
14. BONINI S, LAMBIASE A, RAMA P *et al.* Phase II randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*, 2018;125:1332-1343.
15. ELBAZ U, BAINS R, ZUKER RM *et al.* Restoration of corneal sensation with regional nerve transfers and nerve grafts: a new approach to a difficult problem. *JAMA ophthalmology*, 2014;132:1289-1295.
16. BENKHATAR H, LEVY O, GOEMAERE I *et al.* Corneal neurotization with a great auricular nerve graft: effective reinnervation demonstrated by in vivo confocal microscopy. *Cornea*, 2018;37:647-650.
17. BOURCIER T, HENRAT C, HEITZ A *et al.* Lateral antebrachial cutaneous nerve as autologous graft for mini-invasive corneal neurotization (MICORNE). *Cornea*, 2019;38:1029-1032.
18. SOLOMON A, CARMELI T, LAK L *et al.* The effects of ocular magnetic neurostimulation on the corneal epithelium and subjective scores in dry eye patients. European Cornea Conference, Postdam (Germany), 2018.

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

Le dossier – Cornée, surface oculaire et inflammation : nouvelles approches

Sécheresse oculaire : ces patients qui souffrent et chez qui on ne trouve rien

RÉSUMÉ : Une sécheresse très symptomatique sans signes cliniques majeurs s’explique par des douleurs neuropathiques, par dysfonctionnement des voies sensibles oculaires. La prise en charge en est très difficile, reposant sur les traitements des sécheresses sévères, les antalgiques des douleurs neuropathiques et la prise en charge psychologique, au mieux dans un centre de traitement de la douleur.



S. DOAN
Service d’Ophtalmologie, Hôpital Bichat et Fondation A. de Rothschild, PARIS.

“**D**octor, vous êtes mon dernier espoir. Tous les ophtalmologistes me disent que je n’ai rien, mais je souffre atrocement de cette sécheresse oculaire. Les larmes qu’on me donne ne font rien. Cela ne pourra pas durer longtemps comme cela.” Voilà qui résume une situation peu fréquente mais très difficile à gérer, où les symptômes sont au premier plan alors que les signes sont minimes. Cette entité clinique a été identifiée comme étant liée à des douleurs neuropathiques [1] et a fait l’objet d’une mise au point conséquente dans le dernier rapport du TFOS DEWS II paru en 2017 [2].

L’hyperévaporation stimule les récepteurs cornéens au froid qui envoient au système nerveux central une information de sécheresse. Il semble y avoir comme une erreur d’aiguillage au niveau des synapses avec le 2^e neurone, avec une stimulation aberrante de la voie de la douleur. C’est la douleur neuropathique périphérique qui est inhibée lorsqu’on instille un anesthésiant local. En cas de chronicisation, il y a également une diminution de l’inhibition du signal douloureux par les voies descendantes. C’est la sensibilisation centrale, qui agit comme un cercle vicieux, avec dans ce cas l’absence d’effet de l’anesthésiant topique.

Quel est le mécanisme des douleurs neuropathiques ?

Ce terme de douleur neuropathique sous-tend une lésion d’un nerf sensitif, avec réparation anormale à l’origine des douleurs. Le Lasik, de par la section des nerfs cornéens, est une cause classique de douleurs neuropathiques. Cependant, dans toute sécheresse chronique, on sait qu’il existe des altérations des nerfs cornéens. On retrouve dans les douleurs neuropathiques de la sécheresse de nombreuses anomalies nerveuses cornéennes. L’inflammation cornéenne est un autre élément bien démontré par la microscopie confocale, mais dont le mécanisme exact n’est pas en encore élucidé.

Cette anomalie de contrôle de la douleur peut être uniquement oculaire ou plus générale, avec des douleurs chroniques extraoculaires, voire une fibromyalgie ou une neuropathie à petites fibres. Le terrain psychologique joue également un rôle important, le caractère anxieux ou dépressif favorisant et amplifiant toute douleur chronique.

Que retrouve-t-on le plus souvent cliniquement ?

Ce qui frappe est la pauvreté de l’examen clinique par rapport aux symptômes. La sensation de sécheresse oculaire s’associe à une douleur oculaire. Les symptômes douloureux ont un fond chronique

avec des exacerbations spontanées ou provoquées. Ils sont de plusieurs types :
 – hyperalgésie : douleurs anormalement élevées en réponse à un stimulus douloureux, par exemple le vent ;
 – allodynie : douleur induite par stimulus non douloureux comme la lumière et/ou changement de la température de l'air (air conditionné/temps chaud) ;
 – dysesthésie : sensation anormale et désagréable.

La douleur est avant tout oculaire mais peut aussi irradier en périoculaire et évoluer vers des céphalées. Un facteur déclenchant est souvent retrouvé tel qu'une chirurgie réfractive, une conjonctivite, une chirurgie de la cataracte, un essai de lentilles, mais également un choc psychologique...

Le retentissement est souvent majeur, avec un impact important sur la qualité de vie. Les activités personnelles et professionnelles peuvent être très altérées et un état dépressif, voire suicidaire, est fréquent. À cela s'ajoutent l'incompréhension et l'impuissance des soignants, et l'échec des traitements classiques de l'œil sec. L'utilisation de questionnaires spécifiques peut être intéressante (M. Sassi, thèse de médecine, 2017).

Pourtant, l'examen clinique est très pauvre. Il existe une sécheresse évaporative avec BUT (*break up time*) court, un dysfonctionnement meibomien et un clignement incomplet. Il n'y a pas ou peu de kératite, pas de kératoconjonctivite sèche. La douleur peut persister à l'instillation d'anesthésiant en cas de sensibilisation centrale.

La personnalité du patient est souvent particulière avec un caractère anxieux, dépressif, obsessionnel ou encore hystérique voire schizophrène. Des douleurs extraoculaires sont également fréquentes.

Quelle prise en charge thérapeutique ?

Le traitement est souvent complexe car les douleurs sont rebelles aux traitements classiques de la sécheresse. Il faut utiliser tout l'arsenal thérapeutique à disposition, même si la clinique n'est pas sévère. On adressera également les patients dans un centre de traitement de la douleur.

1. Les traitements ophtalmologiques

Les larmes artificielles et les soins des paupières avec rééducation du clignement sont bien sûr le traitement de base, en association à des lunettes à chambre humide.

On associe dans un premier temps un antibiotique oral (cyclines) ou local (azithromycine) à un collyre AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien), qui a un effet antalgique très intéressant. On évitera l'AINS si la cornée est fragile (kératite ponctuée superficielle [KPS], anesthésie) car il existe un risque d'ulcère cornéen induit. Les corticoïdes topiques peuvent aussi être efficaces mais seront réservés aux crises, en privilégiant ceux à faible puissance (hydrocortisone, fluorométholone).

En cas d'échec, la ciclosporine en collyre à 0,05 ou 0,1 % est prescrite mais souvent très mal tolérée. Des bouchons méatiques peuvent aider les symptômes de sécheresse mais n'ont en général pas d'effet sur la douleur. L'IPL (*intense pulsed light therapy*), traitement des dysfonctionnements meibomiens, et le collyre RGTA (Cacicol dont la commercialisation a été arrêtée depuis le 17 décembre 2019 aux pharmacies d'officine, aux professionnels et établissements de santé) peuvent aussi être tentés. Par contre, le collyre au sérum autologue est efficace dans bon nombre

de cas mais la logistique est complexe. Enfin, les lentilles sclérales peuvent aussi grandement aider, mais sont souvent très mal tolérées, les patients refusant toute sensation étrangère sur leur surface oculaire...

2. Les traitements généraux des douleurs neuropathiques

C'est en adressant les patients dans un centre de traitement de la douleur que l'on pourra les évaluer de façon globale et proposer des traitements orientés pour la douleur neuropathique. Les antalgiques classiques peuvent aider, mais ce sont surtout les traitements plus spécifiques comme la pregabaline ou la gabapentine qui sont utilisés, ainsi que d'autres anti-épileptiques. Une prise en charge psychologique est également indispensable. Enfin, les médecines alternatives doivent certainement être tentées.

Conclusion

Au total, ces patients qui souffrent et chez qui l'on ne trouve rien doivent être écoutés et pris en charge comme une sécheresse oculaire sévère associée à des traitements des douleurs neuropathiques, souvent en centre spécialisé.

BIBLIOGRAPHIE

1. GALOR A, MOEIN HR, LEE C *et al.* Neuropathic pain and dry eye. *Ocul Surf*, 2018;16:31-44.
2. BELMONTE C, NICHOLS JJ, COX SM *et al.* TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf*, 2017;15:404-437.

L'auteur a déclaré des activités de consultant pour Alcon, Allergan, Bausch + Lomb, Johnson & Johnson, Horus, Santen et Théa.

Le dossier – Cornée, surface oculaire et inflammation : nouvelles approches

Blépharites, meibomites, rosacée : actualités sur les nouveaux moyens de prise en charge

RÉSUMÉ : Les blépharites et les meibomites sont très fréquentes et constituent une part importante des pathologies de la surface oculaire. Elles représentent la cause principale de sécheresse oculaire. Leur diagnostic est avant tout clinique, des examens complémentaires sont néanmoins utiles pour l'estimation de l'atteinte et l'information du patient.

Le traitement classique associe hygiène palpébrale, devant être réalisée quotidiennement à vie, et collyres lubrifiants. En cas d'échec ou de complications inflammatoires, un traitement antibiotique oral ou local et par collyre corticoïde peut être instauré. De nouvelles alternatives et compléments thérapeutiques, peu coûteux et avec une bonne tolérance, ne cessent d'être développés afin de répondre aux besoins des patients.



A. EL AMEEN
Service d'Ophtalmologie,
CHRU de TOURS.

Les blépharites et les meibomites sont très fréquentes et constituent une part importante des pathologies de la surface oculaire. Elles représentent la cause principale de sécheresse oculaire [1] et la première cause de syndrome sec par hyperévaporation. La blépharite est une inflammation des paupières, prédominant au niveau du bord libre. On peut distinguer deux formes anatomiques [2] :

- les blépharites antérieures en avant de la ligne grise atteignant les cils ou la partie cutanée du bord libre d'étiologie infectieuse (staphylocoque, *Demodex*) ou séborrhéique ;
- les blépharites postérieures touchant les glandes de Meibomius (meibomites) et pouvant s'associer ou non à un dysfonctionnement meibomien (DGM) responsable de l'inflammation palpébrale, de l'hyperosmolarité et de l'instabilité lacrymale et de la kératoconjonctivite.

On peut aussi différencier les formes primitives, dans le cadre de rosacée oculaire ou de dermatite séborrhéique, des

atteintes secondaires à une inflammation de voisinage (conjonctivites allergiques, chirurgie oculaire...).

Examen clinique

L'examen débute par l'interrogatoire et la recherche d'antécédents (rosacée cutanée, chalazions...) et de traitements pouvant entraîner un syndrome sec ou un dysfonctionnement meibomien (antidépresseur, chimiothérapie...). L'anamnèse permet également la recherche des signes fonctionnels de sécheresse oculaire à type de brûlures oculaires, de sensation de corps étranger, de picotements... Ces symptômes peuvent être augmentés dans les lieux climatisés, en cas de forte chaleur ou de travail sur écran.

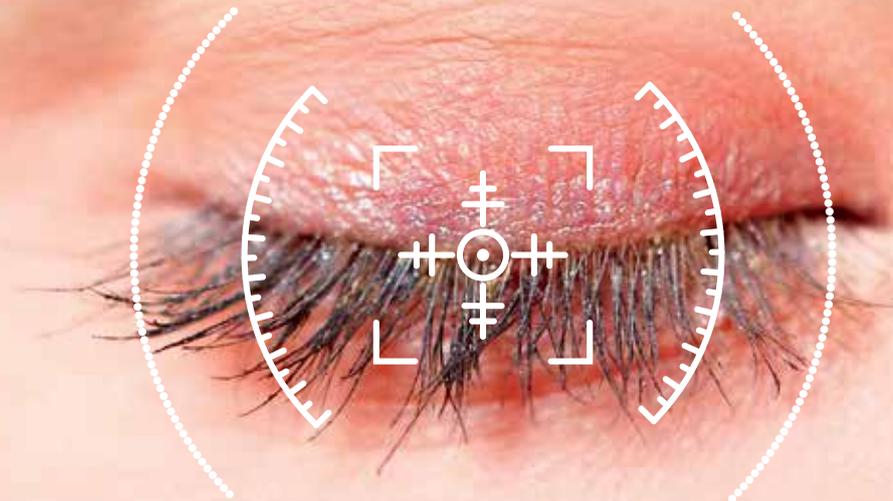
L'examen physique débute sans lampe à fente avec l'inspection du visage à la recherche de signes de rosacée cutanée : érythème facial, télangiectasies, papulopustules et rhinophyma aux stades

BLEPHADEMODEX®

Dispositif médical de classe IIa

Terpinène-4-ol 2,5%

BLÉPHARITES PERSISTANTES pensez au Demodex !



Une formulation innovante

✓ **Terpinène-4-ol**, actif purifié extrait de l'huile essentielle d'arbre à thé pour une bonne tolérance oculaire ^(1,2)

✓ **Acide hyaluronique**, hydratant naturel de la peau ⁽³⁾



Lingettes
stériles



Sans rinçage

1. TFOS DEWSII Management and Therapy Report p 593-594.

2. Etude clinique - Dossier technique de marquage CE Blephademodex® - pages 36, 37, 39, 42 du Clinical investigation report.

3. Notice Blephademodex®

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

Dispositif médical de classe IIa - CE0459 - Fabricant : Laboratoires Théa. Lire attentivement les instructions d'utilisation figurant dans la notice. Lingettes nettoyantes stériles, imprégnées d'une lotion, sans conservateur. **Indication** : Pour l'hygiène quotidienne des paupières en cas d'infection par Demodex ; pour soulager les symptômes d'infection ou d'inflammation des paupières causés par Demodex. **Posologie** : Symptômes d'intensité faible à modérée : Utiliser une fois par jour, de préférence le soir pendant 4 semaines. Symptômes d'intensité modérée à sévère : Utiliser deux fois par jour, matin et soir pendant 4 semaines. Le professionnel de santé peut adapter la posologie et la durée du traitement en fonction de la sévérité des symptômes. **Précautions d'utilisation** : Ne pas utiliser : chez les patients de moins de 18 ans ; chez la femme enceinte ou allaitante ; en cas d'allergie à l'un des composants. Pour les porteurs de lentilles de contact, retirer les lentilles avant d'utiliser BLEPHADEMODEX®. Pour usage externe seulement. En cas de contact avec les yeux, risque de sensation de brûlure, rincer à l'eau ou avec une solution saline stérile. **Effets secondaires possibles** : Sensation de brûlure après utilisation. **Conservation** : A conserver entre 8 et 25°C. Produit stérile à usage unique.



Le dossier – Cornée, surface oculaire et inflammation : nouvelles approches



Fig. 1 : Rosacée du visage.

avancés (fig. 1). En cas de dermite séborrhéique, on retrouve des squames grasses des sillons nasogéniens et du cuir chevelu.

L'examen du bord libre palpébral permet de poser le diagnostic. Un DGM ou une blépharite postérieure peuvent être évoqués devant la présence de bouchons meibomiens, de chalazions, d'un remaniement ou d'un érythème du bord libre. Physiologiques chez le sujet âgé quand elles sont d'importance modérée, des télangiectasies peuvent siéger sur le bord libre. Parfois, l'examen des paupières est normal et seul le *testing* meibomien (ou meibopression), permettant un examen quantitatif et qualitatif du meibum, marque l'existence d'un DGM. Le meibum normal est exprimé facilement et présente un aspect transparent et huileux. Un meibum blanchâtre, visqueux, sortant peu ou difficilement est pathologique. Son absence signe une atrophie glandulaire complète de mauvais pronostic, rendant les soins des paupières inefficaces. Un aspect mousseux du meibum est en faveur d'une meiborrhée, souvent irritante et retrouvée dans les dermatites séborrhéiques.

Dans la blépharite antérieure, on peut retrouver des croûtes ou collerettes à la base des cils et des télangiectasies cutanées. Il s'agit le plus souvent d'une blépharite séborrhéique. L'analyse des cils retrouve parfois le parasite *Demodex folliculorum*, sans que sa responsabilité n'ait été complètement établie [3]. Dans la blépharite staphylococcique, on peut noter une perte des cils, des ulcères du bord libre ou des orgelets [4].

Il faut différencier la forme clinique de l'enfant associant une kératoconjonctivite phlycténulaire souvent unilatérale, des chalazions récidivants, une rougeur oculaire et une photophobie [5]. La rosacée de l'enfant peut se compliquer d'un pannus cornéen inférieur potentiellement astigmatogène et amblyogène.

L'examen du segment antérieur doit rechercher une atteinte cornéenne. Elle est fréquemment localisée en inférieur en cas de DGM ou blépharite. Une kératite ponctuée superficielle est courante et peut être augmentée en cas de clignement partiel. On peut également retrouver des ulcères ou infiltrats catarrhaux pouvant mimer des abcès cornéens et se compliquant rarement de perforation cornéenne en l'absence de traitement (fig. 2). Aussi, une blépharite est fortement suspectée devant la présence d'un pannus inférieur néovascularisé.



Fig. 2 : Infiltrat catarrhal.



Fig. 3 : Meibographie avec calcul automatisé de la perte de glandes de Meibomius (LacryDiag).

Enfin, le temps de rupture du film lacrymal (*tear break-up time*) est diminué (< 10 secondes) et signe une instabilité lacrymale dans le cadre de DGM obstructifs. À l'opposé, le test de Schirmer est souvent normal.

Examens complémentaires

Le diagnostic d'une blépharite ou d'un DGM est d'abord clinique, certains examens complémentaires sont néanmoins utiles pour l'estimation de l'atteinte et l'information du patient. La meibographie en lumière infrarouge permet de visualiser directement les glandes de Meibomius afin d'objectiver leur perte et d'analyser leurs anomalies morphologiques. Plusieurs appareils existent mais le LacryDiag a la particularité de permettre une mesure objective de la perte des glandes de Meibomius par leur repérage automatisé, un ajustement manuel est possible si nécessaire (fig. 3). Il permet également l'estimation des autres paramètres de la sécheresse oculaire : l'évaluation non invasive du temps de rupture du film lacrymal, la mesure de la hauteur du ménisque lacrymal et l'analyse de la couche lipidique du film lacrymal par interférométrie.

Traitement

Bien que fastidieux, le traitement de fond du DGM consiste en une hygiène palpébrale quotidienne à vie [6]. Les soins mécaniques reposent sur le

réchauffement à l'aide de compresses, gants de toilette, lunettes (Blephasteam) ou masques chauffants, puis le massage des paupières. Les paupières sont également nettoyées à l'aide de compresses, lingettes ou gels. En cas de prélèvement positif à *Demodex*, un traitement par ivermectine orale en traitement minute à la dose de 200 µg/kg en une seule prise peut être administrée. L'huile d'arbre à thé en application locale a également des propriétés démodécides. Elle peut être utilisée en lingettes (BlephaDemodex) ou mousse nettoyante (Steriblef).

Les autres traitements mécaniques incluent le débridement du bord libre à l'aide d'une micro-éponge (BlephEx) permettant d'enlever les débris en cas de blépharite antérieure. La kératinisation obstruant les méats meibomiens peut être retirée à la spatule ou de manière sélective à l'aide de la sonde de Maskin, avec un effet pouvant perdurer plusieurs mois [7]. La thérapie mécanique (LipiFlow) est un système permettant de délivrer une chaleur contrôlée de 42,5 °C sur la face postérieure de la paupière et un massage de la face antérieure. L'amélioration serait stable plusieurs mois [8]. L'iLux est un nouvel appareil permettant également le réchauffement des paupières par voie postérieure et un traitement mécanique.

Les collyres lubrifiants sont systématiquement associés afin d'améliorer la stabilité lacrymale. Bien que le film lipidique lacrymal soit difficile à recréer, le choix des larmes artificielles est plutôt orienté vers les formulations contenant des lipides.

En cas de rosacée cutanée ou d'échec du traitement mécanique, un traitement antibiotique peut être indiqué, principalement en raison de son effet anti-inflammatoire [9]. Les cyclines orales sont le traitement de référence, la doxycycline est classiquement administrée par cures mensuelles (100 mg/jour) alternées un mois sur deux et sevrées progressivement [10, 11]. La prescription doit respecter les contre-indications (femme enceinte) et les précautions d'emploi (risque de photosensibilisation). Les macrolides par voie orale sont une alternative intéressante aux cyclines, particulièrement chez l'enfant de moins de 8 ans chez qui ces dernières sont contre-indiquées. L'azithromycine orale est utilisée à la dose de 500 mg/jour pendant 3 jours, à répéter 3 fois par mois puis à espacer [12]. L'azithromycine en collyre est la solution de choix en raison de sa simplicité d'utilisation et l'absence des effets indésirables d'une antibiothérapie orale [13, 14]. Son schéma d'administration est semblable à la forme orale : cure de 3 jours (une goutte matin et soir) à répéter 1 à 3 fois par mois selon le degré de sévérité de l'atteinte avec espacement progressif. En cas de mauvaise tolérance locale (rougeur oculaire, flou visuel, brûlures), une cure plus longue de 6 jours est réalisée (1 goutte au coucher seulement).

La corticothérapie locale n'est indiquée qu'en cas de chala-zions, de complications inflammatoires cornéennes (infiltrats catarrhaux) ou de sclérites en cure de courte durée.

Gamme complète Sécheresse oculaire

LACRYDIAG™

Analyseur de surface oculaire

DIAGNOSTIC



4 examens
non-contact
répondant aux critères
du TFOS-DEWS II :

INTERFÉROMÉTRIE



N.I.B.U.T.



MÉNISQUE
LACRYMAL



MEIBOGRAPHIE



LACRYSTIM

Système IPL

TRAITEMENT



Traitement du
dysfonctionnement
des glandes de
meibomius
et de l'inflammation

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



Quantel
medical
BY LUMIBIRD

L'analyseur de surface oculaire LACRYDIAG est un appareil de diagnostic médical non-invasif de classe I, conçu par SBM SISTEMI pour QUANTEL MEDICAL et dont l'enregistrement du produit a été fait auprès du ministère de la santé italienne. L'IPL LacryStim est un dispositif médical de classe IIb, conçu par CSB pour QUANTEL MEDICAL, et dont l'évaluation de conformité a été réalisée par l'organisme IMQ, CE 0051. Ces produits sont destinés aux professionnels de santé dans le cadre du diagnostic et du traitement de certaines affections oculaires. Pour le bon usage de ces produits, il est recommandé de suivre les indications et contre-indications détaillées dans la notice d'utilisation des produits. Document publicitaire à destination des professionnels de santé.

Date de réalisation : Mars 2020

XS_LACRYDIAG_LACRYSTIM_PUB_FR_2020.03

Le dossier – Cornée, surface oculaire et inflammation : nouvelles approches

En cas de corticodépendance ou de blépharite grave avec atteinte cornéenne (infiltrats catarrhaux, kératoconjonctivite phlycténulaire), la ciclosporine locale 0,5 à 2 % à la dose initiale de 4 gouttes par jour avec diminution progressive sur 4 à 6 mois est également utile [15]. Elle n'est disponible que sous forme de préparation magistrale hospitalière, la forme commerciale Ikervis 0,1 % n'ayant l'AMM que pour la kératoconjonctivite sèche sévère.

Le traitement par lumière pulsée intense (*intense pulsed light*: IPL) est un nouveau traitement ayant montré son efficacité sur le DGM [16]. Plusieurs flashes de lumière blanche de forte intensité, 5 à 10, sont effectués au niveau de la paupière inférieure et sur la région temporale (**fig. 4**). En général, la paupière supérieure n'est pas traitée directement du fait d'un risque de pénétration et d'absorption des structures intraoculaires pigmentées. Cette étape peut être suivie d'une séance de photobiomodulation lumineuse (*light modulation*: LM) permettant le réchauffement endogène des paupières supérieures et inférieures à l'aide d'un masque facial pendant 15 minutes. Une à quatre séances, en fonction du degré de sévérité du DGM, peuvent être réalisées à 15 jours d'intervalle.

Les mécanismes d'action de l'IPL sont nombreux mais encore débattus (effet thermique, anti-inflammatoire, anti-infectieux, occlusion des vaisseaux anormaux du bord libre, diminution des douleurs inflammatoires et neurogènes...) [17-19]. L'effet bénéfique sur les symptômes et signes de sécheresse peut persister quelques semaines à plusieurs mois [20]. Plusieurs appareils sont actuellement disponibles : Eye-light, LacryStim, E-Eye et Lumenis M22.

Conclusion

Le DGM est la principale cause d'entrée dans le cercle vicieux de la sécheresse



Fig. 4: IPL (Eye-light).

oculaire, responsable de divers symptômes pouvant altérer la qualité de vision et de vie des patients. Le traitement de fond du DGM repose, encore aujourd'hui, sur l'hygiène palpébrale qui est cependant difficile à réaliser au quotidien. Des alternatives et compléments thérapeutiques, peu coûteux et avec une bonne tolérance, ne cessent d'être développés afin de répondre aux besoins des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. TONG L, CHAURASIA SS, MEHTA JS *et al*. Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:3449-3454.
2. NELSON JD, SHIMAZAKI J, BENITEZ-DEL-CASTILLO JM *et al*. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:1930-1937.
3. GAO YY, DI PASCUALE MA, LI W *et al*. High prevalence of *Demodex* in eyelashes with cylindrical dandruff. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005;46:3089-3094.
4. McCULLEY JP, DOUGHERTY JM, DENEAU DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology*, 1982;89:1173-1180.
5. CHAMAILLARD M, MORTEMOSQUE B, BORALEVI F *et al*. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. *Arch Dermatol*, 2008;144:167-171.
6. GEERLING G, TAUBER J, BAUDOUIN C *et al*. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and

treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:2050-2064.

7. MASKIN SL. Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea*, 2010;29:1145-1152.
8. GREINER JV. A single LipiFlow® Thermal Pulsation System treatment improves meibomian gland function and reduces dry eye symptoms for 9 months. *Curr Eye Res*, 2012;37:272-278.
9. IANARO A, IALENTI A, MAFFIA P *et al*. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000;292:156-163.
10. FRUCHT-PERY J, CHAYET AS, FELDMAN ST *et al*. The effect of doxycycline on ocular rosacea. *Am J Ophthalmol*, 1989;107:434-435.
11. BARTHOLOMEW RS, REID BJ, CHEESBROUGH MJ *et al*. Oxytetracycline in the treatment of ocular rosacea: a double-blind trial. *Br J Ophthalmol*, 1982;66:386-388.
12. IGAMI TZ, HOLZCHUH R, OSAKI TH *et al*. Oral azithromycin for treatment of posterior blepharitis. *Cornea*, 2011;30:1145-1149.
13. HAQUE RM, TORKILDSEN GL, BRUBAKER K *et al*. Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis. *Cornea*, 2010;29:871-877.
14. LUCHS J. Efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1% in the treatment of posterior blepharitis. *Adv Ther*, 2008;25:858-870.
15. DOAN S, GABISON E, GATINEL D *et al*. Topical cyclosporine A in severe steroid-dependent childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 2006;141:62-66.

■ **Le dossier – Cornée, surface oculaire et inflammation : nouvelles approches**

Rosacée oculaire de l'enfant : une maladie rare ?

RÉSUMÉ : La rosacée oculaire de l'enfant est une pathologie de la surface oculaire dont le diagnostic est souvent sous-estimé. Il peut s'agir initialement d'un œil rouge de l'enfant peu symptomatique ou de chalazions récidivants. La symptomatologie peut être plus sévère avec une blépharokéراتoconjunctivite et des atteintes sévères de la surface oculaire à type de kératite sévère, d'ulcère et/ou d'abcès stérile. Ces complications potentiellement cécitantes peuvent survenir sans traitement adapté. L'examen systématique des paupières et dermatologique général doit être effectué. Les principes du traitement incluent les soins des paupières, le traitement de la sécheresse oculaire, l'éviction des causes infectieuses et le traitement anti-inflammatoire.



D. BREMOND-GIGNAC
Service d'Ophtalmologie de l'Hôpital
Universitaire Necker Enfants-malades,
Université de Paris V René Descartes,
INSERM UMRS 1138 Team 17,
Université Sorbonne Paris Cité,
PARIS.

La pathologie de la surface oculaire de l'enfant est fréquente et l'œil rouge est la pathologie la plus classique. Cependant, les formes sévères de ces pathologies sont rares. Il est essentiel de savoir diagnostiquer les formes cliniques sévères de l'œil rouge et savoir reconnaître les pièges devant l'examen du patient. La rosacée oculaire de l'enfant peut se manifester par une forme légère de blépharoconjunctivite s'accompagnant d'un œil sec ou de formes beaucoup plus sévères de blépharokéراتoconjunctivite avec atteinte majeure de la surface oculaire potentiellement cécitante.

■ Diagnostic clinique

1. Signes cliniques et examen clinique de l'enfant

Chez l'enfant, les signes cliniques sont souvent trompeurs et peuvent se limiter à un œil rouge isolé. Les signes peuvent inclure des clignements, un prurit, un larmoiement et/ou des sécrétions. La rosacée oculaire de l'enfant se présente initialement sous forme d'une blépharoconjunctivite, puis secondairement sous

forme d'une blépharokéراتoconjunctivite dans les formes plus évoluées.

L'examen du segment antérieur s'effectue au biomicroscope pour rechercher un œil sec et une atteinte cornéenne et palpébrale. L'examen ophtalmologique inclut ultérieurement systématiquement un examen de la réfraction avec une évaluation sous cycloplégique, sous atropine adaptée à l'âge ou sous cyclopentolate. Le fond d'œil est systématiquement réalisé à cette occasion.

Une attention particulière est portée aux antécédents familiaux, au mode d'apparition et aux signes associés comme les atteintes cutanées. Ces différentes formes doivent être bien individualisées car elles peuvent évoluer vers une forme plus sévère. L'atteinte cutanée doit toujours être recherchée (*fig. 1*).

2. Formes cliniques initiales

Le diagnostic initial peut être difficile chez le jeune enfant qui présente un œil rouge fugace disparaissant avec des traitements – lavages oculaires avec du sérum physiologique – mais récidivant. La rougeur oculaire est-elle unilatérale

Éclairer votre choix

RIVAL,
 L'étude qui ose comparer
 en *Treat and Extend*^{*}

Résultats à 2 ans
 disponibles¹



LUCENTIS® est indiqué en 1^{re} intention chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)²⁻⁵

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).

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr

Conditions de prescription et de délivrance

- Liste I
- Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie
- Situation du médicament au regard du remboursement par les organismes d'assurance maladie ou de l'agrément pour les collectivités publiques**
- Remboursement Sécurité Sociale à 100 %, procédure des médicaments d'exception à suivre pour ouvrir droit au remboursement, prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique
- Agréé aux Collectivités
- Non remboursé Sécurité Sociale et non Agréé aux Collectivités dans l'indication « Traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA » (demande d'admission à l'étude)

***Méthodologie de l'étude Rival¹ :**

Objectif de l'étude : Évaluer la différence de développement de l'atrophie maculaire entre ranibizumab et aflibercept administrés selon un schéma « *treat and extend* » chez des patients atteints de DMLA néovasculaire. La posologie d'aflibercept 2,0 mg dans l'étude ne correspond pas à celle validée par l'AMM - **Descriptif de l'étude :** Étude australienne prospective de phase IV randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert, partiellement masquée (le traitement est connu des investigateurs mais pas du centre de lecture) - **Schéma de l'étude :** Inclusions réalisées entre avril 2014 et novembre 2017, incluant 281 patients naïfs présentant une néovascularisation choroïdienne sous-fovéolaire secondaire à une DMLA. 2 bras : ranibizumab 0,5 mg, aflibercept 2,0 mg, schéma *treat & extend* - **Critère principal de l'étude :** Variation moyenne du développement de la surface de la zone d'atrophie maculaire de l'inclusion à 24 mois, mesurée par imagerie multimodale (OCT + AF), évaluée en aveugle par un centre de lecture indépendant. - **Principaux critères secondaires de l'étude :** Nombre d'injections moyen au cours de l'étude / Variation de la MAVC à 12 mois et 24 mois par rapport à l'inclusion.

AF : Angiographie par Fluorescéine ; MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée ; OCT : Tomographie par Cohérence Optique.

1. Gillies Mc, *et al.* Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: A randomized clinical trial comparing ranibizumab and aflibercept (the RIVAL study). *Ophthalmology* 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.08.023>. 2. Résumé des Caractéristiques du Produit LUCENTIS® 3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 17/06/2015. 4. HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 19 septembre 2018. 5. 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.

Le dossier – Cornée, surface oculaire et inflammation : nouvelles approches

ou bilatérale ? L'atteinte unilatérale ou bilatérale asymétrique est fréquente. La dysfonction des glandes de Meibomius (**fig. 2**) entraîne initialement un œil sec avec quelques points de kératite superficielle. La présentation peut aussi se faire par des chalazions récidivants plus ou moins résolutifs. Ils sont le signe direct d'une mauvaise fonction des glandes de Meibomius. Les chalazions peuvent alors être traités indépendamment des paupières et, dans ce cas, les récurrences sont fréquentes alors que la maladie n'a pas été reconnue.

3. Formes cliniques sévères

Les formes sévères associent une kératite plus ou moins importante. Les kératites se présentent aussi comme un œil rouge qui peut s'accompagner de photophobie et de baisse d'acuité visuelle. Le diagnostic s'effectue à la lampe à fente après instillation de collyre à la fluorescéine et permet de déterminer le score cornéen d'Oxford. Il faut rechercher une vascularisation du rebord palpébral et des phlycténules conjonctivales qui signent le diagnostic de forme sévère (**fig. 3**).

4. Complications de la rosacée oculaire

Les formes sévères peuvent se compliquer de néovascularisation cornéenne limbique inférieure inflammatoire (**fig. 4**). Il peut aussi survenir un ulcère cornéen ou un pseudo-abcès inflammatoire, ce dernier peut être confondu avec un abcès purement infectieux.

5. Bilan dermatologique

Le bilan dermatologique recherche à l'interrogatoire les flushs cutanées. L'examen recherche des télangiectasies, un érythème, des papules cutanées, des lésions péri-orales.

6. Diagnostic différentiel

Les formes sévères comme la kératoconjonctivite vernale (VKC) ou la



Fig. 1 : Éversion palpébrale avec réaction folliculaire aspécifique sans papilles allergiques.



Fig. 2 : Rebord palpébral avec pluggings dus à une dysfonction des glandes de Meibomius.

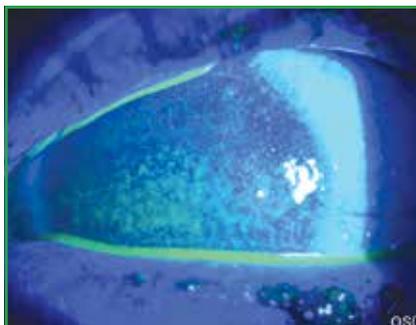


Fig. 3 : Kératite sévère.



Fig. 4 : Néovascularisation cornéenne.

kératoconjonctivite atopique (AKC) peuvent affecter sévèrement la surface oculaire et constituent un diagnostic différentiel avec les atteintes sévères de la rosacée.

■ Physiopathologie de la rosacée

L'étiologie de la rosacée oculaire est mal connue, cependant plusieurs composantes entrent en jeu telles que la composante inflammatoire et la composante vasculaire. Certains facteurs infectieux pourraient aussi intervenir. Une interaction avec *Demodex* semble probable. La rosacée oculaire s'accompagne souvent de manifestations cutanées qui sont plus fréquentes chez les patients à peau claire. Au niveau palpébral, la dysfonction des glandes de Meibomius est prépondérante, entraînant la blépharoconjonctivite. Cette dysfonction des glandes provoque des anomalies de la surface oculaire à type d'œil sec accompagnant la blépharokératoconjonctivite.

■ Principes thérapeutiques

(**fig. 5**)

La prise en charge va reposer sur plusieurs principes :

- le traitement de la surface oculaire, en particulier le traitement de l'œil sec ;
- le traitement des dysfonctions des glandes de Meibomius ;
- le traitement de causes infectieuses éventuelles ;
- le traitement anti-inflammatoire ;
- le traitement dermatologique.

1. Traitement de la surface oculaire

Un traitement adapté doit être instauré rapidement pour éviter les complications à type d'ulcération ou d'ulcère de cornée. Une hydratation de la surface oculaire est réalisée à l'aide d'agents mouillants de préférence sans conservateurs et adaptés selon la sécheresse oculaire observée.

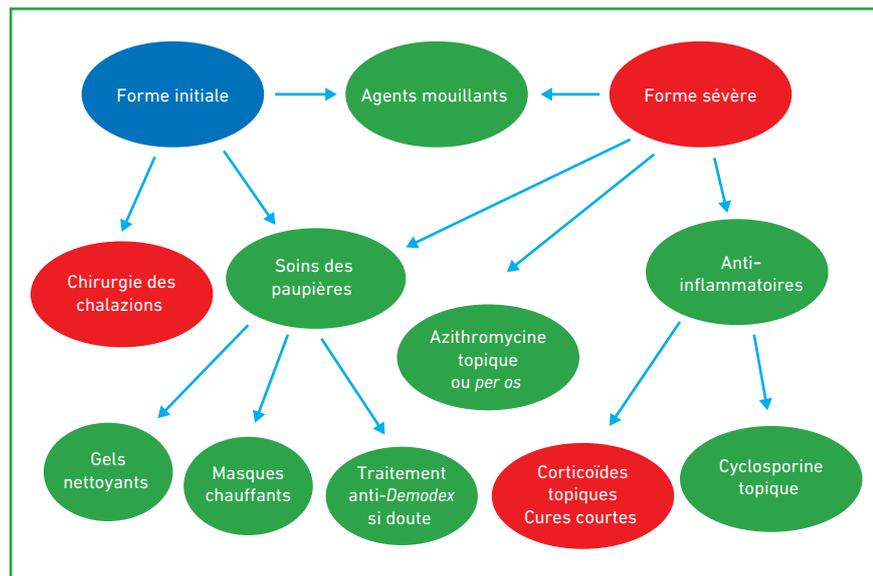


Fig. 5 : Différentes thérapeutiques de la rosacée oculaire de l'enfant.

2. Traitement des dysfonctions des glandes de Meibomius

Les principes du traitement, après le diagnostic de rosacée oculaire, reposent sur les soins des paupières. Sont nécessaires des lavages oculaires combinés au nettoyage palpébral pour vider les orifices des glandes de Meibomius. Les différents types de lunettes chauffantes permettent de liquéfier le meibum et un meilleur nettoyage du rebord palpébral.

3. Traitement de causes infectieuses éventuelles

Des antibiotiques *per os* ou topiques peuvent être utilisés. Les antibiotiques topiques, tels les macrolides/azalides (azithromycine), sont utilisés et agissent aussi sur l'inflammation. Le traitement adapté consiste à prescrire ces antibiotiques topiques à dose contrôlée au long cours par cure et associés à des soins de paupière.

Un traitement par antibiotiques *per os* est indiqué lorsqu'il existe une atteinte cutanée nécessitant un traitement mais, en général, le traitement topique est privilégié. Dans ce cas chez l'enfant, le

traitement *per os* consiste à utiliser des macrolides ou l'azithromycine. Il faut par ailleurs surveiller d'éventuels signes de surinfections à *Demodex* et traiter par ivermectine ou lingettes ou dérivés de l'arbre à thé si des engainements des cils sont visibles et font suspecter une infestation.

4. Traitement anti-inflammatoire et immunomodulateurs

Les corticoïdes topiques sont très efficaces sur les formes sévères et les complications, cependant il faut les utiliser *a minima* pour éviter une cortico-dépendance. Les immuno-modulateurs telle la ciclosporine topique sont prescrits pour traiter les formes sévères. La ciclosporine est un traitement cortico-éparpneur essentiel pour éviter les complications chez l'enfant.

5. Traitement dermatologique

Si le bilan dermatologique complet retrouve des manifestations cutanées de la rosacée de l'enfant, un traitement systémique est institué en accord avec le dermato-pédiatre. Un traitement local cutané est souvent indiqué.

Conclusion

La pauvreté des symptômes accompagnant l'œil rouge chez l'enfant peut être trompeuse et occulter un œil sec chronique ou une blépharite. L'examen de l'enfant présentant des chalazions récidivants nécessite d'examiner les rebords palpébraux et la surface oculaire. La prise en charge repose sur les soins des paupières permettant de nettoyer le meibum anormal obturant les glandes. Un traitement mouillant pour la surface oculaire permet de combattre l'œil sec. Sur le traitement de fond, le traitement par azithromycine en cure topique est aujourd'hui préférable aux traitements par azithromycine ou macrolides en cure *per os*. Pour les formes sévères phlycténulaires, la ciclosporine topique est essentielle au traitement cortico-éparpneur. La prise en charge des enfants avec rosacée nécessite un traitement des paupières et de l'œil sec. D'autres étiologies d'œil rouge de l'enfant, plus rares, demandent un examen ophtalmologique avec un bilan plus ciblé avant une prise en charge adaptée.

La rosacée oculaire de l'enfant qui se caractérise par une blépharokérato-conjonctivite peut entraîner une baisse d'acuité visuelle et les ophtalmologistes doivent être vigilants de façon à effectuer un diagnostic précoce et instituer un traitement à long terme. Ces enfants nécessitent une prise en charge et un suivi ophtalmologique régulier.

POUR EN SAVOIR PLUS

- BENAROUS A, ISCAR C, ROUSSEL C *et al.* Ulcère vernal atypique chez un enfant de 3 ans. *J Fr Ophtalmol*, 2016;39:e133-136.
- D. BREMOND-GIGNAC. Conjonctivites infectieuses et inflammatoires. In: Bourges JL (coord.). *Urgences ophtalmologiques*. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Éd. Masson, mai 2018.
- BRÉMOND-GIGNAC D, NISCHAL KK, MORTEMOSQUE B *et al.* Atopic keratoconjunctivitis in children: clinical features and diagnosis. *Ophthalmology*, 2016;123:435-437.

Le dossier – Cornée, surface oculaire et inflammation : nouvelles approches

- CHENG AM, SHEHA H, TSENG SC. Recent advances on ocular *Demodex* infestation. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015;26:295-300.
- CRIBIER B. Physiopathologie de la rosacée. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141: S158-164.
- DOAN S, GABISON E, CHIAMBARETTA F *et al.* Efficacy of azithromycin 1.5% eye drops in childhood ocular rosacea with phlyctenular blepharokerato-conjunctivitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2013;3:38.
- DOAN S, GABISON E, GATINEL D *et al.* Topical cyclosporine A in severe steroid-dependent childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 2006;141:62-66.
- DONNENFELD E, PFLUGFELDER SC. Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol*, 2009;54:321-338.
- LABETOUILLE M, BOURCIER T, DOAN S; DIDACTIC group. Classifying signs and symptoms of dry eye disease according to underlying mechanism via the Delphi method: the DIDACTIC study. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:1475-1480.
- MIGUEL AI, SALGADO MB, LISBOA MS *et al.* Pediatric ocular rosacea: 2 cases. *Eur J Ophthalmol*, 2012;22:664-666.
- BREMOND-GIGNAC D. Ophtalmologie pédiatrique. In: Bourrillon A (coord.). *Pédiatrie pour le praticien*. Éd. Masson, 2011.
- ROUSTA ST. Pediatric blepharokeratoconjunctivitis: is there a 'right' treatment? *Curr Opin Ophthalmol*, 2017;28:449-453.
- SUZUKI T, TERAMUKAI S, KINOSHITA S. Meibomian glands and ocular surface inflammation. *Ocul Surf*, 2015;13: 133-149.
- THODE AR, LATKANY RA. Current and emerging therapeutic strategies for the treatment of meibomian gland dysfunction (MGD). *Drugs*, 2015;75:1177-1185.
- UTINE CA, STERN M, AKPEK EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm*, 2010;18:352-361.

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

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

ACCUEIL DOSSIERS ARTICLES PHOTO/VIDÉOTHÈQUE REVUE DE PRESSE CONTACT

Éditorial
M. Strehlo
DOSSIER : LES NOUVELLES EXPLORATIONS EN SEGMENT ANTERIEUR

REVUES GÉNÉRALES
Douveilles techniques de diagnostic (ultrasons, laser diode pulsé)

Les anti-VEGF améliorent-ils la perfusion périphérique?

Prise en charge des malpositions palpébrales

REVUE DE PRESSE
10 FÉVRIER 2020
Pathogénie des néovaisseaux de type 3

www.realites-ophtalmologiques.com
facteurs génétiques de la CRSC

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

I Revues générales

Classification et diagnostic des uvéites infectieuses

RÉSUMÉ : Les uvéites infectieuses sont redoutées car elles ont un pronostic visuel sévère en cas de retard diagnostique et thérapeutique, et doivent faire rechercher une infection systémique avec un risque contagieux et parfois vital. Elles doivent être recherchées de façon systématique, surtout en cas d'uvéite unilatérale, corticorésistante ou dépendante.

Le bilan minimal des uvéites comprend la recherche de la syphilis et de la tuberculose. La ponction d'humeur aqueuse permet d'affirmer facilement le diagnostic en cas d'uvéite bactérienne, herpétique, mycologique ou liée à la toxoplasmose ou toxocarose. Les uvéites infectieuses sont classées soit suivant la localisation primaire de l'inflammation, soit suivant l'agent infectieux pathogène.



A. TOUTÉE, B. BODAGHI
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Les uvéites regroupent environ 60 étiologies différentes, de la maladie auto-immune à l'infection, qui ont une manifestation soit systémique soit purement oculaire. Les uvéites non infectieuses ont une prévalence plus élevée aux États-Unis (90,7 %) [1]. Néanmoins, le taux des uvéites infectieuses augmente car elles sont mieux diagnostiquées grâce à l'amélioration des techniques moléculaires.

Les uvéites infectieuses ont une prévalence plus élevée dans les pays en voie de développement (11,9-50 % des uvéites) que dans les pays développés [1, 2]. Elles sont redoutées car elles ont un pronostic sévère en cas de retard diagnostique et thérapeutique ou en cas de traitement anti-inflammatoire inapproprié aggravant l'infection. Une uvéite infectieuse mal ou non traitée peut aussi devenir corticorésistante ou corticodépendante. Elles peuvent révéler une maladie infectieuse systémique, telle une syphilis ou une méningite herpétique, nécessitant un traitement en urgence ou avec un risque de contagion de l'entourage.

Classification des uvéites infectieuses

Il n'y a pas de classification spécifique pour les uvéites infectieuses. Elles peuvent être classées suivant la localisation primaire de l'inflammation [3] (**tableau IA**). Il est aussi intéressant de les classer suivant l'agent infectieux incriminé (**tableau IB**).

Diagnostic des uvéites infectieuses

Les uvéites infectieuses doivent toujours être recherchées lors du bilan étiologique. L'interrogatoire recherche des facteurs de risque d'immunodépression, des signes en faveur d'une infection systémique ou de contagie infectieuse, des voyages, des animaux. L'épidémiologie des uvéites infectieuses dépend de la localisation géographique, des conditions climatiques, des habitudes de vie rurales ou urbaines [2, 4].

La prise de sang orientée permet d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic grâce aux

Revue générale

A) Classement suivant la localisation de l'inflammation		B) Classement suivant l'agent infectieux	
Uvéite antérieure	<ul style="list-style-type: none"> - Herpétique - Fuchs - CMV, Posner-Schlossman - Tuberculose - Syphilis 	Bactérienne	<ul style="list-style-type: none"> - Syphilis - Tuberculose - Lyme, bartonellose - Rickettsiose, leptospirose, brucellose, Whipple - Chlamydie
Uvéite intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> - Syphilis - Lyme - Toxocarose - HTLV-1 	Parasitaire	<ul style="list-style-type: none"> - Toxoplasmose - Toxocarose - Onchocercose, cysticercose
Uvéite postérieure ou panuvéite	<ul style="list-style-type: none"> - Toxoplasmose - Syphilis - Tuberculose - Rétinite virale : ARN/ PORN - Candidose - Endophtalmie endogène ou exogène - DUSN 	Virale	<ul style="list-style-type: none"> - Herpès : HSV, VZV ; CMV - Fuchs - HTLV-1, dengue - Virus West-Nile, fièvre de la vallée du Rift, chikungunya, Zika - VIH
Vascularite rétinienne	<ul style="list-style-type: none"> - Syphilis, tuberculose - Toxoplasmose - Herpès, CMV 	Mycotique	<ul style="list-style-type: none"> - Candidose, aspergillose, histoplasmosse, cryptococcose

Tableau 1 : Étiologies des uvéites infectieuses suivant la localisation de l'inflammation (A) et suivant l'agent infectieux responsable (B). CMV : cytomegalovirus ; ARN : nécrose rétinienne aiguë ; PORN : nécrose rétinienne progressive externe ; DUSN : neurorétinite subaiguë diffuse unilatérale.

sérologies. Les prélèvements oculaires permettent d'affirmer définitivement le diagnostic.

La ponction d'humeur aqueuse (PCA) est un geste chirurgical simple et primordial car il permet d'effectuer un diagnostic précis devant une uvéite suspectée infectieuse. La PCA est utile pour le diagnostic de virus du groupe herpès, toxoplasmose et toxocarose en amplifiant leur ADN par *polymerase chain reaction* (PCR) et aussi pour rechercher des bactéries ou champignons par culture et PCR. Elle permet aussi de rechercher une synthèse intra-oculaire d'anticorps dirigés contre le virus de la rubéole, *Toxoplasma gondii* ou le cytomegalovirus (CMV) en calculant un coefficient de charge immunitaire (CCI).

La vitrectomie diagnostique est réservée aux cas de panuvéites sévères évoluant défavorablement afin d'identifier l'agent infectieux et éliminer les diagnostics différentiels comme le lymphome.

Principales uvéites infectieuses suivant l'agent causal

1. Infection bactérienne

>>> Syphilis

La syphilis est une maladie sexuellement transmissible (MST) liée au spirochète *Treponema pallidum*. Il y a une augmen-

tation des cas de syphilis depuis 2000, associés à une co-infection VIH [5]. La syphilis est surnommée "la grande simulateur" car elle mime de nombreuses maladies et présente une grande variété de manifestations ophtalmologiques. La syphilis progresse en 3 phases chronologiques : primaire (primo-infection avec le chancre d'inoculation), secondaire (phase de dissémination septicémique avec roséole et syphildes) et tertiaire (cicatrisation exacerbée avec des manifestations systémiques comme la gomme et le tabès). La syphilis oculaire survient le plus souvent en phase tertiaire, parfois secondaire voire même primaire, et est considérée comme une neurosyphilis.

Le tableau le plus caractéristique est l'uvéite postérieure sous forme de chori-rétinite en plaques (**fig. 1**) : le patient présente des plaques jaunes associées ou non à des zones de rétinites d'aspect crémeux, avec une hyalite d'intensité variable. La chori-rétinite en plaques est très bien mise en évidence par une angiographie rétinienne à l'ICG (**fig. 1**). La syphilis oculaire survient habituellement en phase primaire sous forme de chancre des paupières ou conjonctival. En phase secondaire, elle donne des kératites, des nodules iriens, des uvéites antérieures, des épisclérites, des sclérites, une chori-rétinite.

La syphilis doit être recherchée de façon systématique dans le bilan minimal étiologique de toute uvéite. Le diagnostic sérologique nécessite la combinaison

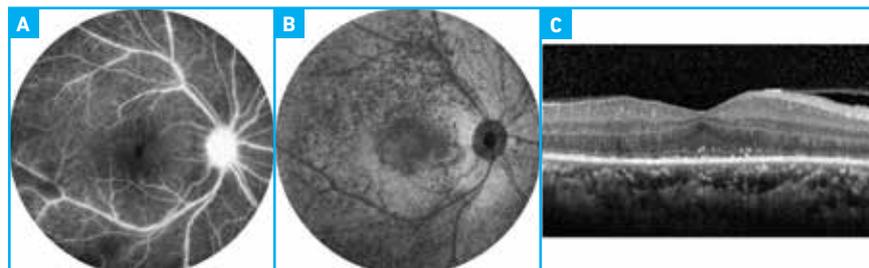


Fig. 1 : Patient souffrant d'une panuvéite de l'œil droit. **A :** l'angiographie à la fluorescéine au temps intermédiaire montre une vascularite et une papillite. **B :** l'angiographie en ICG au temps tardif met en évidence la chori-rétinite en plaques qui est hypo-fluorescente surtout au stade tardif, au niveau du pôle postérieur. **C :** OCT maculaire montrant des irrégularités de la ligne ellipsoïde et des dépôts hyperréfléctifs au niveau de l'épithélium pigmentaire.

d'un test tréponémique (TPHA, FTA) et d'un test non tréponémique (VDRL, RPR). Une ponction lombaire doit rechercher une neurosyphilis dès qu'il y a une atteinte oculaire [6]. Le *T. pallidum* peut être mis directement en évidence sur des biopsies de lésions cutanées, d'un chancre ou d'un ganglion par des colorations argentiques ou immunofluorescence, lors de la phase primaire et avant que les sérologies ne deviennent positives.

>>> Tuberculose

La tuberculose (TB) est une cause majeure de morbidité, atteignant un tiers de la population mondiale. La prévalence d'uvéïte tuberculeuse est estimée entre 1-50 % parmi les patients atteints de TB pulmonaire. Les uvéïtes présumées liées à la TB représentent 5 % des étiologies des uvéïtes. La TB oculaire est liée soit à l'invasion directe après une dissémination hématogène du bacille *Mycobacterium tuberculosis*, soit à une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV aux antigènes de la TB, alors que l'inoculum bactérien local reste très faible [7]. Comme pour les autres TB extra-pulmonaires, une atteinte pulmonaire est souvent absente dans la TB oculaire.

La TB oculaire se présente le plus souvent sous forme d'uvéïtes dont tous les types sont possibles, uni ou bilatéral. Classiquement, l'uvéïte antérieure est granulomateuse, volontiers synéchiante, avec des précipités rétrocornéens (PRC) granulomateux en grasse de mouton et des nodules iriens de Busacca ou Koeppel. La dissémination hématogène, liée à une TB généralisée, se manifeste par une atteinte choroïdienne, avec des granulomes choroïdiens ou tubercules disséminés proches du pôle postérieur (fig. 2). La TB peut entraîner des atteintes choroïdiennes de type choroïdite serpiginieuse (fig. 3) ou choroïdite multifocale [8].

La TB doit être évoquée devant toute inflammation intraoculaire granulo-

mateuse ou non, d'évolution chronique ou aiguë récidivante, surtout si cortico-dépendante ou corticorésistante. Une classification de la TB intra-oculaire (IOTB) est proposée suivant les degrés de certitude diagnostique : IOTB confirmée, IOTB probable et IOTB possible [9]. Cette classification est basée sur les signes cliniques suggestifs d'une IOTB, sur les examens complémentaires et si possible sur l'identification de *M. tuberculosis*.

En pratique courante, le diagnostic de TB repose sur un faisceau d'arguments avec la recherche d'un contact, la réalisation d'un test IDR (intradermoréaction à la tuberculine), un Quantiferon, la recherche d'une atteinte pulmonaire par un scanner thoracique et la réponse à 4-6 semaines après un traitement. Le



Fig. 2 : Rétinophotographie de l'œil gauche montrant un tubercule choroïdien actif dans une tuberculose miliaire (image d'Annamalai et al. [10]).

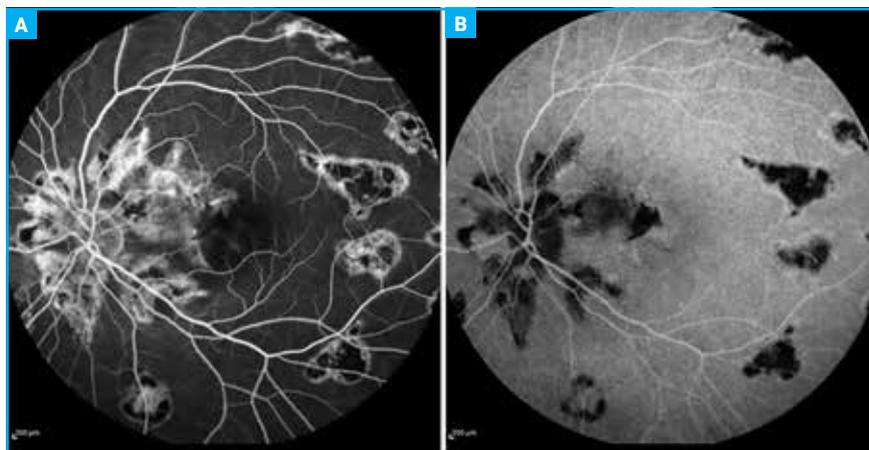


Fig. 3 : Angiographie rétinienne à la fluorescéine (A) et ICG (B) d'une choroïdite pseudo-serpiginieuse liée à la tuberculose.

diagnostic définitif nécessite d'isoler *M. tuberculosis* en culture soit sur des prélèvements oculaires, ce qui n'est pas réalisable la plupart du temps, soit sur des prélèvements pulmonaires. L'analyse anatomopathologique recherche un granulome épithélioïde et géantocellulaire avec une nécrose caséeuse centrale.

2. Infection parasitaire

>>> Toxoplasmose oculaire

La toxoplasmose oculaire est liée au parasite protozoaire *Toxoplasma gondii*. Le parasite infecte 13-50 % de la population mondiale [11]. Elle se manifeste par une uvéïte postérieure ou une panuvéïte granulomateuse hypertone avec un foyer de rétinite localisé. La lésion caractéristique est un foyer de nécrose rétinienne blanc-gris localisé à proximité d'une cicatrice pigmentée choroïdienne, avec une hyalite importante. Le foyer est visible comme "un phare dans le brouillard" (fig. 4). Les présentations atypiques sont les vascularites rétinienne, la neuro-rétinite, la hyalite ou la papillite [12].

Le diagnostic est essentiellement clinique. La sérologie a une faible spécificité car la prévalence des anticorps est élevée en France, mais a une sensibilité de 100 %. L'étude des taux d'IgM et

Revue générale

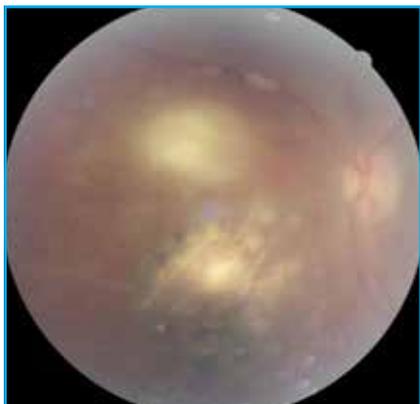


Fig. 4 : Panuvéite granulomateuse de l'œil gauche avec hyalite et présence au fond d'œil en supéronasal de la papille d'un foyer actif de toxoplasmose, situé au-dessus d'un ancien foyer pigmenté cicatriciel de toxoplasmose.

d'IgG dans le sang permet d'apprécier le caractère respectivement récent ou ancien de l'infection. La PCA apporte la preuve diagnostique de la toxoplasmose oculaire et est utile pour les rétinopathies atypiques. La PCA recherche une synthèse intraoculaire des anticorps anti-*Toxoplasma gondii* par le calcul du coefficient de Desmots (infection prouvée si rapport > 3), utile chez les patients immunocompétents. Le coefficient de Desmots est l'examen de référence avec une sensibilité de 70 % et une spécificité de 100 %. L'amplification de l'ADN du parasite par PCR est réalisable sur la PCA. La PCR est plus sensible chez les patients immunodéprimés [13].

>>> Toxocarose

La toxocarose oculaire est liée à *Toxocara canis* ou moins fréquemment à *Toxocara cati*. La transmission humaine arrive après l'ingestion d'œufs ou de larves. Ces larves migrent à travers les parois intestinales, ont une dissémination hémato-gène, atteignent divers organes comme l'œil et induisent une réaction inflammatoire. La toxocarose oculaire est une cause importante de baisse visuelle chez l'enfant.

La toxocarose est typiquement unilatérale avec un granulome focal du pôle postérieur ou de la périphérie (fig. 5),

avec une masse inflammatoire blanche sous- ou intrarétinienne et un degré variable de hyalite secondaire. Les granulomes peuvent être connectés avec la papille ou le pôle postérieur par une prolifération vitreo-rétinienne avec risque de décollement de rétine tractionnel. Les granulomes de la toxocarose migrent, de façon continue ou discontinue. Le diagnostic sérologique a une sensibilité de 32-78 %. L'ADN de *Toxocara* peut aussi être recherché dans l'humeur aqueuse et le vitré.

3. Uvéites virales

>>> Uvéites antérieures virales

Les virus sont responsables de plus de 10 % des uvéites antérieures [14]. Les uvéites herpétiques sont représentées par les virus de la famille de l'herpès : herpès simplex virus (HSV 1 et HSV 2), virus de la varicelle et du zona (VZV) et cytomégalovirus (CMV). Les uvéites herpétiques regroupent des uvéites antérieures, des sclérites, des rétinites nécrosantes. Les uvéites antérieures herpétiques sont classiquement

unilatérales, granulomateuses, avec une atrophie irienne diffuse ou sectorielle, peu ou pas de synéchies (fig. 6). Une hypertension importante est présente, due à une trabéculite. Une kératite associée oriente fortement vers une origine herpétique mais peut être absente. L'uvéite à VZV survient habituellement dans les 10 jours après un zona et peut devenir chronique. La présence d'un zona touchant l'aile du nez (signe de Hutchinson) doit systématiquement faire rechercher une atteinte oculaire associée car le zona atteint le territoire du V1. Le syndrome de Posner-Schlossman est une uvéite antérieure avec des PRC numulaires centraux, une inflammation modérée et des accès d'hypertonie importante récidivante (50-60 mmHg) due au CMV.

Le diagnostic est clinique. La PCA permet d'avoir le diagnostic formel en recherchant l'ADN viral par PCR (positive dans 80-95 % dans les rétinites alors que seulement dans 30 % des cas d'uvéite antérieure herpétique) ou en recherchant une production oculaire d'anticorps spécifiques avec mesure du CCI. La séroprévalence virale est

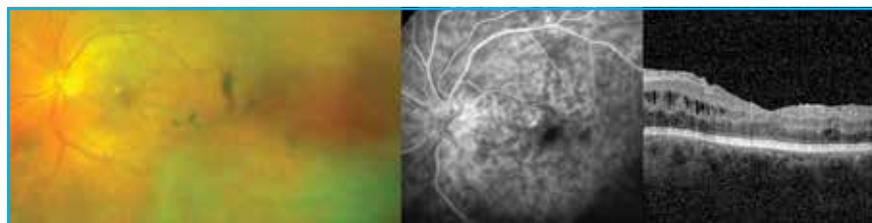


Fig. 5 : Uvéite intermédiaire unilatérale de l'œil gauche corticorésistante, compliquée d'œdème maculaire et papillaire, avec présence de condensations vitréennes centrales et périphériques. La PCA a confirmé le diagnostic de toxocarose oculaire.

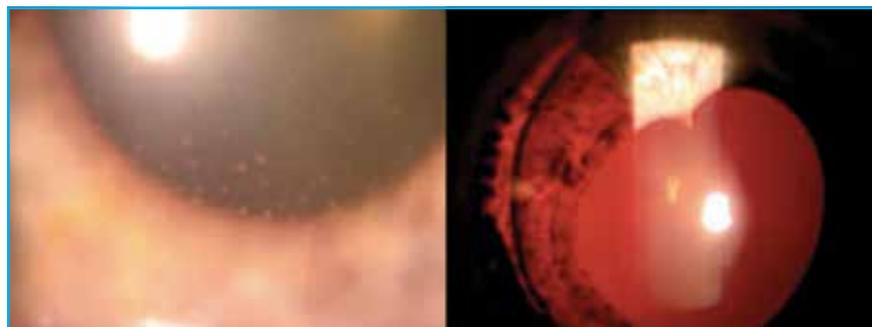


Fig. 6 : Uvéite antérieure granulomateuse herpétique avec atrophie du stroma irien.

présente dans la population jusqu'à 80 % pour HSV et 90 % pour VZV, la sérologie n'est donc utile que pour éliminer le diagnostic si elle est négative.

L'uvéite de Fuchs est une uvéite antérieure unilatérale, avec des PRC granulomateux blancs stellaires dispersés sur toute la cornée, des nodules de Koeppe ou Busacca et une hypertension fréquente avec un risque de glaucome [15] (**fig. 7**). L'atrophie diffuse du stroma irien entraîne une hétérochromie irienne sur l'œil atteint. Il peut y avoir une hyalite mais jamais d'œdème maculaire ni de synéchie. L'uvéite de Fuchs ne répond pas aux corticoïdes. Le diagnostic est clinique et sa confirmation repose sur la PCA, qui recherche le génome viral CMV et rubéole par PCR et mesure du CCI.

>>> Rétinite nécrosante

Les rétinites virales regroupent différentes présentations suivant le statut immunitaire du patient : la nécrose rétinienne aiguë (ARN), la nécrose rétinienne progressive externe (PORN), la rétinite à CMV et des rétinopathies non nécrosantes. Les rétinites nécrosantes sont dues aux virus de l'herpès (VZV, HSV 1-2) et plus rarement CMV ou virus Epstein-Barr (EBV). L'ARN atteint généralement des patients immunocompétents alors que le PORN et la rétinite à CMV atteignent des patients immunodéprimés.

La triade classique est une hyalite modérée à sévère, des zones de nécroses rétiniennes jaunâtres destructives multifocales, associées à des vascularites occlusives. La nécrose progresse de façon confluyente, de manière fulgurante en l'absence de traitement. L'extension de la nécrose démarre en périphérie et évolue de manière centripète dans l'ARN, et démarre au pôle postérieur et évolue de façon centrifuge dans le PORN. L'ARN est unilatérale dans 65 % des cas et se bilatéralise dans 30 % des cas en 1-6 semaines [16] (**fig. 8**). Les rétinites nécrosantes ont un pronostic péjoratif en cas de retard ou d'absence

POINTS FORTS

- Devant une uvéite unilatérale, corticorésistante ou corticodépendante : évoquer une uvéite infectieuse.
- La PCA est indispensable pour affirmer le diagnostic et éliminer les diagnostics différentiels.
- Une kérato-uvéite et une atrophie irienne doivent faire évoquer une uvéite herpétique.
- Une panuvéite unilatérale doit faire éliminer en priorité une uvéite herpétique ou toxoplasmique.
- La syphilis est à rechercher par une sérologie de façon systématique devant toute uvéite.

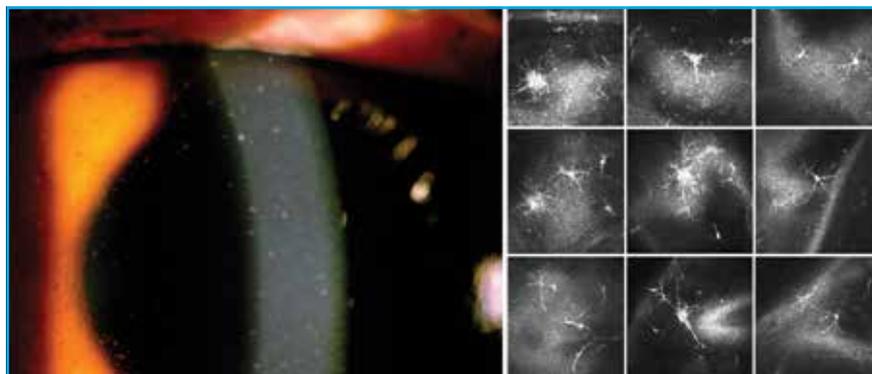


Fig. 7 : Uvéite de Fuchs avec présence des précipités rétrocornéens spiculés sur toute la hauteur de la cornée. **À gauche**, image de lampe à fente. **À droite**, images de microscopie confocale *in vivo* de Labbé *et al.* [17].

de traitement, avec un risque de cécité et de décollement de rétine rhéghmatogène. En cas de rétinite nécrosante, surtout si bilatérale, une méningite herpétique doit être éliminée.

Les critères de l'ARN ont été définis par Takase *et al.* [18] et se basent sur la clinique, l'évolution et la confirmation virologique par PCA (mesure par PCR ou CCI). La PCA permet aussi d'éliminer les diagnostics différentiels comme la toxoplasmose extensive.

>>> Virus émergents

Certains virus émergents, tels que la dengue, le chikungunya ou le Zika,

entraînent des uvéites. Ce sont des infections des régions tropicales, mais qui sont en expansion dans le monde avec un risque de morbi-mortalité. Ces virus nécessitent un interrogatoire minutieux

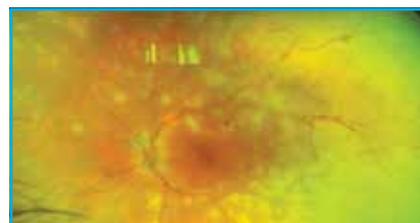


Fig. 8 : Rétinite nécrosante (ARN) très sévère de l'œil gauche liée au virus de la varicelle (VZV) chez un patient de 50 ans immunocompétent, avec de multiples foyers confluentes de nécroses rétiniennes. L'œil controlatéral est normal.

Revue générale

Dengue	<ul style="list-style-type: none"> – Hémorragie sous-conjonctivale – Uvéite antérieure ou intermédiaire ou panuvéite – Maculopathie : œdème maculaire, foveolite – Occlusion vasculaire rétinienne – Choroïdite multifocale – Rétinite, chorioretinite, neurorétinite
Chikungunya	<ul style="list-style-type: none"> – Conjonctivite, kératite, épisclérite – Uvéite antérieure – Rétinite, chorioretinite, neurorétinite – Décollement de rétine exsudatif
Virus West-Nile	<ul style="list-style-type: none"> – Choroïdite, chorioretinite, hyalite – Neuropathie optique
Fièvre de la vallée du Rift	<ul style="list-style-type: none"> – Rétinite maculaire ou paramaculaire – Hémorragie rétinienne – Hyalite – Œdème papillaire

Tableau II : Manifestations cliniques d'entités infectieuses émergentes peu fréquentes.

pour les évoquer. Leurs manifestations sont décrites dans le **tableau II** [4].

Conclusion

Les uvéites infectieuses se révèlent par de multiples manifestations. Elles peuvent être classées soit suivant la localisation primaire de l'infection, soit par le pathogène infectieux. Tout bilan étiologique d'uvéite doit éliminer une infection, surtout en cas d'uvéite unilatérale et corticodépendante, ou de foyer actif rétinien. Le recours à la PCA voire à la vitrectomie diagnostique est primordial pour affirmer rapidement le diagnostic et suivre l'évolution de l'uvéite.

BIBLIOGRAPHIE

1. THORNE JE, SUHLER E, SKUP M *et al.* Prevalence of noninfectious uveitis in the United States: a claims-based analysis. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:1237-1245.
2. RATHINAM SR, NAMPERUMALSAMY P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol*, 2007;55:173-183.
3. DESCHENES J, MURRAY PI, RAO NA *et al.*; International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2008;16:1-2.
4. MAJUMDER PD, GHOSH A, BISWAS J. Infectious uveitis: An enigma. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2017;24:2-10.
5. PATTON ME, SU JR, NELSON R, WEINSTOCK H; Centers for Disease control and Prevention. Primary and secondary syphilis--United States, 2005-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014;63:402-406.
6. WORKOWSKI KA. Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis*, 2015;61:S759-S762.
7. GARIP A, DIEDRICHS-MÖHRING M, THURAU SR *et al.* Uveitis in a patient treated with Bacille-Calmette-Guérin: possible antigenic mimicry of mycobacterial and retinal antigens. *Ophthalmology*, 2009;116:2457-2462.e1-2.
8. DUTTA MAJUMDER P, BISWAS J, GUPTA A. Enigma of serpiginous choroiditis. *Indian J Ophthalmol*, 2019;67:325-333.
9. GUPTA A, SHARMA A, BANSAL R *et al.* Classification of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2015;23:7-13.
10. ANNAMALAI R, BISWAS J. Bilateral choroidal tuberculoma in miliary tuberculosis - report of a case. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2015;5:4.
11. PETERSEN E, KIJLSTRA A, STANFORD M. Epidemiology of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2012;20:68-75.
12. PARK YH, NAM HW. Clinical features and treatment of ocular toxoplasmosis. *Korean J Parasitol*, 2013;51:393-399.
13. FEKKAR A, BODAGHI B, TOUAFEK F *et al.* Comparison of immunoblotting, calculation of the Goldmann-Witmer coefficient, and real-time PCR using aqueous humor samples for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*, 2008;46:1965-1967.
14. GAYNOR BD, MARGOLIS TP, CUNNINGHAM ET. Advances in diagnosis and management of herpetic uveitis. *Int Ophthalmol Clin*, 2000;40:85-109.
15. TOUHAMI S, VANIER A, ROSATI A *et al.* Predictive factors of intraocular pressure level evolution over time and glaucoma severity in Fuchs' heterochromic iridocyclitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019;60:2399-2405.
16. WONG RW, JUMPER JM, McDONALD HR *et al.* Emerging concepts in the management of acute retinal necrosis. *Postgrad Med J*, 2013;89:478-485.
17. LABBÉ A, DUPAS B, OFFRET H *et al.* Evaluation of keratic precipitates and corneal endothelium in Fuchs' heterochromic cyclitis by in vivo confocal microscopy. *Br J Ophthalmol*, 2009;93:673-677.
18. TAKASE H, OKADA AA, GOTO H *et al.* Development and validation of new diagnostic criteria for acute retinal necrosis. *Jpn J Ophthalmol*, 2015;59:14-20.

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

Revue générale

Signes d'ischémie et d'hypoperfusion chez le diabétique

RÉSUMÉ : Les lésions de la rétinopathie diabétique (RD) visibles au fond d'œil ou à l'aide des rétino-graphies sont des signes indirects de l'ischémie rétinienne. L'angiographie à la fluorescéine permet de visualiser ces zones d'ischémie, et la corrélation entre les lésions élémentaires de la RD vues sur les rétino-graphies et la non-perfusion sous-jacente est bien établie, en absence de traitement. En revanche, il existe une discordance entre ces lésions et la non-perfusion sous traitement anti-VEGF. L'OCT-A confirme cette discordance et facilite l'évaluation des zones de non-perfusion en s'affranchissant des diffusions et en autorisant la visualisation précise des capillaires rétiens.



S. BONNIN
Hôpital Pitié Salpêtrière – Hôpital
Lariboisière, PARIS.

La caractéristique commune aux anomalies du fond d'œil développées au cours de la rétinopathie diabétique (RD) est l'ischémie rétinienne, c'est-à-dire la diminution du débit sanguin local qui devient insuffisant pour assurer les besoins métaboliques du tissu. L'ischémie rétinienne peut être diagnostiquée cliniquement à l'examen à la lampe à fente ou sur les photographies du fond d'œil **par des signes indirects** : hémorragies intrarétiniennes en taches, anomalies veineuses telles que veines en "chapelet", boucles veineuses rétinienne, anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR), nodules cotonneux.

L'angiographie à la fluorescéine permet, elle, de visualiser les territoires d'ischémie secondaires aux occlusions capillaires. Et l'OCT-A permet de façon non invasive de mettre en évidence ces zones de non-perfusion. Si les signes de la rétinopathie diabétique au fond d'œil sont bien connus, la classification que nous utilisons actuellement nécessite probablement d'être nuancée et actualisée à l'aide de nouveaux dispositifs d'imagerie à notre disposition.

La corrélation entre les lésions élémentaires de la RD vues sur les rétino-graphies

et la non-perfusion sous-jacente est bien établie, en absence de traitement [1]. Mais la sévérité de la RD évaluée à l'aide des lésions vues au fond d'œil ou à l'aide des rétino-graphies doit être interprétée avec prudence sous traitement par anti-VEGF.

Cet article rappelle la séméiologie des lésions de rétinopathie diabétique visibles au fond d'œil et discute l'intérêt des autres dispositifs d'imagerie tels que l'angiographie à la fluorescéine ou l'OCT-A, notamment en cas de traitement intravitréen.

Quels sont les signes élémentaires de la rétinopathie diabétique ?

>>> Les microanévrismes (MA) sont les premiers signes de la rétinopathie diabétique au fond d'œil. Ils se présentent sous forme de lésions punctiformes rouges. À l'angiographie à la fluorescéine, les MA apparaissent alors sous forme de lésions punctiformes hyperfluorescentes, à bords nets, dont la fluorescence est maximale au temps artério-veineux. Ils siègent le plus souvent au pôle postérieur et avoisinent

I Revues générales

habituellement une micro-zone d'occlusion capillaire, ce qui correspond à un début de réponse néovasculaire à l'ischémie locale.

>>> Les hémorragies rétiniennes sont secondaires au saignement à partir d'un microanévrisme ou d'une veinule, ou à une occlusion capillaire récente. Elles sont localisées en bordure ou au sein de territoires rétinien ischémiques et, en grand nombre, elles témoignent indirectement d'une ischémie rétinienne étendue.

Les hémorragies rétinienne disparaissent spontanément en quelques mois. Et l'augmentation progressive du nombre des hémorragies profondes est un bon critère indirect d'aggravation de l'ischémie rétinienne. La présence de nombreuses hémorragies rétinienne en "taches" dans les 4 quadrants de la périphérie rétinienne est un des trois critères de la définition de la rétinopathie diabétique non proliférante sévère. Leur présence est associée à un risque de néovascularisation avoisinant les 58 % à 1 an [2].

>>> Les anomalies microvasculaires intrarétiniennes apparaissent sous forme de lésions vasculaires rouges de petit calibre, de forme irrégulière. Elles correspondent à un ensemble d'anomalies capillaires observées au sein ou en bordure de territoires d'occlusion vasculaire et proviennent de tubes de prolifération endothéliale *de novo* à partir de la paroi d'une veinule. Les AMIR correspondent à un essai de revascularisation des territoires d'occlusion vasculaire et sont une réponse néovasculaire à l'ischémie rétinienne. Elles sont des témoins indirects de l'ischémie rétinienne et représentent un critère de rétinopathie non proliférante sévère. La présence de nombreuses AMIR dans un quadrant de la périphérie rétinienne suffit à poser le diagnostic de rétinopathie diabétique non proliférante sévère. Elles exposent à un risque de néovascularisation de près de 50 % à 1 an.

En angiographie, elles apparaissent sous forme d'un bourgeonnement vasculaire veinulaire au sein d'un territoire de non-perfusion capillaire, voire artériolaire. Leur paroi laisse diffuser modérément ou non la fluorescéine. Leur présence masque parfois, en angiographie, la non-perfusion sévère qui ne doit pas être méconnue. En effet, la diffusion de fluorescéine à partir des AMIR peut masquer l'hypofluorescence des territoires de non-perfusion rétinienne.

Que nous apporte l'angiographie à la fluorescéine ?

L'angiographie à la fluorescéine permet de visualiser les territoires d'ischémie secondaires aux occlusions capillaires. Dans ces territoires, on observe habituellement une hypofluorescence relative du fait de la non-perfusion du lit capillaire rétinien mais surtout une perte d'embranchements artériolaires ou veinulaires. L'angiographie permet aussi de mettre facilement en évidence un néovaisseau prérétinien. Le risque néovasculaire est proportionnel à l'étendue de la non-perfusion en moyenne périphérie rétinienne [3].

La corrélation entre le nombre de lésions de la RD et la non-perfusion sous-jacente est bien établie en absence de traitement, que ce soit à l'aide des clichés classiques 55° [1] ou de l'imagerie ultra-grand champ [4]. Mais cela n'est plus aussi vrai sous traitement anti-VEGF.

Nous avons récemment étudié les modifications de la non-perfusion rétinienne en cas de traitement par anti-VEGF [5]. En effet, deux études randomisées ont montré que les anti-VEGF peuvent contrôler la rétinopathie diabétique proliférante aussi bien que la panphocoagulation rétinienne (PPR) pendant 1 à 2 ans [6]. Et une autre étude prospective randomisée montrait que, utilisés dans l'œdème maculaire diabétique, les anti-VEGF amélioraient le score de sévérité

de la rétinopathie diabétique évalué sur les photographies du fond d'œil et pourraient empêcher l'aggravation de la rétinopathie diabétique [7].

Notre travail montrait une réelle discordance, sous traitement anti-VEGF, entre l'amélioration des lésions vues à l'aide des rétinographies et les zones de non-perfusion vues en angiographie à la fluorescéine. On constate en effet dès la première injection intravitréenne d'anti-VEGF une diminution significative du nombre des hémorragies et des MA vus sur les photographies du fond d'œil, ainsi qu'une régression rapide des néovaisseaux prérétiniens et des AMIR.

Et, après 3 injections d'anti-VEGF, nous avons noté une amélioration d'au moins un stade de la RD évalué sur les photographies couleurs dans 61 % des cas. Mais cette diminution des signes indirects d'ischémie au fond d'œil ne correspondait pas à une amélioration des zones de non-perfusion en angiographie à la fluorescéine. Il existait même une perte de certains segments vasculaires normaux (**fig. 1**).

Les traitements anti-VEGF ont des propriétés anti-angiogéniques et d'anti-perméabilité qui permettent une régression temporaire des hémorragies, des MA, des AMIR, de l'œdème maculaire et des néovaisseaux, mais la non-perfusion sous-jacente ne s'améliore pas après 3 injections mensuelles d'anti-VEGF.

Que nous apporte l'OCT-angiographie (OCT-A) ?

L'OCT-A permet d'évaluer plus facilement la non-perfusion capillaire, c'est-à-dire l'absence de flux capillaire détecté par le dispositif d'imagerie, ce qui peut être légèrement différent de l'ischémie rétinienne détectée en angiographie à la fluorescéine. En effet, un flux très lent peut ne pas être détecté par l'OCT-A, alors même qu'il existe un remplissage en angiographie à la fluorescéine [8].

POINTS FORTS

- La classification actuelle de la rétinopathie diabétique (RD) repose sur le nombre et la nature des lésions élémentaires de la RD visibles au fond d'œil.
- La photographie du fond d'œil est actuellement la méthode de référence pour dépister la RD (recommandations HAS 2007).
- Mais l'amélioration constante des dispositifs d'imagerie, qu'il s'agisse de l'imagerie ultra-grand champ (rétinographies ou angiographie à la fluorescéine) ou de l'OCT-A, nous apporte des informations plus précises concernant la non-perfusion et donc le risque potentiel de néovascularisation.
- En outre, la comparaison de ces lésions sous traitement anti-VEGF met en évidence une discordance entre l'amélioration des lésions présentes sur les photographies et la non-perfusion sous-jacente, évaluée à l'aide de l'angiographie à la fluorescéine ou de l'OCT-A.

Il s'agit d'un outil particulièrement intéressant dans l'évaluation des zones de non-perfusion chez nos patients diabétiques traités par injections intravitréennes d'anti-VEGF, notamment lorsque l'utilisation d'un dispositif grand champ est possible. Si notre première étude à l'aide de l'angiographie à la fluorescéine montrait par une analyse fine l'absence de modification des zones de non-perfusion, nous avons aussi été confrontés aux difficultés d'évaluation de ces zones d'ischémie. En effet, l'angiographie à la fluorescéine ne permet pas de visualiser le détail des capillaires rétiniens en moyenne périphérie et l'évaluation de l'ischémie rétinienne en angiographie se fait le plus souvent sur les signes indirects que sont les diffusions pariétales, une disparition de branches artériolaires ou veinulaires et un aspect sombre du fond choroïdien, qui est un signe variable et subjectif.

À l'inverse, l'OCT-A a une meilleure résolution, permet une visualisation

directe des capillaires rétiniens et n'est ni dépendante de la diffusion de colorant ni sensible à la modification de

la fluorescence du fond choroïdien. Ainsi, la visualisation des zones de non-perfusion est plus précise et plus aisée en

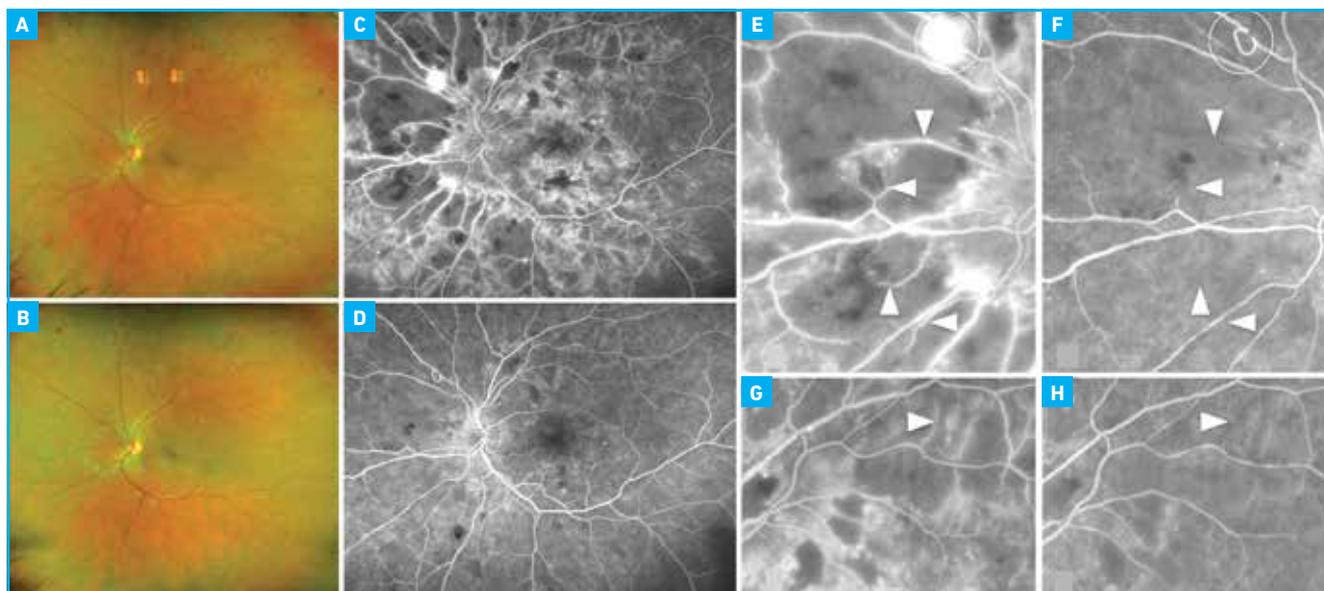


Fig. 1 : Rétinopathie diabétique proliférante avant (A, C, E et G) et un mois après 3 injections d'anti-VEGF (B, D, F et H). Régression des néovaisseaux pré-rétiniens, diminution des taches rouges sur la photographie grand champ mais absence de reperfusion sur l'angiographie à la fluorescéine grand champ. A: rétino-graphie grand champ avant traitement montrant de multiples hémorragies et microanévrismes (taches rouges). B: après traitement, diminution du nombre des taches rouges. C: angiographie à la fluorescéine grand champ avant traitement, confirmant un néovaisseau pré-rétinien et mettant en évidence les zones ischémiques. D: après traitement, la diminution des diffusions rend difficile la délimitation des zones d'ischémie mais celles-ci restent identiques. E-H: zones de détails en angiographie à la fluorescéine avant (E et G) et après traitement (F et H) confirmant la régression des néovaisseaux pré-rétiniens et l'occlusion de 4 segments vasculaires. Aucune reperfusion capillaire n'est notée dans ces régions d'intérêt. Le fond choroïdien ne change pas entre E et F, les AMIR disparaissent ainsi qu'un segment de vaisseau normal. La comparaison des zones de détails (G) et après traitement (H) montre la diminution significative des diffusions.

Revue générale

OCT-A et permet de ne pas sous-estimer la sévérité de l'ischémie rétinienne chez un patient traité par anti-VEGF.

La deuxième partie de notre travail [9] a ainsi montré clairement l'absence d'amélioration des zones de non-perfusion sous traitement par anti-VEGF grâce au dispositif PlexElite. En aucun cas, une reperfusion des artérioles, des veinules ou des capillaires n'a été observée dans les zones de non-perfusion, malgré l'amélioration du score de sévérité de la rétinopathie diabétique sur les rétino-graphies. Toutes les zones de non-perfusion présentes avant traitement restaient visibles après 3 injections (fig. 2).

Par ailleurs, l'OCT-A a permis de mettre en évidence des zones de non-perfusion qui n'étaient pas visibles en angiographie à la fluorescéine. Les difficultés pour étudier les zones de non-perfusion à l'angiographie à la fluorescéine pourraient être expliquées par le fond choroïdien qui peut apparaître plus brillant après traitement anti-VEGF, résultant d'une modification de contraste due à la diminution des diffusions des vaisseaux rétiens entourant les zones non perfusées. L'OCT-A, en s'affranchissant de ces diffusions, permet une meilleure analyse de ces zones de non-perfusion et confirme la discordance entre l'amélioration des lésions élémentaires visualisées sur les rétino-graphies et la non-perfusion sous-jacente. Ce dispositif non invasif montre l'absence de reperfusion capillaire sous traitement et incite donc à la prudence concernant l'évaluation de la sévérité de la RD en cas de traitement.

Conclusion

Ces travaux n'avaient pas pour but l'évaluation de l'efficacité des anti-VEGF sur la rétinopathie diabétique mais visaient à évaluer si l'amélioration des signes de la RD aux photographies couleurs correspondait réellement à une amélioration des zones de non-perfusion.

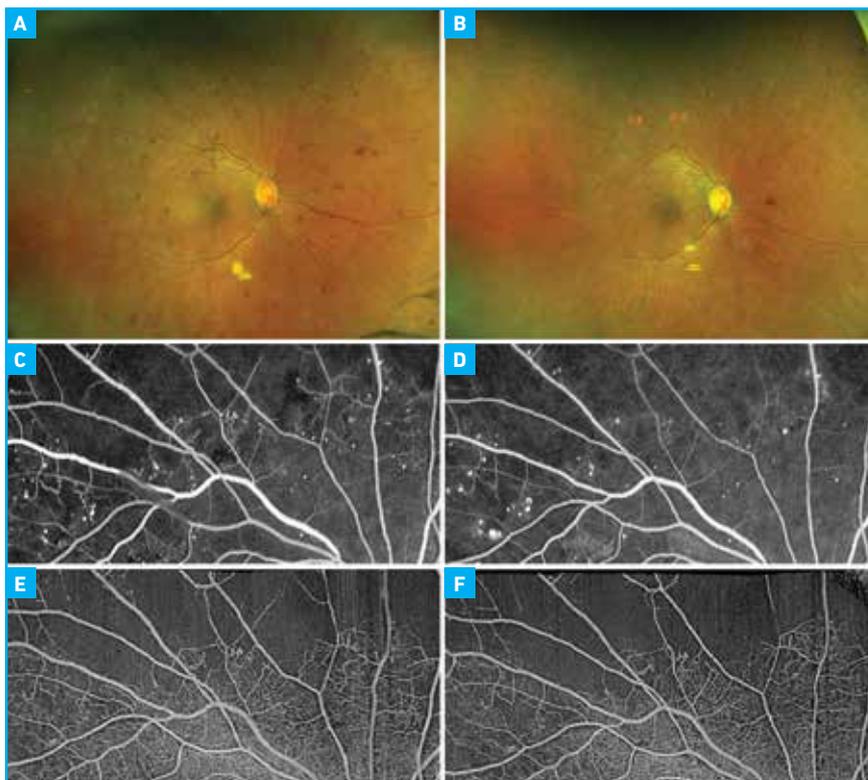


Fig. 2 : Rétinopathie diabétique proliférante avant (A, C et E) et un mois après 3 injections d'anti-VEGF (B, D et F). A et B : les rétino-graphies ultra-grand champ montrent la diminution des hémorragies et des microanévrismes après traitement. C et D : détails de l'angiographie à la fluorescéine (moyenne périphérie rétinienne supérieure) montrant l'absence de reperfusion après traitement et même la disparition de segments capillaires. E et F : détails de l'OCT-A confirmant l'absence de reperfusion entre M0 et M3 et la disparition des mêmes segments capillaires.

Il s'agit d'une durée de suivi courte et d'autres études à plus long terme sont nécessaires pour confirmer ces résultats, mais la persistance de ces zones de non-perfusion sous traitement laisse penser que le risque de néovascularisation reste bien présent. C'est d'ailleurs ce qu'a confirmé une étude récente de patients traités par anti-VEGF pour une rétinopathie diabétique proliférante et perdus de vue pendant 1 an [10], montrant un taux alarmant de complications sévères chez ces patients (détachements de rétine tractionnels, glaucomes néovasculaires).

Les injections intravitréennes anti-VEGF restent un traitement de première intention de l'œdème maculaire diabétique mais le risque d'évolution de la rétinopathie diabétique périphérique

ne doit pas être sous-estimé et une réévaluation régulière de la non-perfusion périphérique reste recommandée.

BIBLIOGRAPHIE

1. KIMBLE JA, BRANDT BM, MCGWIN G. Clinical examination accurately locates capillary nonperfusion in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2005;139:555-557.
2. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy: ETDRS report number 12. *Ophthalmology*, 1991;98:823-833.
3. SHIMIZU K, KOBAYASHI Y, MURAOKA K. Midperipheral fundus involvement in diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 1981;88:601-612.
4. SILVA PS, DELA CRUZ AJ, LEDESMA MG *et al.* Diabetic retinopathy severity and peripheral lesions are associ-

ated with nonperfusion on ultrawide field angiography. *Ophthalmology*, 2015;122:2465-2472.

5. BONNIN S, DUPAS B, LAVIA C *et al.* Antivascular endothelial growth factor therapy can improve diabetic retinopathy score without change in retinal perfusion. *Retina*, 2019;39:426-434.
6. GLASSMAN AR. Results of a randomized clinical trial of aflibercept vs panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: is it time to retire your laser? *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:685-686.
7. BRESSLER SB, LIU D, GLASSMAN AR *et al.* Change in diabetic retinopathy through

2 years: secondary analysis of a randomized clinical trial comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:558-568.

8. BONNIN S, KRIVOSIC V, COGNAT E *et al.* Visibility of blood flow on optical coherence tomography angiography in a case of branch retinal artery occlusion. *J Ophthalmic Vis Res*, 2018;13:75-77.
9. COUTURIER A, REY PA, ERGINAY A *et al.* Widefield OCT-angiography and fluorescein angiography assessments of nonperfusion in diabetic retinopathy and edema treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Ophthalmology*, 2019;126:1685-1694.

10. OBEID A, GAO X, ALI FS *et al.* Loss to follow-up in patients with proliferative diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation or intravitreal anti-VEGF injections. *Ophthalmology*, 2018;125:1386-1392.

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

Le nouveau portail de Performances Médicales

www.performances-medicales.com

The screenshot displays the website's interface. At the top, there is a navigation menu with links: "QUI SOMMES-NOUS", "NOS REVUES", "NOS ÉDITIONS SPÉCIALES", and "NOS CONGRÈS". The main banner features a woman looking at a laptop, with the text "Prévalence des complications maculaires de la myopie forte" and "Par N. Leveziel". Below this, a green bar indicates "RÉALITÉS OPHTHALMOLOGIQUES | REVUES GÉNÉRALES".

Below the banner, there is a grid of four journal covers:

- réalités** n° 330: CARDIOLOGIQUES
- réalités** n° 334: PÉDIATRIQUES
- réalités** n° 355: OPHTHALMOLOGIQUES
- réalités** n° 27: CHIRURGIE PLASTIQUE

 Each cover has a corresponding "ACCÉDER AU SITE" button and a "S'ABONNER À LA VERSION PAPIER" button below it.

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

I Revues générales

Trou maculaire et limitante interne : quelle conduite à tenir ?

RÉSUMÉ : Le pelage de la membrane limitante interne (MLI) est une étape essentielle de la chirurgie du trou maculaire. Même s'il est réalisé à la perfection, ce geste n'est pas sans conséquence anatomique et fonctionnelle sur la rétine. Un pelage de la MLI doit être réalisé pour les trous maculaires de plus de 400 µm et la technique du volet inversé envisagée pour les trous maculaires à risques en première intention (> 650 µm, post-traumatique, myopie forte).

À l'opposé, les petits trous maculaires (< 250 µm) récents avec traction vitréomaculaire associée sont de parfaits candidats à une chirurgie sans pelage.



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

La première classification ophtalmoscopique des trous maculaires de Gass a été réactualisée par l'*International Vitreomacular Traction Study Group* [1] (IVTSG) en 2013 et s'appuie dorénavant sur la tomographie par cohérence optique (OCT). En effet, l'OCT permet de préciser la taille des trous mais surtout leurs rapports directs au vitré.

Les trous maculaires de stade 0 de l'ancienne classification sont devenus des adhérences vitréomaculaires et ne relèvent que d'une simple surveillance (stade du décollement postérieur du vitré [DPV]). Les tractions vitréomaculaires regroupent : les anciens trous de stade 1, les menaces de trou et les syndromes de tractions vitréomaculaires. Elles sont isolées ou associées, étendues ou focales, avec ou sans membrane épirétinienne. Si une chirurgie est nécessaire, il n'y a pas d'indication à un pelage de membrane limitante associée.

Les trous maculaires sont donc définis dans la nouvelle classification comme une interruption de toutes les couches de la rétine neurosensorielle au centre de la macula, de la membrane limitante interne (MLI) à l'épithélium pigmentaire.

Les diagnostics différentiels des trous maculaires sont le trou lamellaire et le pseudo-trou maculaire, où du tissu rétinien s'interpose entre la cavité vitréenne et l'épithélium pigmentaire.

On caractérise les trous :

>>> Selon leur rapport au vitré :
– sur les bords du trou : avec ou sans traction vitréomaculaire (avec = ancien stade 2, sans = ancien stade 3/4) ;
– sur la papille : avec ou sans décollement postérieur du vitré (**fig. 1**).

>>> Selon leur taille :
– petit : moins de 250 µm ;
– moyen : entre 250 et 400 µm ;
– grand : plus de 400 µm.

>>> Et selon la présence associée ou non d'une membrane épirétinienne (**fig. 2**).

Les trous maculaires sont le plus souvent primaires (idiopathiques) mais parfois secondaires (**fig. 3**) : post-traumatique, syndrome d'Alport, atrophique ou télangiectasie maculaire par exemple.

La physiopathogénie des trous maculaires n'est pas parfaitement élucidée

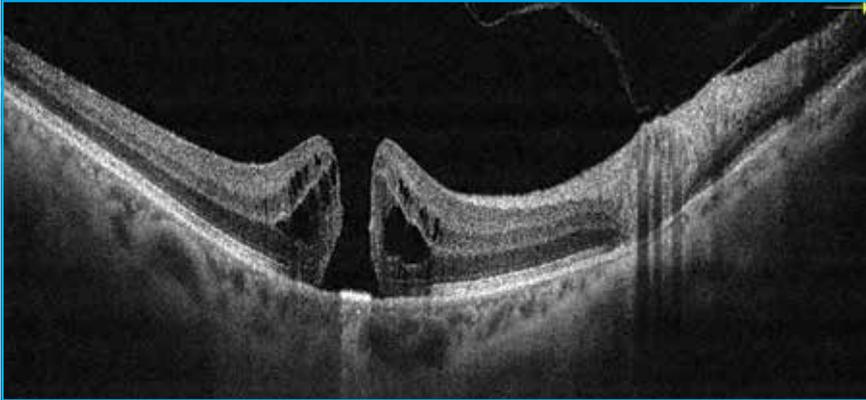


Fig. 1 : Trou maculaire de moins de 250 µm sans adhérence vitréomaculaire et avec attache vitréenne papillaire.

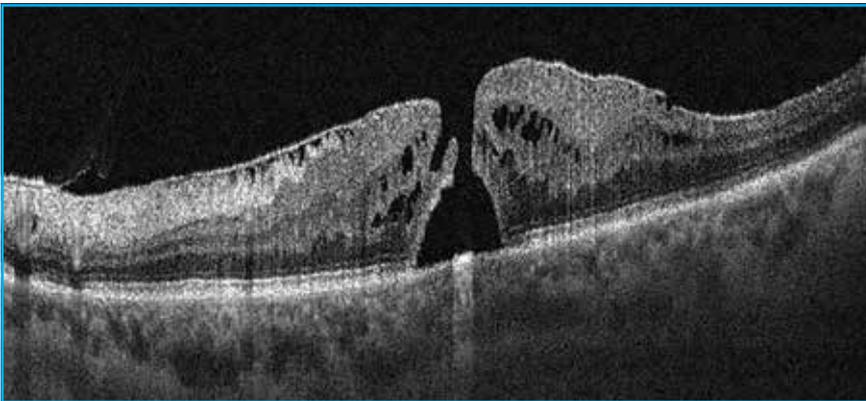


Fig. 2 : Trou maculaire de moins de 250 µm sans adhérence vitréomaculaire et avec membrane épirétinienne associée.

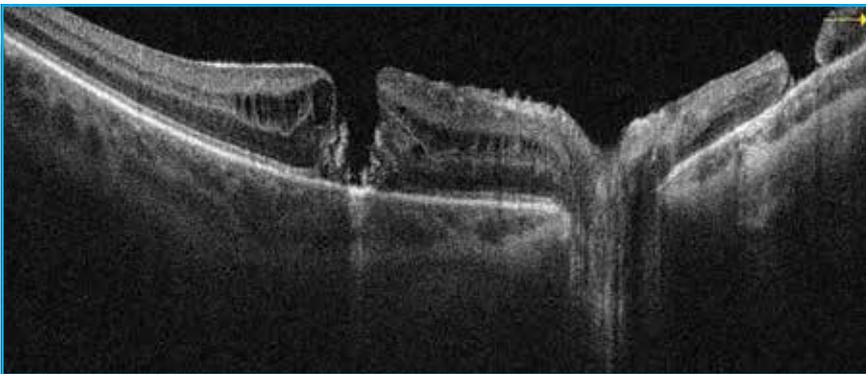


Fig. 3 : Trou maculaire post-chirurgie de décollement de rétine traumatique avec membrane épirétinienne associée (rétinotomie nasale visible).

mais il semble qu'au cours du vieillissement et du décollement du vitré, des tractions antéropostérieures et/ou tangentielles exercées par le cortex vitréen postérieur soient responsables

de la formation de ces trous. Les tractions antéropostérieures seraient liées à la persistance anormale d'une attache vitréenne sur la fovéa après un décollement périfovéal du vitré. Les tractions

tangentielles seraient causées par une contraction du vitré résiduel post-DPV, ainsi que par l'invasion et par la prolifération de cellules de Müller sur la MLI.

L'association d'une vitrectomie à un pelage de la MLI pour le traitement d'un trou maculaire a été rapportée pour la première fois par Eckardt en 1997 [2]. Le pelage s'est imposé car il a augmenté les taux de fermeture des trous maculaires et diminué significativement les récives postopératoires [3]. Ainsi, le traitement de référence des trous maculaires primaires consiste en l'association d'une vitrectomie avec pelage de la MLI et tamponnement par gaz.

Mais, depuis quelques années, plusieurs études soulignent la possible iatrogénicité du pelage, il ne serait donc plus conseillé de le réaliser systématiquement. Par ailleurs, de nouvelles techniques de pelage de la MLI ont été décrites et augmenteraient les chances de fermeture des trous de mauvais pronostic.

Rappel anatomique de la MLI [4]

La MLI représente la couche la plus interne de la rétine et est considérée comme la membrane basale des pieds des cellules de Müller. Elle est constituée de collagène de type IV (> 50 %), mais aussi de collagène de type VI et de plusieurs types de protéoglycanes dont la laminine. Ces molécules permettent l'adhésion de la MLI à la rétine, mais aussi l'adhésion du vitré à la rétine. La rigidification de la MLI avec l'âge est directement liée à une modification de la répartition de ses composants, avec notamment une augmentation du collagène IV et une diminution de la laminine.

Par ailleurs, l'épaisseur de la MLI n'est pas régulière sur l'aire maculaire. Elle est très fine au centre de la fovéa, s'épaissit progressivement pour atteindre un maximum à environ 1 mm de la fovéa, puis s'affine de nouveau vers la périphérie. La

I Revues générales

MLI est responsable d'environ 50 % de la rigidité de la rétine neurosensorielle. Son pelage permet donc d'assouplir la rétine. Sa rigidité, qui est plus importante sur le versant rétinien que vitréen, pourrait expliquer la tendance de la MLI à filer vers le centre de la fovéa lors du pelage.

■ Les effets du pelage de la MLI

De nombreuses études ont démontré l'intérêt du pelage de la MLI lors de la chirurgie des trous maculaires [5, 6], mais des études plus récentes mettent en doute l'intérêt de ce pelage pour des trous de moins de 400 μm [7]. En revanche, l'effet bénéfique du pelage de la MLI sur le risque de réouverture tardive du trou est clairement démontré (1 % avec pelage contre 7 % sans pelage; $n = 5\,480$; OR: 0,16; $p < 0,0001$) [8].

Peler une MLI n'est pas un geste dénué de risques et de conséquences. Il existe des risques immédiats liés au geste chirurgical et aux traumatismes des instruments sur la rétine : hémorragie rétinienne focale, lésion des fibres ganglionnaires à l'initiation du pelage voire déchirure rétinienne. On observe aussi très fréquemment des hémorragies rétiniennes superficielles lors du pelage du volet de MLI en dehors de tout traumatisme direct. Ces hémorragies sont plus souvent nasales et déclenchées par la traction sur les cellules de Müller qui entourent de fins capillaires superficiels.

Le SANFL et le DONFL ont également été décrits durant les dernières années comme des conséquences directes au pelage de la MLI :

>>> SANFL : *swelling of the arcuate retinal nerve fiber layer* (fig. 4)

Le phénomène de SANFL a été décrit en 2012 comme un œdème localisé dans la couche des fibres optiques, secondaire au traumatisme du pelage de la MLI, et serait retrouvé chez un

tiers des patients ayant bénéficié d'un pelage de la MLI [9]. Ce phénomène est plus facilement visible sur les clichés autofluorescents sous forme de stries hypo-autofluorescentes dans la région maculaire qui s'étendent vers la papille le long des fibres optiques (effet de masquage de la lipofuscine par l'œdème des fibres nerveuses) et d'un épaissement localisé de la rétine sur l'OCT-SD. Le SANFL serait directement lié aux traumatismes des instruments à l'initiation du pelage, mais il disparaît dans les 2 mois chez tous les patients observés. Le SANFL est donc un état transitoire qui n'affecterait pas la récupération fonctionnelle.

>>> DONFL : *dissociated optic nerve fiber layer* (fig. 5)

Le syndrome de dissociation de la couche des fibres optiques nerveuses a été rapporté pour la première fois par Tadayoni [10] après des pelages de membrane épirétinienne et de MLI. Secondaire à la perte des pieds des cellules de Müller, il est visible sur des rétinophotographies avec filtre bleu dans l'aire du pelage, on remarque aussi sur les clichés OCT-SD un amincissement localisé de la couche des fibres optiques. Le DONFL apparaît entre 1 à 3 mois après la chirurgie et ne se modifie plus après 6 mois. Si le DONFL ne semble pas

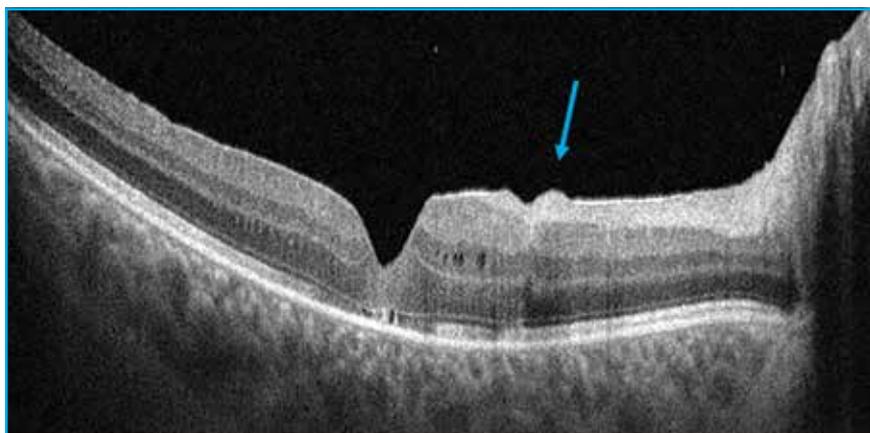


Fig. 4 : SANFL interpapillomaculaire à 8 jours postopératoires d'une chirurgie de trou maculaire avec pelage de la MLI.

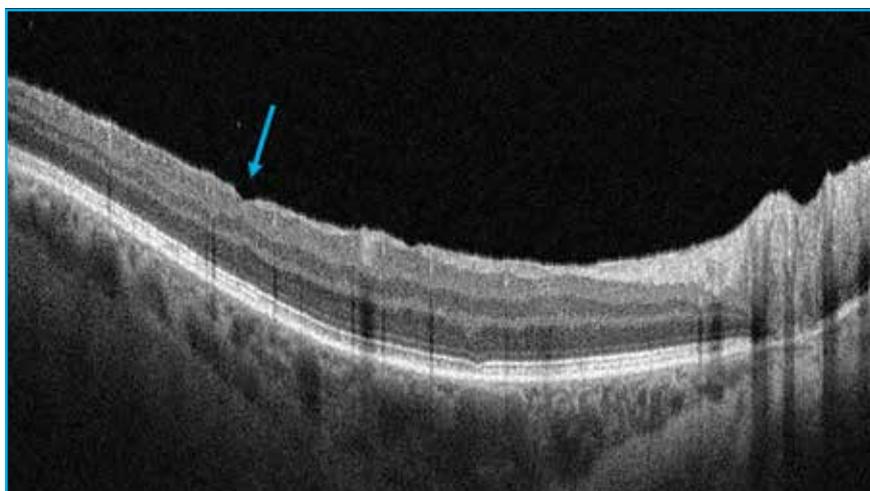


Fig. 5 : DONFL à 2 mois d'une chirurgie de trou maculaire avec pelage de la MLI.

POINTS FORTS

- La vitrectomie avec pelage de MLI et tamponnement par gaz est la chirurgie de référence des trous maculaires depuis les années 1990.
- Le pelage de la MLI n'est pas sans conséquence à long terme sur l'épaisseur maculaire.
- Pour les trous maculaires inférieurs à 250 µm récents associés à une traction vitréomaculaire, le pelage de la MLI ne semble plus nécessaire.
- Pour les trous maculaires de plus de 400 µm, le pelage de la MLI augmente de façon significative les chances de fermeture des trous.
- Le pronostic des trous à risque (myope fort, secondaire, > 650 µm) bénéficie des nouvelles techniques opératoires et notamment du recouvrement du trou par un volet de MLI.

250 µm, le pelage est controversé et il semble possible de ne pas réaliser ce pelage sans diminuer le taux de succès de la chirurgie [7]. Effectivement, les petits trous maculaires ont plus souvent une traction vitréomaculaire associée que les grands trous (**fig. 7**). La composante tractionnelle sur ces petits trous est donc plus volontiers verticale que tangentielle (et ce d'autant plus que le trou est récent) donc, même en l'absence de pelage de la MLI, la vitrectomie suffit le plus souvent à résoudre le trou maculaire. *A contrario* pour les grands trous, les résidus de vitré et les déchets qui s'y accumulent favorisent les tractions tangentielles (et ce d'autant plus que le trou est ancien et que la prolifération des cellules sur les résidus de vitré est importante), le pelage est donc essentiel.

affecter la récupération visuelle et qu'il n'y a pas de conséquence observable sur un champ visuel automatisé 10-2 [11], des études récentes tendent à démontrer une baisse de la sensibilité globale dans la zone du pelage et une fréquence plus importante des microsotomes [12, 13].

Plusieurs auteurs [14-16] ont également observé des modifications de l'épaisseur rétinienne post-pelage de la MLI. Si le secteur nasal semble plutôt épargné (peut-être grâce à une densité initiale plus importante des fibres nerveuses), le secteur temporal est lui constamment atteint dans les études, avec un amincissement plus précoce et plus important [17] (**fig. 6**). Ces modifications structurelles seraient essentiellement liées aux traumatismes directs du pelage sur les cellules de Müller, mais on ne peut exclure d'autres causes comme la toxicité potentielle des colorants ou le stress de l'échange fluide/air.

■ Quand peler la MLI ?

Pour les trous maculaires de moins de 400 µm et surtout ceux de moins de

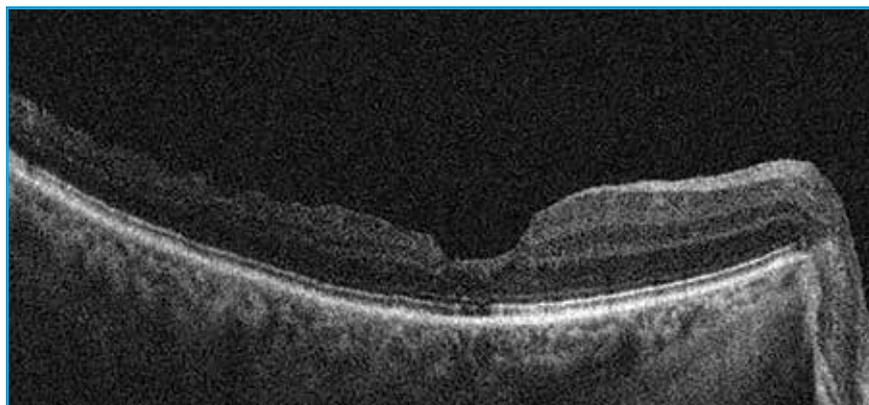


Fig. 6 : Amincissement temporomaculaire à 6 mois d'une chirurgie de trou maculaire de 500 µm avec pelage de MLI.

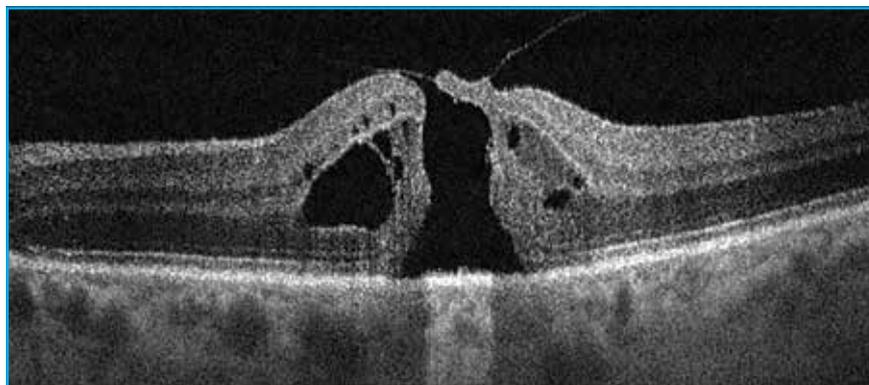


Fig. 7 : Trou maculaire avec adhérence vitréomaculaire de moins de 250 µm.

I Revues générales

Néanmoins, il convient d'être attentif dans les études aux autres variables de la chirurgie du trou maculaire. Car, en dehors du pelage ou non de la MLI, les auteurs n'utilisent pas tous le même gaz pour le tamponnement : air, SF6, C2F6, C3F8. Idem pour le positionnement postchirurgical qui est parfois absent des consignes postopératoires et d'autres fois présent 6 à 8 h par jour.

Par conséquent, on retiendra que les trous maculaires récents de moins de 400 µm (surtout ceux de moins de 250 µm), et spécifiquement ceux avec une traction vitréomaculaire associée, sont de parfaits candidats à une chirurgie sans pelage de la MLI (fig. 7).

La grande majorité des auteurs s'accordent en revanche à peler la MLI pour des trous maculaires de plus de 400 µm. Le pelage est alors facilité par l'utilisation de colorant (bleu trypan, *brilliant blue*, triamcinolone [18]) qui permet une meilleure visualisation de la MLI et ainsi de diminuer le temps de pelage, l'exposition à la lumière et les traumatismes directs des instruments sur la rétine. La MLI étant plus épaisse à 1 000 µm du centre de la fovéa, il est souvent plus facile d'initier le pelage dans cette zone. Il est conseillé de peler au moins un diamètre papillaire de MLI autour de la fovéa (rayon de pelage = 1 DP).

Les trous à risque (récidive, myope fort, post-traumatique, > 650 µm) ont vu leurs taux de fermeture nettement améliorés depuis la description de la technique du volet inversé de MLI [19]. Le principe est de respecter, lors de la dissection de la MLI, un volet de limitante interne qui restera adhérent à une berge du trou maculaire (principe de l'épargne fovéale également recommandée lors de la chirurgie des trous lamellaires évolutifs) et de replier ce volet au-dessus du trou maculaire (volet inversé). Le volet peut être parfois réduit à l'aide du vitréotome ou de ciseaux avant d'être replié. Certains chirurgiens conseillent, lors de l'échange fluide/air et afin de maintenir

le volet en place, d'utiliser un tamponnement provisoire de décaline au niveau de la macula. Le volet permettrait de favoriser la prolifération gliale en offrant un support et en apportant des fragments de cellules de Müller.

D'autres techniques sont décrites pour le traitement des trous maculaires à risques : greffe de membrane amniotique [20], greffe de capsule postérieure du cristallin [21], greffe de rétine autologue [22], relaxation rétinienne par injection sous-rétinienne. Ces techniques sont souvent proposées en deuxième intention lorsque la MLI a déjà été utilisée lors d'un premier geste chirurgical.

Des études prospectives randomisées permettraient de valider définitivement les indications du pelage de la MLI dans la chirurgie des trous maculaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. DUKER JS, KAISER PK, BINDER S *et al.* The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*, 2013;120:2611-2619.
2. ECKARDT C, ECKARDT U, GROSS S *et al.* [Removal of the internal limiting membrane in macular holes. Clinical and morphological findings]. *Ophthalmologie*, 1997;94:545-551.
3. CHRISTENSEN UC, KRØYER K, SANDER B *et al.* Value of internal limiting membrane peeling in surgery for idiopathic macular hole stage 2 and 3: a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*, 2009;93:1005-1015.
4. WOLLENSAK G, SPOERL E, GROSSE G *et al.* Biomechanical significance of the human internal limiting lamina. *Retina*, 2006;26:965-968.
5. LOIS N, BURR J, NORRIE J *et al.* Internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole: a pragmatic randomized controlled trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:1586-1592.
6. SPITERI CORNISH K, LOIS N, SCOTT N *et al.* Vitrectomy with internal limiting membrane (ILM) peeling versus vitrectomy with no peeling for idiopathic full-thickness macular hole (FTMH). *Cochrane Database Syst Rev*, 2013:CD009306.
7. TADAYONI R, GAUDRIC A, HAOUCHINE B *et al.* Relationship between macular hole size and the potential benefit of internal limiting membrane peeling. *Br J Ophthalmol*, 2006;90:1239-1241.
8. RAHIMY E, MCCANNELL CA. Impact of internal limiting membrane peeling on macular hole reopening: a systematic review and meta-analysis. *Retina*, 2016;36:679-687.
9. CLARK A, BALDUCCI N, PICHI F *et al.* Swelling of the arcuate nerve fiber layer after internal limiting membrane peeling. *Retina*, 2012;32:1608-1613.
10. TADAYONI R, PÂQUES M, MASSIN P *et al.* Dissociated optic nerve fiber layer appearance of the fundus after idiopathic epiretinal membrane removal. *Ophthalmology*, 2001;108:2279-2283.
11. ITO Y, TERASAKI H, TAKAHASHI A *et al.* Dissociated optic nerve fiber layer appearance after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular holes. *Ophthalmology*, 2005;112:1415-1420.
12. BABA T, SATO E, OSHITARI T *et al.* Regional reduction of ganglion cell complex after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole. *J Ophthalmol*, 2014;2014:372589.
13. TADAYONI R, SVORENOVA I, ERGINAY A *et al.* Decreased retinal sensitivity after internal limiting membrane peeling for macular hole surgery. *Br J Ophthalmol*, 2012;96:1513-1516.
14. KUMAGAI K, HANGAI M, OGINO N *et al.* Effect of internal limiting membrane peeling on long-term visual outcomes for diabetic macular edema. *Retina*, 2015;35:1422-1428.
15. KUMAGAI K, FURUKAWA M, SUETSUGU T *et al.* Increase in average foveal thickness after internal limiting membrane peeling. *Clin Ophthalmol*, 2017;11:605-611.
16. EYMARD P, LE MER Y. Long-term functional and anatomical evolution in surgically closed macular holes with internal limiting membrane peeling. *Eur J Ophthalmol*, 2019 [Epub ahead of print].
17. IMAMURA Y, ISHIDA M. Retinal thinning after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole. *Jpn J Ophthalmol*, 2018;62:158-162.

18. KUMAR A, GOGIA V, SHAH VM *et al.* Comparative evaluation of anatomical and functional outcomes using brilliant blue G versus triamcinolone assisted ILM peeling in macular hole surgery in Indian population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011;249:987-995.
19. RIZZO S, TARTARO R, BARCA F *et al.* Internal limiting membrane peeling versus inverted flap technique for treatment of full-thickness macular holes: a comparative study in a large series of patients. *Retina*, 2018;38:S73-S78.
20. RIZZO S, CAPOROSSI T, TARTARO R *et al.* A human amniotic membrane plug to promote retinal breaks repair and recurrent macular hole closure. *Retina*, 2019;39:S95-S103.
21. PENG J, CHEN C, JIN H *et al.* Autologous lens capsular flap transplantation combined with autologous blood application in the management of refractory macular hole. *Retina*, 2018;38:2177-2183.
22. GREWAL DS, CHARLES S, PAROLINI B *et al.* Autologous retinal transplant for refractory macular holes: multicenter international collaborative study group. *Ophthalmology*, 2019;126:1399-1408.

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

Communiqué CORONAVIRUS

Dans le contexte de la pandémie du nouveau coronavirus COVID-19, CooperVision reste mobilisé pour assurer la continuité des livraisons de lentilles de contact aux opticiens et aux ophtalmologistes. CooperVision rappelle notamment aux porteurs de lentilles les règles indispensables en matière de bonne utilisation des lentilles de contact en partageant les recommandations d'experts mondiaux, récemment diffusées lors d'une conférence de presse qui s'est déroulée le 12 mars 2020 à Waterloo (Ontario) et reprises par les ophtalmologistes de la SFOALC (Société française des ophtalmologistes adapteurs de lentilles de contact) sur leur site sfoalc.info/2-2-communiques-sfoalc.html :

- Le port de lentilles de contact est sans danger particulier.
- Un bon lavage des mains est essentiel. Pour les porteurs de lentilles de contact, il faut le faire avant chaque pose et retrait.
- Décontaminer les lentilles de contact. Les porteurs de lentilles de contact doivent soit jeter leurs lentilles jetables journalières chaque soir, soit décontaminer régulièrement leurs lentilles mensuelles ou bimensuelles.
- Cesser de porter des lentilles uniquement en cas de maladie. Il est conseillé de cesser le port des lentilles de contact en cas de maladie, conformément aux conseils donnés pour d'autres types de pathologies.
- Par ailleurs, rien ne prouve que les lunettes offrent une quelconque protection. Il n'y a pas de preuve scientifique que le port de lunettes ou de lentilles de contact offre une protection contre le COVID-19 ou contre tout autre virus.

J.N.
D'après un communiqué de CooperVision

I Revues générales

Apport de l'étude des densités capillaires rétiniennes dans les neuropathies optiques

RÉSUMÉ : Dans les neuropathies optiques, l'étude des densités capillaires maculaires superficielles permet d'orienter la localisation de la neuropathie optique antérograde ou rétrograde. Si la diminution des densités capillaires superficielles est superposable à la perte en cellules ganglionnaires et en fibres nerveuses rétiniennes, son importance est dépendante de la localisation de la neuropathie.



**E. BODART¹, P. ROLLAND²,
L. XENARD¹**

¹ Ophtalmologiste, PONT-À-MOUSSON,

² Interne des hôpitaux de NANCY.
ebodart54@gmail.com

L'OCT-A nous apporte des données nouvelles sur l'état circulatoire de la rétine en permettant de visualiser les réseaux capillaires de la rétine et de la choriocapillaire. Cet examen apporte des renseignements sur l'état vasculaire des capillaires rétiniens :

- dans les pathologies rétiniennes : dégénérescence maculaire liée à l'âge, rétinopathie diabétique, oblitérations veineuses et artérielles, membrane épiprétinienne, dégénérescence kystique des cellules de Müller;
- dans les neuropathies optiques : glaucome primitif à angle ouvert (GPAO), neuropathies rétrobulbaires;
- en neurologie : maladie d'Alzheimer, accidents vasculaires avec contexte génétique.

Le but de cet article est de permettre de préciser la localisation de la neuropathie (antérograde ou rétrograde) en analysant les densités capillaires (DC) dans le réseau capillaire superficiel maculaire.

Place de l'OCT-A dans les neuropathies optiques : ce que nous savons déjà

Suspectées de longue date, les perturbations circulatoires dans le GPAO sont maintenant révélées et mesurées

par l'étude des DC analysées autour du disque optique et sur l'aire maculaire. Dans le GPAO et le glaucome à pression normale, de nombreuses études montrent clairement une baisse des DC présente à tous les stades de la maladie [1-6], notamment dans le glaucome préperimétrique et bien sûr dans les formes plus évoluées voire très évoluées (**fig. 1**). La topographie des déficits capillaires se superpose à celle des déficits neurologiques du complexe cellulaire ganglionnaire (CCG) et des fibres nerveuses rétiniennes (FNR) [7].

Dans la neuropathie glaucomeuse, les déficits sont retrouvés fréquemment dans les secteurs supérieurs et surtout temporaux inférieurs.

La diminution des DC s'observe dans d'autres neuropathies antérogades :

- neuropathie optique ischémique non artéritique (NOINA) ou inflammatoire (artérite de Horton);
- pathologies du disque optique (drusen);
- neuropathies optiques héréditaires.

Dans les neuropathies rétrogrades [7-12] :

- inflammatoires (sclérose multiloculaire);
- compressives;
- toxiques;
- infectieuses.

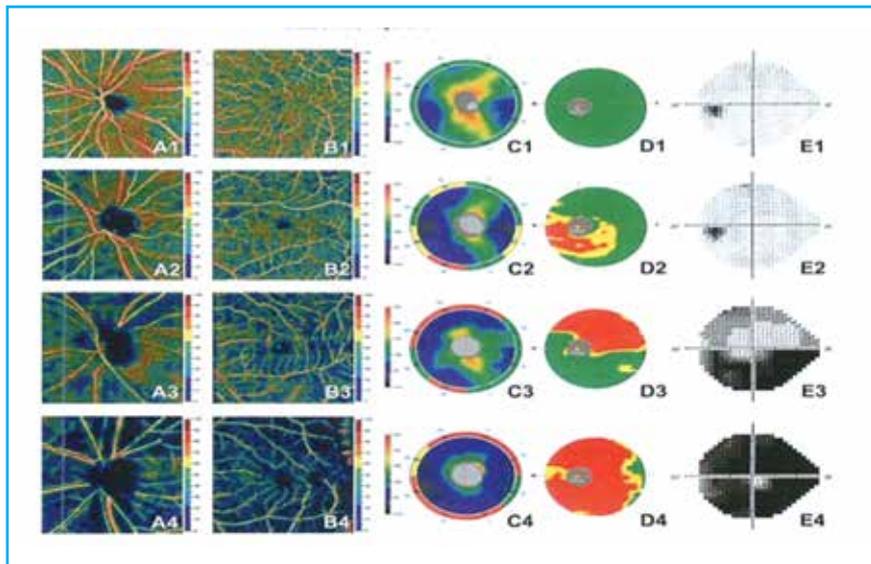


Fig. 1 : Vascularisation/structure fonction (d'après [4]).

Là encore, la diminution des DC suit une topographie qui se superpose aux territoires des pertes en CCG et FNR. Dans les neuropathies centrales, le faisceau inter-papillo-maculaire est le plus atteint ainsi que le bourrelet péri-fovéal (atteinte en cocarde), les atteintes sont verticales dans les compressions chiasmatiques (fig. 2) [1, 7, 13]. Dans les déficits circulatoires comme les déficits neurologiques, on retrouve une correspondance en miroir avec les déficits

fonctionnels campimétriques. La perte en densité capillaire, lorsqu'elle se superpose à une perte en CCG ou FNR, est définitive.

Étude clinique

Intuitivement, nous avons remarqué une différence dans la quantité de perte des DC entre les origines antérogrades et rétrogrades, à pertes en tissu neurologique équivalentes (GCC et FNR) (fig. 3). Nous avons, pour confirmer cette intuition, mené une étude regroupant des cas de neuropathies antérogrades sur 42 yeux, essentiellement des GPAO et des neuropathies rétrogrades. Nous avons réalisé avec le logiciel Angiovue d'Optovue un angiogramme 6 x 6 HD permettant une analyse des densités capillaires du complexe superficiel et une mesure de l'épaisseur du complexe cellulaire ganglionnaire en regard (fig. 4). Les images présentant des artefacts de projection de corps flottants rétiniens sont éliminées de l'étude.

Les résultats présentés montrent deux groupes qui se séparent de façon claire (tableau I). Les diminutions des DC sont

	Épaisseur CCG	DC
Neuropathies antérogrades	78,6 µm	38
Neuropathies rétrogrades	71,4 µm	42

Tableau I : CCG : complexe cellulaire ganglionnaire ; DC : densités capillaires.

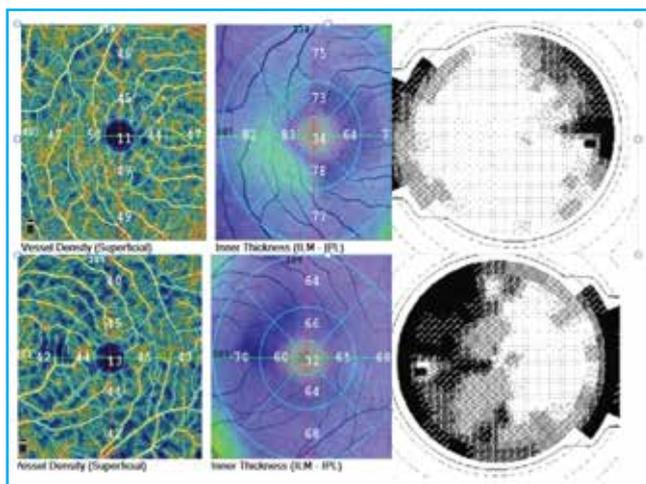


Fig. 2 : Patientte présentant un craniopharyngiome chiasmatique : déficit campimétrique d'allure bitemporale, déficit en cellules ganglionnaires global avec une atteinte sévère de la région inter-papillo-maculaire, la perte en densité des capillaires maculaires superficiels qui se superpose est peu importante.

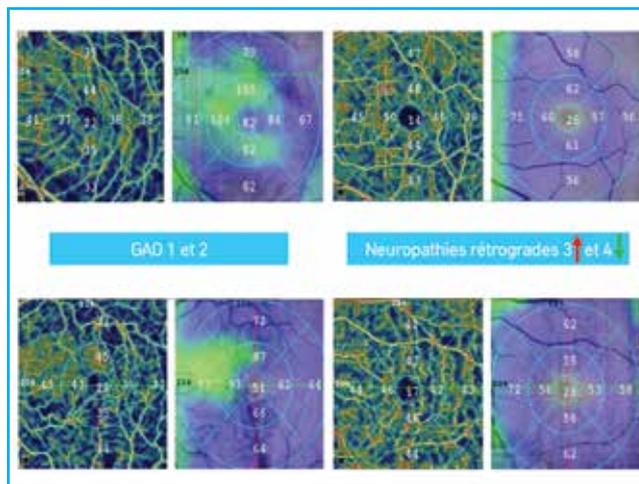


Fig. 3 : Diminution des densités vasculaires dans les capillaires maculaires superficiels plus marquée en cas de GAO (1 et 2) versus neuropathies rétrogrades (méningite 3 et toxique 4), alors que les pertes neuronales (CCG) sont équivalentes voire plus importantes en cas de neuropathies rétrogrades.

Revue générale

significativement plus importantes dans les yeux atteints de neuropathies antérogrades que dans les yeux atteints de neuropathies rétrogrades, et cela à pertes en CCG égales voire supérieures.

Nous avons donc une intéressante observation qui relie la diminution des DC à leur étiologie topographique et dont nous pouvons dégager un intérêt clinique :

>>> Dans une situation où l'on découvre une neuropathie optique de façon fortuite, la pression intraoculaire étant peu ou pas élevée, l'origine étiologique est problématique. La prise en compte du paramètre vasculaire en mesurant les DC permet de mieux cibler cette origine antérograde ou rétrograde et de recourir à d'autres explorations complémentaires en précisant la demande : imagerie, bilan neurologique.

>>> Dans d'autres cas, il peut coexister une pathologie initiale et une seconde pathologie qui va modifier le tableau clinique : survenue d'une hypertension oculaire chez un patient avec antécédent de sclérose en plaques par exemple (fig. 5 et 6).

L'intérêt de la mesure des DC devant la découverte d'une atteinte du nerf optique (GCC, FNR) représente un intérêt clinique et complète le champ des investigations mais aussi la sémiologie des atteintes neuronales reconnues avec l'OCT-B [1, 7].

Commentaires

Des questions physiopathologiques se posent sur la relation entre vascularisation et structures neuronales en regard : plus les lésions sont proches du corps cellulaire des cellules ganglionnaires, plus l'atteinte vasculaire est sévère. Des études montrent des modifications pseudo-kystiques des cellules de Müller dans les neuropathies avec également des pertes vasculaires [10, 14, 15].

POINTS FORTS

- Utilité de mesurer les densités capillaires en OCT-A dans les neuropathies.
- Intérêt diagnostique : pour reconnaître la localisation de la neuropathie antérograde ou rétrograde.
- Intérêt dans le suivi.
- Intérêt physiopathologique.

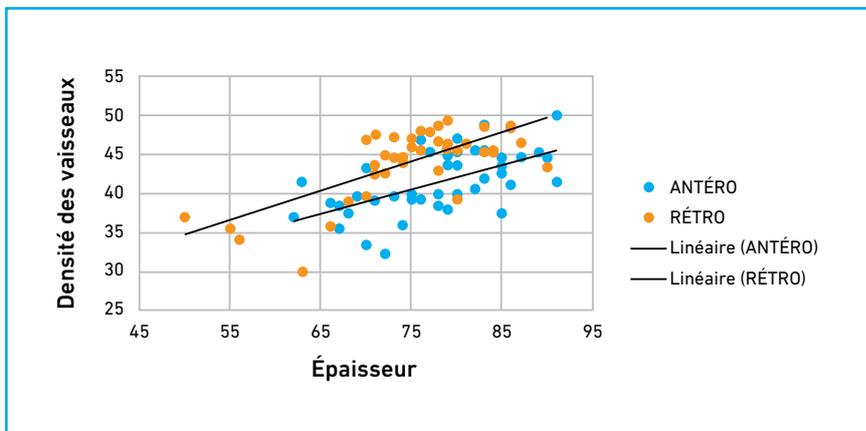


Fig. 4 : Neuropathie antérograde versus rétrograde.

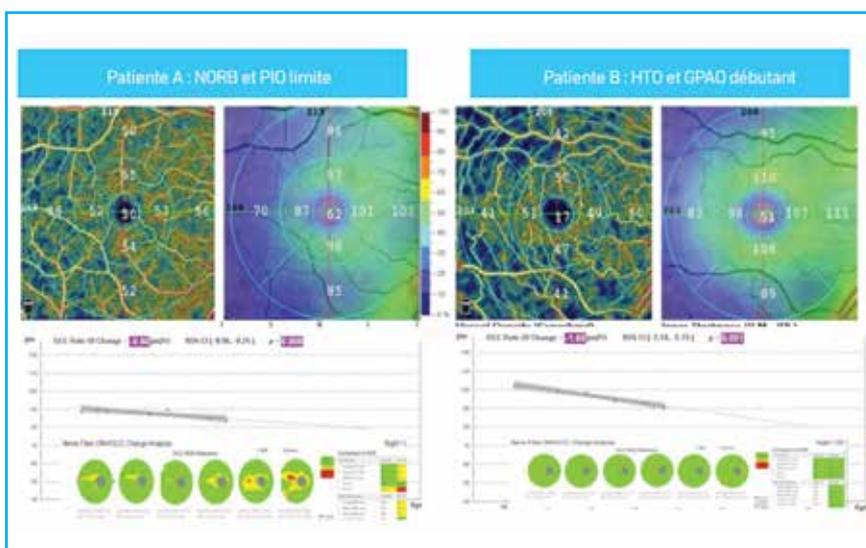


Fig. 5 : Diagnostic différentiel GPAO versus NORB. Deux patientes suivies pour une HTO depuis 8 ans. **Patiente A** : perte en CCG en regard du bourrelet et dans le secteur inter-papillo-maculaire, peu de pertes de capillaires. **Patiente B** : pertes en CCG et FNR débutantes et en progression, pertes de capillaires significatives plus évocatrices de GPAO.

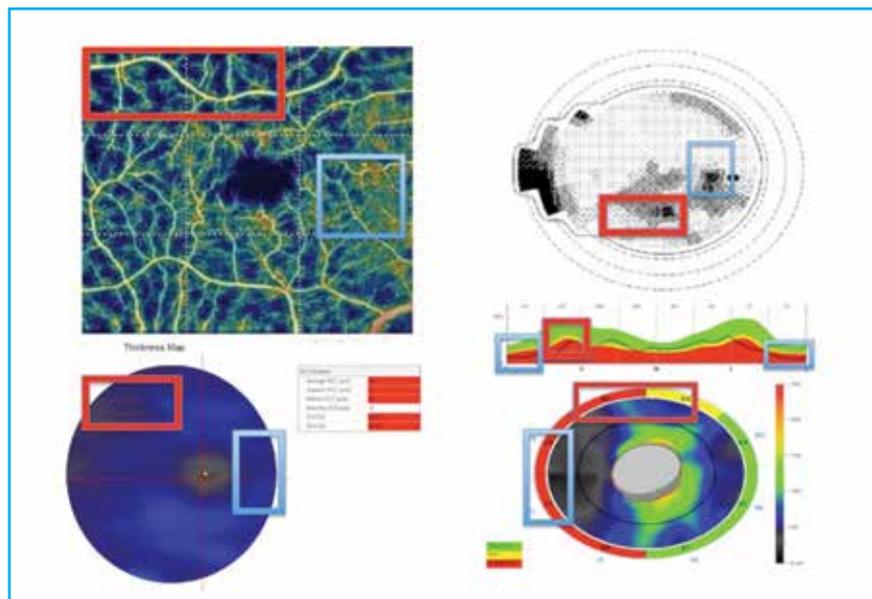


Fig. 6 : Chez une même patiente: neuropathie antérograde (GPAO, cadres rouges) et rétrograde (toxique, cadres bleus).

Les relations entre ces différentes structures sont complexes et récemment reconnues mais l'analyse globale de tous ces paramètres devrait aider à mieux comprendre les mécanismes en cause dans les pertes anatomiques et fonctionnelles des cellules ganglionnaires. La diminution des DC n'est pas toujours irréversible (hypertension oculaire) et ne peut être réduite à une simple régulation du débit vasculaire en regard de zones appauvries en cellules ganglionnaires. L'idée d'une adaptation des DC aux besoins de la rétine neurosensorielle en oxygène et apports nutritifs ne nous semble pas suffisante.

■ Conclusion

L'étude des DC en OCT-A apporte des renseignements sur l'état circulatoire, notamment en cas de neuropathie optique: la topographie des pertes capillaires suit la perte en CCG et en FNR mais l'importance du déficit vasculaire est plus en rapport avec la localisation de la neuropathie antérograde ou rétrograde. L'intérêt clinique est à prendre en compte pour mieux cerner la pathologie

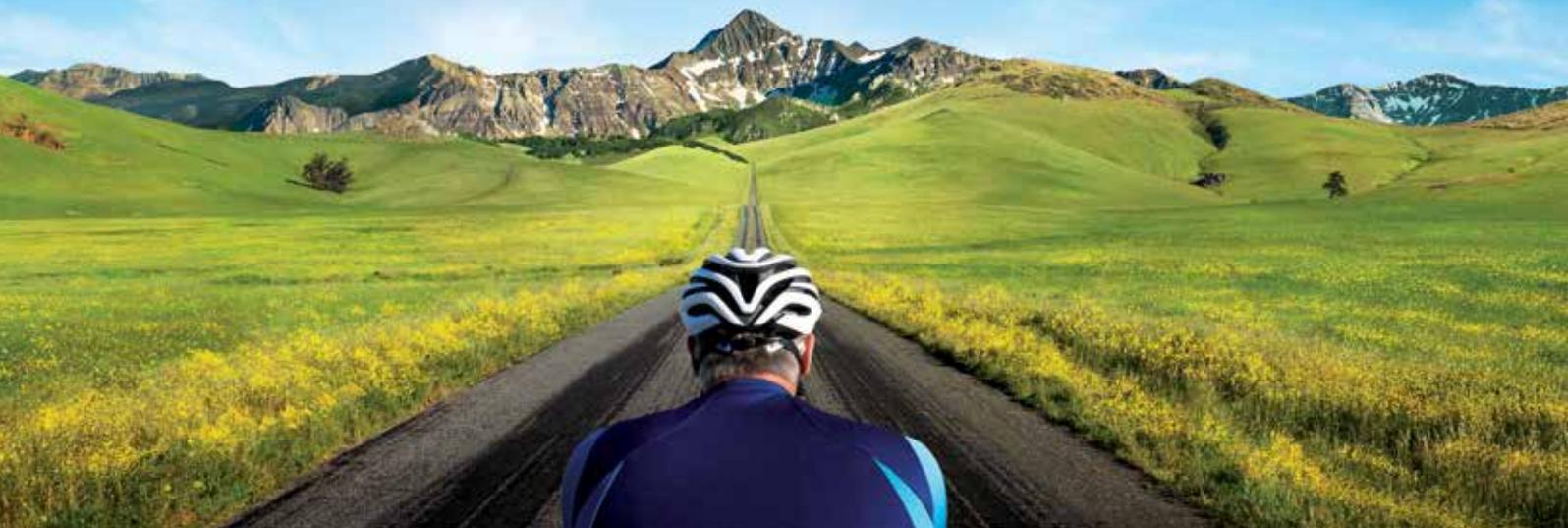
en cause. L'intérêt physiopathologique dans la compréhension de la relation vascularisation et structure neuronale est évoqué.

BIBLIOGRAPHIE

- BONNIN S. L'OCT dans l'évaluation des neuropathies optiques compressives. *Réalités Ophtalmologiques*, 2019;260(cahier 2):34-37.
- HOLLO G. Optical coherence tomography angiography in glaucoma. *Turk J Ophthalmol*, 2018;48:196-201.
- KURYSHEVA NI, MASLOVA EV, ZOLNIKOVA IV *et al*. A comparative study of structural, functional and circulatory parameters in glaucoma diagnostics. *PLOS One*, 2018;13:e0201599.
- POLI M, CORNUT PL, NGUYEN AM *et al*. Accuracy of peripapillary versus macular vessel density in diagnosis of early to advanced primary open angle glaucoma. *J Fr Ophthalmol*, 2018;41:619-629.
- RENARD JP. L'OCT-angiographie dans le glaucome. *Réalités Ophtalmologiques*, 2019;259:29-33.
- ZHU L, ZONG Y, YU J *et al*. Reduced retinal vessel density in primary angle closure glaucoma: a quantitative study using optical coherence tomography angiography. *J Glaucoma*, 2018;27:322-327.
- ZEITOUN M. Approche "point par point" de la corrélation structure-fonction du glaucome sur le complexe cellulaire ganglionnaire du pôle postérieur. *J Fr Ophthalmol*, 2017;40:44-60.
- CHEN JC, ABOUCHEHADE JE, LEZZI JR *et al*. Optical coherence angiographic demonstration of retinal changes from chronic optic neuropathies. *Neuroophthalmology*, 2017;41:76-83.
- COSTELLO F, BURTON JM. Retinal imaging with optical coherence tomography: a biomarker in multiple sclerosis? *Eye Brain*, 2018;10:47-63.
- HAGAG AM, HUANG D. Optical coherence tomography angiography in neuro-ophthalmology. *J Neuroophthalmol*, 2017;37:355-357.
- HUANG Y, ZHOU L, ZHANGBAO J *et al*. Peripapillary and parafoveal vascular network assessment by optical coherence tomography angiography in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:789-796.
- WANG L, MURPHY O, GONZALEZ CALDITO N *et al*. Emerging applications of optical coherence tomography angiography (OCTA) in neurological research. *Eye Vis*, 2018;5:11.
- VIGNAL-CLERMONT C. Neuropathies optiques non glaucomateuses. *Rapport SFO*, 2014:500-504.
- EL MAFTOUHI A, DENOYER A, QUARANTA-EL MAFTOUHI M *et al*. Dégénérescence kystique de la nucléaire interne chez les patients glaucomateux. *Réalités Ophtalmologiques*, 2019;262:28-34.
- WOLFF B, BASDEKIDOU C, VASSEUR V *et al*. Retinal inner nuclear layer microcystic changes in optic nerve atrophy: a novel spectral-domain OCT finding. *Retina*, 2013;33:2133-2138.

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

CE QUI COMPTE EST À L'INTÉRIEUR SOYEZ VISIONNAIRE



**BIENTÔT DISPONIBLE
EN SERINGUE PRÉREMPLIE**

 **EYLEA®**
(afilbercept 40 mg/ml, solution injectable)

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

OVR Indiqué en **1^{ère} intention** dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).^{1,5,6*} 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 **1^{ère} 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