Mensuel
Mars 2020
Cahier 2

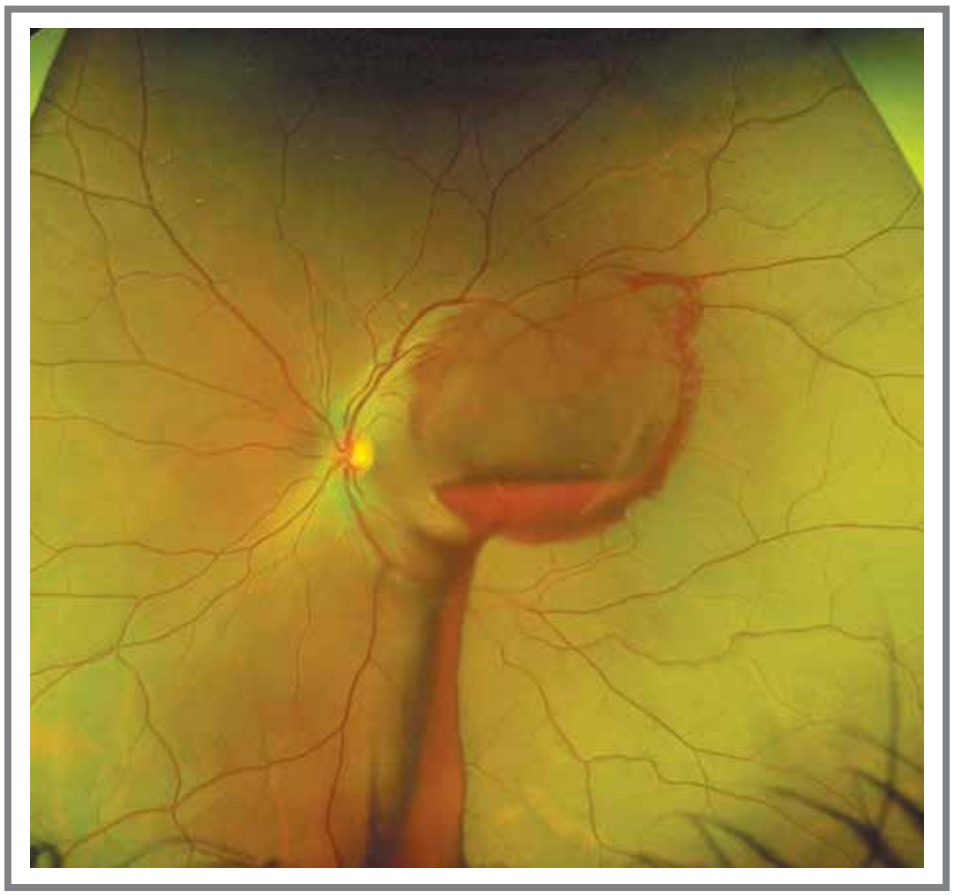
réalités

n° 270

OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

n° 28



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

Avec le soutien de

BAUSCH + LOMB
Mieux voir. Mieux vivre.

NOVARTIS

BAYER

Stellaris Elite™

Vision Enhancement System

TAKING PERFORMANCE FURTHER

BAUSCH+LOMB

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

Taking performance further = Élever la performance au plus haut

19-12-BAUSCHCHIR-PM-001

Éditorial

R. TADAYONI
Université de Paris,
Assistance Publique-
Hôpitaux de Paris.

Chers collègues,

Au moment où je vous écris, le monde essaie de lutter contre l'épidémie de Covid-19. Nos pensées vont en premier aux patients frappés par la maladie, certains d'ailleurs parmi nos collègues ou collaborateurs, à qui nous souhaitons un prompt rétablissement. Notre spécialité est particulièrement à risque et j'imagine qu'avant la lecture de ce texte tout le monde a déjà pris connaissance des recommandations sur les précautions à prendre, en particulier celles de la DGS (dgs-urgent.sante.gouv.fr/) et de la SFO (www.sfo.asso.fr/actualites/recommandations-de-la-sfo-face-lepidemie-au-covid-19).

Nos activités sont bouleversées : réduction aux seules urgences et, pour certains, aide des confrères prenant en charge les patients hospitalisés. Dans ces moments difficiles, un peu de lecture procure l'évasion nécessaire pour réfléchir à l'après-pandémie et se redonner énergie et courage. Commençons alors par le futur, la science-fiction qui devient science : la robotique en ophtalmologie. Après avoir passé un an à l'Université de Californie à Los Angeles (UCLA), **Ismaël Chehaibou**, brillant jeune chirurgien, a rejoint notre service qui, au sein de la nouvelle alliance avec l'Hôpital Fondation Rothschild, a mis la priorité sur le développement des technologies du futur, avec l'intelligence artificielle et la robotique parmi ses nombreux projets. Dans cet article, Ismaël décrit très bien comment ces technologies seront là pour nous aider à nous surpasser. Sa plume est claire, documentée et logique : un excellent début pour ce numéro.

Sophie Gruchociak et **Carl Arndt** prennent le relais pour exposer la conduite actuelle face aux menaces de trous maculaires ou de tractions de petite taille. Ce sujet a été l'objet de nombreuses innovations ces dernières années : ocriplasmine, gaz, vitrectomie mini-invasive… Ils nous exposent avec recul et clarté, dans un article parfaitement illustré, ce qui reste de tout cela aujourd'hui. Toutes les innovations n'aboutissent pas au succès que l'on leur prédisait.

À ce sujet, on ne peut qu'avoir un grand respect pour ceux qui innovent, mais encore plus pour ceux qui cherchent la vérité et sont donc capables de juger avec rigueur scientifique, y compris les innovations auxquelles ils ont participé. **Élodie Bousquet** fait partie de ces grandes chercheuses de vérité : après avoir publié plusieurs articles majeurs sur le potentiel des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes dans la prise en charge des CRSC, elle nous explique pourquoi finalement il ne faut plus les utiliser : à lire absolument pour se mettre à jour.

En ce moment, nul besoin de rappeler que les infections ne sont pas le passé mais aussi le présent. La tuberculose oculaire est une infection parfois injustement oubliée, pathologie traître qui peut prendre différents visages. Il fallait tout le talent et le savoir d'**Hatem Zeghidi** pour nous dévoiler de manière aussi claire et facilement mémorisable toutes les formes cliniques à connaître et la bonne façon d'en poser le diagnostic : merveilleux article qui rend humble en rappelant aussi la limite de nos certitudes diagnostiques.

Parmi les nouveautés qui arrivent, il y a aussi les thérapies géniques. Les premières maladies soignées sont des maladies héréditaires. Il était donc temps de réviser les mutations génétiques responsables de maladies rétiniennes, au moins les plus fréquentes. Pour cela, nous avons fait appel à deux grandes spécialistes, **Béatrice Bocquet** et **Isabelle Meunier**, pour nous proposer un rappel compréhensible par tous. Si vous ne savez pas encore ou ne vous rappelez plus ce qu'est le NGS ou l'ACL, il est temps de lire cet article et, si vous les connaissez déjà, vous trouverez quand même dans cet excellent article des choses à apprendre : un vrai plaisir !

J'espère encore une fois que la lecture de ces textes vous permettra de vous évader un court moment de vos soucis actuels. J'espère surtout que la recherche et l'innovation sous toutes ses formes, mais aussi la solidarité de tous contre ce nouveau fléau, permettront de vaincre cette maladie au plus tôt. Bon courage et que l'on se retrouve tous réunis à la prochaine réunion du CFSR à la SFO !

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone
des Spécialistes de la Rétine

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

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

Rédacteur en chef
R. Tadayoni

Conseiller de la rédaction
T. Desmettre

Directeur de la publication
R. Niddam

Secrétariat de rédaction
M. Anglade, M. Meissel

Rédacteur graphiste
M. Perazzi

Maquette, PAO
D. Plaisance

Publicité
D. Chargy

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

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

Cahier 2 – Mars 2020 n° 270

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 28

Éditorial 3
R. Tadayoni

Les robots en ophtalmologie : quels apports potentiels ? 5
I. Chehaibou

Traitement des menaces de trous maculaires ou tractions de petites tailles 10
S. Gruchociak, C. Arndt

La fin de l'éplérénone pour le traitement des CRSC ? 14
É. Bousquet

Tuberculose oculaire : quand suspecter et comment diagnostiquer ? 18
H. Zeghidi

Les mutations génétiques les plus fréquentes responsables de maladies rétiniennes 22
B. Bocquet, I. Meunier

Avancées technologiques en chirurgie vitréo-rétinienne 28
N. Leveziel

Photo de couverture : Photographie couleur du fond d'œil montrant une hémorragie prémaculaire traitée par laser YAG. Cliché du Dr Ali Erginay, Hôpital Lariboisière, Service d'Ophtalmologie.

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

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

Un bulletin d'abonnement est en page 13

Les robots en ophtalmologie : quels apports potentiels ?

RÉSUMÉ : La chirurgie robotisée permet de surpasser les limites physiologiques de l'Homme, pour offrir un plus haut niveau de précision chirurgicale et ainsi permettre une amélioration de la sécurité et de l'efficacité des procédures thérapeutiques.
En ophtalmologie, trois types de systèmes robotisés ont été développés : les instruments chirurgicaux robotisés, les systèmes de comanipulation et les systèmes de téléopération. Les systèmes de téléopération permettent la réalisation de procédures partiellement ou totalement automatisées et représentent probablement la direction la plus prometteuse. Les premières procédures de chirurgies vitréorétiniennes robot-assistées ont récemment été réalisées avec succès chez l'Homme et l'arrivée de systèmes robotisés dans nos blocs opératoires semble imminente.

→ **I. CHEHAIBOU**
Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire Lariboisière, PARIS.

Les systèmes robotisés en chirurgie

La chirurgie robotisée s'est largement répandue ces dernières années dans diverses spécialités chirurgicales telles que la chirurgie urologique, digestive, orthopédique ou encore gynécologique. Elle permet un plus haut niveau de précision lors du déplacement des instruments, une plus grande manœuvrabilité et une meilleure visualisation par rapport aux procédures chirurgicales traditionnelles, permettant d'améliorer l'efficacité et la sécurité des procédures chirurgicales.

Le système robotisé le plus populaire est sans conteste le da Vinci, avec plus de 1,5 million de procédures réalisées à travers le monde ces 10 dernières années [1]. En chirurgie générale, les avantages du système robotisé da Vinci sur la chirurgie laparoscopique sont multiples : magnification et vision binoculaire, bras manipulateur offrant 7 degrés de liberté, suppression du tremblement et fatigue réduite pour le chirurgien [2].

En ophtalmologie, le développement et l'application de la chirurgie robotisée sont cependant longtemps restés marginaux. Cela peut s'expliquer par des conditions chirurgicales particulières, notamment la possibilité de chirurgie mini-invasive, tout en bénéficiant, du fait de la transparence optique des structures antérieures de l'œil, d'une visualisation directe en trois dimensions des structures intraoculaires à l'aide d'un microscope stéréoscopique et d'une bonne accessibilité aux structures aussi bien antérieures que postérieures de l'œil.

Les récents progrès technologiques, tels que l'intégration au microscope opératoire de systèmes d'imagerie par tomographie par cohérence optique (OCT), offrent la possibilité d'accroître encore la qualité de visualisation peropératoire et donc la précision chirurgicale. Cependant, le niveau de précision et de sécurité chirurgicale reste limité, d'une part par les capacités de l'Homme à intégrer simultanément les différentes données de visualisation disponibles et, d'autre part, par le tremblement physiologique de la main du chirurgien de l'ordre de 100 µm. L'intégration de systèmes chirurgicaux robotisés offre la promesse de surpasser ces limitations en exploitant pleinement les informations disponibles et en permettant un déplacement des instruments avec une précision de l'ordre 10 µm [3].

Différentes approches en ophtalmologie

Différentes approches de chirurgie robot-assistée ont été proposées pour l'ophtalmologie, que l'on peut classer en trois grandes catégories : les instruments chirurgicaux robotisés, les systèmes de comanipulation et les systèmes de télémanipulation [3]. Chacune de ces approches présente ses propres avantages et inconvénients (***tableau I***).

	Avantages	Limites
Instruments chirurgicaux robotisés	• Suppression du tremblement • Utilisation intuitive	• *Feedbacks* limités • Amplification de la force et du mouvement limitée • Instrument spécialisé
Comanipulation	• Suppression du tremblement • Amplification de la force • Maintien d'une position stable • Précision augmentée	• Spécifique d'une procédure • Sûreté de la procédure (sortie d'urgence)
Téléopération	• Suppression du tremblement • Amplification de la force et du mouvement • Précision augmentée • *Feedback* tactile • Automatisation des tâches	• Modification complète de l'approche chirurgicale • Coût de développement

Tableau I: Avantages et limites des différentes approches existantes.

1. Instruments chirurgicaux robotisés

Les instruments chirurgicaux robotisés sont des instruments tenus directement par le chirurgien et qui ont été modifiés afin d'améliorer la précision chirurgicale, par notamment la réduction du tremblement physiologique de la main du chirurgien. Un exemple de ce type d'instruments est le MICRON, un micromanipulateur actif développé en 2012 au sein de l'université de Pittsburgh (***fig. 1***) [4]. Le système détecte en temps réel le déplacement de l'extrémité du micromanipulateur et corrige sa trajectoire afin de supprimer les mouvements non voulus et d'obtenir une trajectoire de déplacement régulière et harmonieuse. D'autres systèmes ont intégré un OCT à différents instruments intraoculaires afin d'améliorer la visualisation peropératoire et/ou de guider le déplacement de l'instrument [6].

Cette approche présente l'avantage d'être intuitive pour le chirurgien qui réalisera la procédure de façon similaire à une procédure traditionnelle, ce qui facilite son acceptation et application clinique. Cependant, la possibilité de *feedbacks* sensoriels et notamment tactiles est limitée, une amplification de la force et/ou du mouvement non réalisable et chaque système est spécifique d'un instrument.

Fig. 1: Le MICRON, un micromanipulateur stabilisé activement. Université Carnegie Mellon, Pittsburgh, États-Unis (source: [5]).

2. Systèmes de comanipulation

La seconde approche est la comanipulation, où le robot et le chirurgien contrôlent ensemble l'instrument chirurgical. Un exemple est le Steady-Hand Eye Robot (SHER), conçu en 1999 pour la réalisation de tâches microchirurgicales nécessitant le jugement humain et une précision accrue [7]. Ce système robotisé permet d'utiliser différents instruments chirurgicaux, y compris des instruments robotisés, et guide activement le chirurgien lors de l'accomplissement d'une tâche, afin d'appliquer une force de déplacement optimale. En Belgique, à l'université de Leuven, un autre comanipulateur a été conçu notamment pour la cannulation de veine rétinienne (***fig. 2***) [8]. Récemment, dans le cadre d'un essai clinique de phase I, ce système

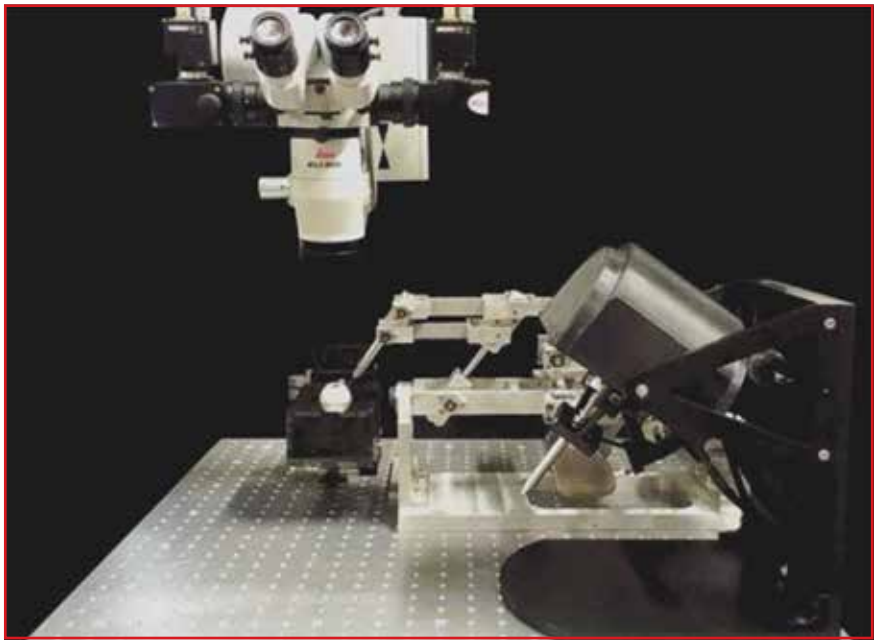


Fig. 2: Système de comanipulation pour la cannulation de veine rétinienne. Université de Leuven, Belgique (source: [9]).

a été utilisé avec succès pour l'injection intraveineuse prolongée d'ocriplasmine chez des patients présentant une occlusion de la veine centrale de la rétine [10].

La comanipulation permet de supprimer le tremblement, de réaliser une mise à l'échelle de la force et/ou du mouvement appliqué par le chirurgien et de maintenir une position fixe pendant une durée prolongée. L'utilisation de ces systèmes permet la réalisation de tâches requérant un haut niveau de précisions non réalisables par l'Homme, comme la cannulation de veine, et offre ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques. Cependant, ces systèmes robotisés sont spécifiquement dédiés à l'accomplissement d'une procédure et pourraient poser des problèmes de sécurité en cas de mouvement inattendu du patient nécessitant une sortie d'urgence de l'instrument chirurgical.

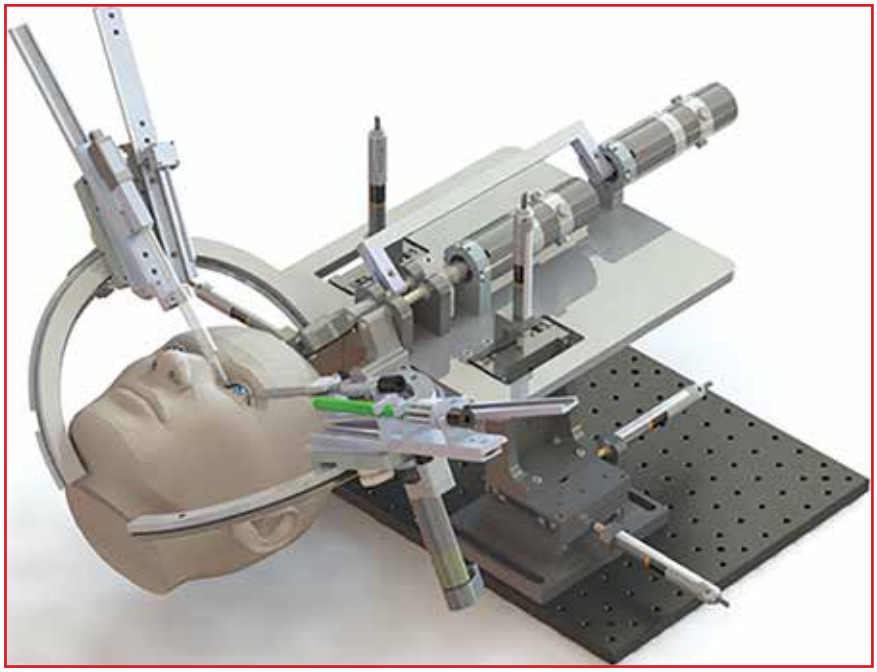


Fig. 3 : Système robotisé IRISS. Université de Californie à Los Angeles, États-Unis (source : [11]).

3. Systèmes de télémanipulation

Enfin, la troisième approche possible est la télémanipulation, qui consiste à contrôler un système robotisé à distance. Cette approche permet une suppression du tremblement, une mise à l'échelle de la force et du mouvement, de générer des *feedbacks* multi-sensoriels et offre également la possibilité d'automatisation des tâches.

En chirurgie de la cataracte, la plateforme *Intraocular Robotic Interventional Surgical System* (IRISS), développée à l'université de Californie à Los Angeles (UCLA) sous la direction du Pr Jean-Pierre Hubschman, est sans doute la plus prometteuse à ce jour (***fig. 3***). La plateforme IRISS à son niveau de développement actuel utilise un OCT pour détecter les différentes structures oculaires [12]. À partir des reconstructions frontales obtenues à l'aide de l'OCT, un algorithme dédié reconstruit ensuite un modèle anatomique du segment antérieur de l'œil permettant à deux bras robotisés de déplacer les instruments chirurgicaux dans un espace de travail délimité, avec un niveau de précision de l'ordre de 30 µm selon une trajectoire prédéfinie et modifiable en cours de procédure, pour réaliser une extraction automatisée de cristallin et la mise en place d'un implant de chambre postérieure. L'association future d'un laser femtoseconde, réalisant les premières étapes de la chirurgie (incision cornéenne, capsulorhexis, fragmentation du cristallin), au système IRISS pourrait permettre la réalisation totalement automatisée de chirurgie de la cataracte.

En chirurgie vitréorétinienne, le système chirurgical Preceyes, développé à l'initiative du Pr Marc De Smet au sein de l'université d'Eindhoven aux Pays-Bas, est le système le plus abouti en termes de développement. Il a été conçu afin d'assister le chirurgien pour la réalisation d'étapes spécifiques en cours de chirurgie (***fig. 4***). Le système chirurgical est intégré à la table opératoire et mime les mouvements que réalise le chirurgien, qui visualise le site opératoire à l'aide d'un microscope stéréoscopique traditionnel. Le système robotisé Preceyes a récemment été utilisé avec succès chez l'Homme pour l'initiation du pelage de membrane épirétinienne et de limitante interne, ainsi que pour la cannulation de veine rétinienne [13]. Il est également le premier système robotisé dédié à l'ophtalmologie ayant bénéficié du marquage CE (Communauté européenne), permettant sa commercialisation et marquant une première étape vers l'intégration de la chirurgie robotisée en ophtalmologie.

En Suisse, un système robotisé est en cours de développement par la société Ophthorobotics afin de réaliser des injections intravitréennes. Le système utilise des caméras afin d'identifier avec précision le site d'injection et de réaliser ces procédures de façon totalement automatisée [14].

La chirurgie robotisée : la prochaine révolution en chirurgie ophtalmologique ?

La chirurgie robotisée constitue une avancée technologique majeure qui accroît la sécurité et l'efficacité des

POINTS **FORTS**

- Les systèmes robotisés permettent d'accroître la sécurité chirurgicale et d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques par un plus haut niveau de précision, une plus grande manœuvrabilité des instruments et une meilleure intégration des données de visualisation peropératoire.
- Trois approches de chirurgie robotisée ont été développées en ophtalmologie. Les instruments chirurgicaux robotisés permettent d'améliorer les performances du chirurgien par notamment la réduction du tremblement physiologique. Les systèmes de comanipulation permettent une amplification de la force et du mouvement réalisés par le chirurgien. Les systèmes de téléopération permettent, en plus des avantages précédents, la réalisation de procédures partiellement ou totalement automatisées.
- Différents systèmes robotisés destinés à la chirurgie du segment antérieur et/ou postérieur de l'œil ont été validés sur modèles expérimentaux et animaux. Chez l'Homme, des tâches spécifiques ont récemment été réalisées avec assistance robotisée lors de procédures de chirurgies vitréorétiniennes.
- L'analyse et l'intégration de données sur le déroulement des procédures chirurgicales par méthodes de *deep learning* devraient permettre aux systèmes robotisés d'anticiper et de réagir en temps réel à un nombre presque infini de scénarios, permettant leur fonctionnement en autonomie.

Fig. 4 : Système chirurgical Preceyes. Université d'Eindhoven, Pays-Bas (source : Preceyes B.V.).

procédures chirurgicales, grâce notamment à un déplacement plus précis des instruments chirurgicaux et une meilleure intégration des données de visualisation peropératoire.

Les systèmes de télémanipulation offrent probablement le plus haut niveau de précision et d'efficacité chirurgicale. Ils permettent notamment une démultiplication du geste du chirurgien adapté à la localisation de l'instrument et la définition d'un espace de travail virtuel, permettant un déplacement à la fois efficace et sûr des instruments chirurgicaux. Les plateformes de téléopération accroissent également les capacités de perception du chirurgien à l'aide d'un système de réalité virtuelle augmentée et par la restitution d'informations telles que la distance entre les instruments chirurgicaux et les tissus oculaires sous la forme de stimulis multisensoriels (visuels, auditifs, tactiles), permettant de réduire la charge cognitive du chirurgien.

Récemment, des systèmes robotisés, dont notamment le système Preceyes, ont été utilisés avec succès chez l'Homme pour la réalisation d'étapes spécifiques en cours de procédures de chirurgie vitréorétinienne. Ces systèmes sont conçus pour s'intégrer aux tables opératoires actuelles et être déployés pour la réalisation de tâches requérant un haut niveau de précision. L'utilisation de tels systèmes s'accompagne inévitablement d'une augmentation de la durée et du coût de la procédure, limitant leur utilisation en routine quotidienne. Cependant, ces systèmes hybrides pourraient trouver leur application pour la réalisation de procédures habituellement non réalisables par l'Homme telles que la cannulation veineuse ou encore lors de procédures d'exceptions telles que la thérapie génique.

D'autres systèmes de téléopération comme la plateforme IRISS ont été conçus pour réaliser des procédures complètes en partielle voire totale autonomie. Une voie probable d'évolution à

long terme de la chirurgie robotisée est en effet de permettre à un chirurgien de superviser simultanément plusieurs robots capables de fonctionner en autonomie, limitant l'intervention humaine à des procédures inhabituelles ou à des tâches spécifiques. Pour parvenir à ce but, le système robotisé devra être capable d'évaluer et d'analyser en temps réel les rapports entre les instruments chirurgicaux et les différents tissus oculaires et de modifier en conséquence la trajectoire des instruments en appliquant le mouvement et la force appropriés. Cela pourra être rendu possible par le perfectionnement des systèmes de détection, tels que l'OCT peropératoire, et l'analyse du déroulement d'un nombre important de chirurgies par méthodes de *deep learning*.

Conclusion

Déjà largement répandue dans d'autres spécialités, la chirurgie robotisée constitue sans nul doute la prochaine évolution majeure en chirurgie ophtalmologique. Les systèmes de téléopération représentent probablement la voie de développement la plus prometteuse. Le niveau d'autonomisation de ces systèmes devrait progressivement s'accroître avec les progrès constants des systèmes de détection peropératoire et l'utilisation des méthodes de *deep learning*, qui permettront au système de réagir en temps réel aux modifications des rapports entre les instruments chirurgicaux et les différentes structures anatomiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Annual Report 2018, Intuitive Surgical, Inc. - AnnualReports.com
2. Ngu JCY, Tsang CBS, Koh DCS. The da Vinci Xi: a review of its capabilities, versatility, and potential role in robotic colorectal surgery. *Robot Surg Res Rev*, 2017;4:77-85.
3. De Smet MD, Naus GJL, Faridpooya K *et al.* Robotic-assisted surgery in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol*, 2018;29:248-253.
4. Maclachlan RA, Becker BC, Tabarés JC *et al.* Micron: an actively stabilized handheld tool for microsurgery. *IEEE Trans Robot*, 2012;28:195-212.
5. Yang S, MacLachlan RA, Riviere CN. Manipulator design and operation for a six-degree-of-freedom handheld tremor-canceling microsurgical instrument. *IEEE ASME Trans Mechatron*, 2015;20:761-772.
6. Yu H, Shen JH, Shah RJ *et al.* Evaluation of microsurgical tasks with OCT-guided and/or robot-assisted ophthalmic forceps. *Biomed Opt Express*, 2015;6:457-472.
7. Taylor R, Jensen P, Whitcomb L *et al.* A Steady-hand robotic system for microsurgical augmentation. *Int J Robot Res*, 1999;18:1201-1210.
8. Gijbels A, Wouters N, Stalmans P *et al.* Design and realisation of a novel robotic manipulator for retinal surgery. *IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems*, 2013:3598-3603.
9. Gijbels A, Poorten EBV, Stalmans P *et al.* Design of a teleoperated robotic system for retinal surgery. *IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA)*, 2014:2357-2363.
10. Gijbels A, Smits J, Schoevaerdts L *et al.* In-human robot-assisted retinal vein cannulation, a world first. *Ann Biomed Eng*, 2018;46:1676-1685.
11. Wilson JT, Gerber MJ, Prince SW *et al.* Intraocular robotic interventional surgical system (IRISS): Mechanical design, evaluation, and master-slave manipulation. *Int J Med Robot*, 2018;14.
12. Chen CW, Lee YH, Gerber MJ *et al.* Intraocular robotic interventional surgical system (IRISS): Semi-automated OCT-guided cataract removal. *Int J Med Robot*, 2018;14:e1949.
13. Edwards TL, Xue K, Meenink HCM *et al.* First-in-human study of the safety and viability of intraocular robotic surgery. *Nat Biomed Eng*, 2018;2:649-656.
14. Ophthorobotics AG. www.ophthorobotics.com.

I. CHEHAIBOU
Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire Lariboisière, PARIS.

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

Traitement des menaces de trous maculaires ou tractions de petites tailles

RÉSUMÉ : Selon la classification de l'*International Vitreomacular Traction Study Group*, une menace de trou maculaire (TM) correspond à une traction vitréomaculaire focale sur un œil controlatéral de TM (anciens stades IA et IB), avec un risque d'évolution vers un TM de 30 %. À ce stade, le patient est encore peu symptomatique et la décision thérapeutique doit être rapide.
La chirurgie est le traitement de référence mais d'autres alternatives moins invasives et ayant fait la preuve de leur efficacité existent, comme l'injection intravitréenne de gaz. C'est une technique peu invasive et qui présente peu de complications. En cas d'échec, la vitrectomie doit être rapidement proposée.

→ **S. GRUCHOCIAK, C. ARNDT**
Service d'Ophtalmologie, CHU de REIMS.

Les tractions vitréomaculaires (TVM) font partie des pathologies de l'interface vitréomaculaire selon la nouvelle classification de l'*International Vitreomacular Traction Study Group* (IVTS) établie en 2013 [1]. Elles regroupent le syndrome de traction vitréomaculaire (STVM) et la menace de trou maculaire (TM). La TVM correspond à la persistance de l'attache du vitré périfovéolaire sur un rayon de 3 mm associée à des modifications anatomiques de la rétine interne puis externe à l'OCT-SD. Elle peut être focale (< 1 500 µm), large (> 1 500 µm), isolée ou associée à une membrane épirétinienne (MER). Le STVM correspond à une TVM associée à une MER et à des anomalies rétiniennes évoquant une traction postéro-antérieure (***fig. 1***).

L'IVTS a défini une menace de TM comme une circonstance particulière de TVM. Il s'agit d'un patient ayant un TM de pleine épaisseur d'un côté, avec une TVM focale sur l'œil controlatéral. Le risque d'évolution vers un TM de pleine épaisseur est alors de 30 % (anciens stades IA et IB) [2, 3]. À ce stade, l'acuité visuelle est en général supérieure à 0,5.

Prise en charge des tractions vitréomaculaires

1. Observation

Lors de la découverte d'une TVM, on propose souvent une réévaluation clinique à 1 mois. En fonction des études, 11 à 40 % des TVM se résolvent spontanément, mais cette évolution et son moment de survenue ne sont pas prédictibles. La TVM peut conduire à des anomalies morphologiques de la rétine et être responsable de métamorphopsies ou d'une baisse d'acuité visuelle. Ces symptômes sont parfois réversibles, ils dépendent de l'importance de la TVM et de la durée de celle-ci.

2. Traitement chirurgical

La vitrectomie a été pendant longtemps le seul traitement disponible pour la prise en charge des TVM. Son taux de réussite est proche de 100 % mais cette chirurgie comporte des risques :

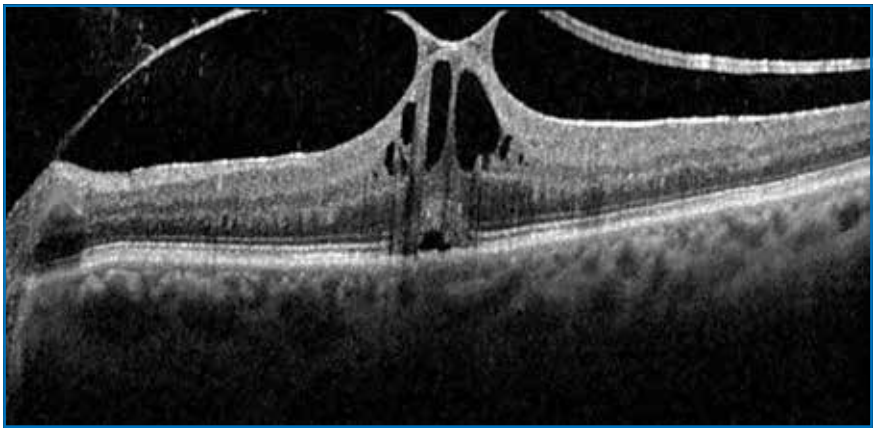


Fig. 1 : TVM avec œdème maculaire cystoïde et décollement séreux rétinien traduisant la traction postéro-antérieure (ancien STVM).

progression de la cataracte, endophtalmie, formation de MER, trou rétinien, décollement de rétine (DR) [4, 5]. Ce traitement est donc réservé pour les cas où la symptomatologie maculaire est avancée avec un retentissement visuel important ou en cas d'échec des autres traitements, surtout s'il existe un TM sur l'œil adelphe.

Sur le plan fonctionnel, les résultats sont variables et dépendent essentiellement de l'état préopératoire de la rétine et de la durée d'évolution de la traction.

3. Injection intravitréenne d'ocriplasmine

L'ocriplasmine est une protéase recombinante qui entraîne une lyse de la laminine et de la fibronectine au niveau de l'interface vitréomaculaire. Elle est autorisée depuis 2012 par la FDA (*Food and Drug Administration*) pour le traitement des TVM (MIVI-TRUST) [6]. Cette étude montre une levée des TVM de 26,5 % après injection intravitréenne (IVT) d'ocriplasmine contre 10,1 % dans le groupe placebo et 17,7 % des patients ont dû subir une vitrectomie pour persistance de la TVM. Plus récemment, l'étude OASIS [7] publiée en 2016 montre un taux de résolution des TVM de 41,7 % après IVT d'ocriplasmine.

Certains événements indésirables ont été décrits après IVT d'ocriplasmine : troubles visuels transitoires, dyschromatopsies, modifications de l'électrorétinogramme, perte d'acuité visuelle permanente, modifications de la couche des photorécepteurs, trous rétiniens ou décollements de rétine. Son efficacité limitée, son coût élevé et la présence d'effets indésirables non négligeables n'en font pas un traitement de choix pour les TVM.

4. Injection intravitréenne de gaz

Chan est le premier, en 1995, à avoir décrit l'injection intravitréenne de gaz pour le traitement des TVM [8]. Cette technique s'est développée ces dernières années, avec la parution d'études évaluant l'effet d'une IVT de gaz (C3F8, SF6, C2F6) et d'air [9] sur les TVM.

Discussion

La vitrectomie avec pelage de la limitante interne est le traitement de référence pour la prise en charge des TVM. Devant des TVM focales avec menace de TM, la décision thérapeutique doit être rapide afin d'éviter l'évolution vers un TM (***fig. 2***).

D'autres alternatives moins invasives que la chirurgie existent, comme l'IVT de gaz. Les études ont mis en évidence des facteurs prédictifs de levée de la TVM après IVT de gaz, nous aidant ainsi dans notre décision thérapeutique : une épaisseur maculaire maximale inférieure à 400 µm [10] ou inférieure à 500 µm [11], une attache vitréomaculaire inférieure à un disque papillaire [12], inférieure à 1 500 µm [13] ou inférieure à 750 µm [11], une réflectivité de l'interface vitréomaculaire normale ou élevée et une absence de MER [12, 13]. Le sexe féminin, l'absence de diabète ou le statut phaque sont d'autres facteurs associés à une plus grande résolution des TVM après IVT de gaz [13].

Plus récemment, une étude réalisée sur 24 yeux a comparé l'efficacité d'une IVT de C3F8 avec une IVT d'air sur la levée de la TVM (***fig. 3***). Le gaz apparaît significativement supérieur à l'air (p = 0,045) [10],

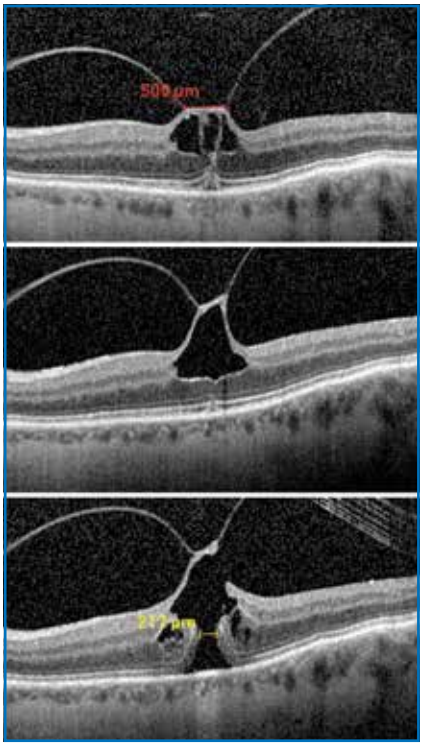


Fig. 2 : Évolution sur quelques mois d'une TVM focale vers un TM en l'absence de traitement chez une patiente présentant un TM sur l'œil controlatéral.

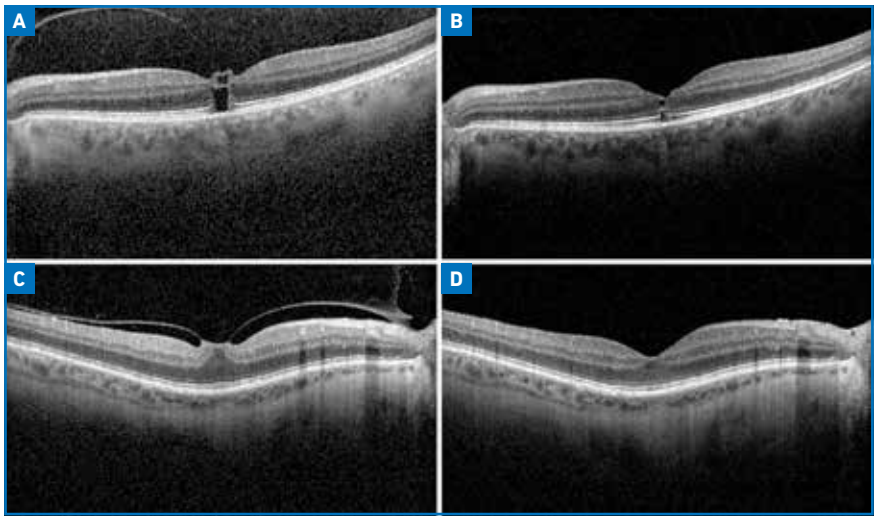


Fig. 3A : TVM focale associée à un petit TM avant IVT de C3F8. **B :** levée de la TVM et fermeture du TM après IVT de C3F8. **C :** TVM focale avant IVT de C3F8. **D :** levée de la TVM après IVT de C3F8.

POINTS **FORTS**

- La menace de TM correspond à une TVM focale sur un œil controlatéral de TM.
- En cas de menace de TM, le risque d'évolution vers un TM est de 30 %.
- L'IVT de gaz est une bonne alternative à la vitrectomie sur des TVM focales sans MER associée.
- En cas d'échec, la vitrectomie doit être programmée rapidement.

avec un taux de levée des TVM de 63 % après IVT de C3F8. Dans cette étude, une injection d'air s'est compliquée de TM (***fig. 4***).

Le taux de résolution des TVM 1 mois après IVT de C3F8 varie en fonction des études de 40 à 96 % [8, 10, 12]. Dans une méta-analyse publiée en 2017 [14], le taux de levée des TVM sur 91 yeux 1 mois après IVT de C3F8 ou de SF6 était de 44 %.

Une autre méta-analyse publiée en 2016 [15] étudiait la levée de la TVM sur 1 042 yeux (253 patients contrôles, 726 ocriplasmine, 63 C3F8). La résolution des TVM était de 84 % après IVT de C3F8 et de 26 % après IVT d'ocriplasmine. Cette étude montre également un faible taux de complications : aucun cas de trou rétinien ou de DR après IVT de C3F8 contrairement à l'ocriplasmine (2,9 % de trou rétinien et 0,7 % de DR), suivie par la vitrectomie (2,1 % de trou rétinien et 0,7 % de DR). Le taux de TM après traitement était de 4,1 % pour le gaz, 3,8 % pour l'ocriplasmine et 2,9 % pour la vitrectomie.

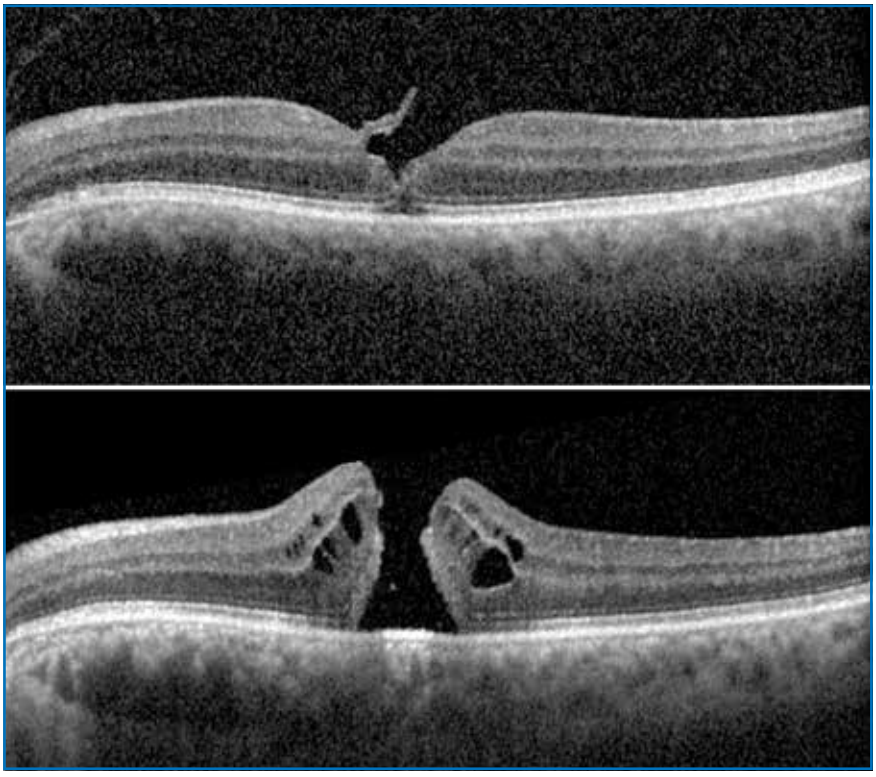


Fig. 4 : Formation d'un trou maculaire après IVT d'air sur une TVM.

Conclusion

Devant une menace de TM, la décision thérapeutique doit être rapide car le risque d'évolution vers un TM est de 30 % [2, 3]. L'IVT de gaz est une bonne alternative à la chirurgie dans un premier temps face à des TVM focales sans MER associée. C'est un geste peu invasif présentant peu de complications. En cas d'échec, il faudra rapidement programmer une vitrectomie.

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. Takahashi A, Yoshida A, Nagaoka T *et al.* Macular hole formation in fellow eyes with a perifoveal posterior vitreous detachment of patients with a unilateral macular hole. *Am J Ophthalmol*, 2011;151:981-989.e4.
3. Kumagai K, Hangai M, Larson E *et al.* Vitreoretinal interface and foveal deformation in asymptomatic fellow eyes of patients with unilateral macular holes. *Ophthalmology*, 2011;118:1638-1644.
4. Petropoulos IK, Stangos AA, Brozou CG *et al.* [Vitrectomy for vitreo-macular traction syndrome]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2003;220:122-126.
5. Sayegh RG, Georgopoulos M, Geitzenauer W *et al.* High-resolution optical coherence tomography after surgery for vitreomacular traction: a 2-year follow-up. *Ophthalmology*, 2010;117:2010-2017.e1-2.

6. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A *et al.* Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*, 2012;367:606-615.
7. Dugel PU, Tolentino M, Feiner L *et al.* Results of the 2-year ocriplasmin for treatment for symptomatic vitreomacular adhesion including macular hole (OASIS) randomized trial. *Ophthalmology*, 2016;123:2232-2247.
8. Chan CK, Wessels IF, Friedrichsen EJ. Treatment of idiopathic macular holes by induced posterior vitreous detachment. *Ophthalmology*, 1995;102:757-767.
9. Primavera V, Agea L, Cicinelli MV *et al.* Intravitreal injection of air for the treatment of vitreomacular traction. *Retin Cases Brief Rep*, 2017 [Epub ahead of print].
10. Gruchociak S, Djerada Z, Afriat M *et al.* Comparing intravitreal air and gas for the treatment of vitreomacular traction. *Retina*, 2019 [Epub ahead of print].
11. Rodrigues IA, Stangos AN, McHugh DA *et al.* Intravitreal injection of expansile perfluoropropane (c(3)f(8)) for the treatment of vitreomacular traction. *Am J Ophthalmol*, 2013;155:270-276.e2.
12. Chan C, Mein C, Crosson J. Pneumatic vitreolysis for management of symptomatic focal vitreomacular traction. *J Ophthalmic Vis Res*, 2017;12:419-423.
13. Haller JA, Stalmans P, Benz MS *et al.* Efficacy of intravitreal ocriplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: subgroup analyses from two randomized trials. *Ophthalmology*, 2015;122:117-122.
14. Neffendorf JE, Simpson ARH, Steel DHW *et al.* Intravitreal gas for symptomatic vitreomacular adhesion: a synthesis of the literature. *Acta Ophthalmol*, 2017;96:685-691.
15. Yu G, Duguay J, Marra KV *et al.* Efficacy and safety of treatment options for vitreomacular traction: a case series and meta-analysis. *Retina*, 2016;36:1260-1270.

S. GRUCHOCIAK, C. ARNDT
Service d'Ophtalmologie, CHU de REIMS.

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

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

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

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

Bulletin d'abonnement

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

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

Signature :

La fin de l'éplérénone pour le traitement des CRSC ?

RÉSUMÉ : L'hypothèse de l'implication du récepteur minéralocorticoïde dans la physiopathologie de la choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) a été émise suite à des travaux expérimentaux chez l'animal. Les traitements par éplérénone ou spironolactone, qui bloquent ce récepteur, ont été utilisés chez les patients atteints de CRSC. À ce jour, près d'une cinquantaine de travaux tentant d'évaluer l'efficacité de ces traitements ont été publiés. Toutefois, la majorité des études sont rétrospectives et réalisées sur de faibles effectifs.
L'étude VICI est la première étude randomisée, contrôlée, multicentrique, de grande taille. L'éplérénone a été comparée au placebo dans le traitement des CRSC non résolutives à 4 mois. Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes à 1 an, à la fois en termes d'acuité visuelle et au niveau anatomique. Cette grande étude remet en question l'efficacité de l'éplérénone qui ne doit plus être utilisée pour le traitement de la CRSC.

→ **É. BOUSQUET**
OphtalmoPôle, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, PARIS.

La choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) est une pathologie rétinienne complexe qui revêt de nombreuses formes cliniques avec des pronostics variables. Si la forme aiguë de la maladie se caractérise par une résorption spontanée du décollement séreux rétinien (DSR) avec un bon pronostic visuel, la forme chronique avec épithéliopathie diffuse peut constituer un véritable challenge thérapeutique et entraîner une baisse irréversible de la vision.

Rôle du récepteur minéralocorticoïde dans la physiopathologie de la CRSC

L'hypothèse de l'implication du récepteur minéralocorticoïde (RM) a été émise suite à des travaux expérimentaux réalisés dans le laboratoire du Pr Behar-Cohen, avec notamment l'observation d'un phénotype choroïdien de pachychoroïde chez l'animal lorsque le RM était activé [1]. Quelques années plus tard, une étude génétique a mis en évidence un polymorphisme au niveau du gène codant pour le RM chez les patients atteints de CRSC [2].

Compte tenu de la liaison des corticoïdes à la fois au RM et au GR (récepteur au glucocorticoïde), le polymorphisme du RM pourrait expliquer la susceptibilité de certains patients qui développent une CRSC dans les suites d'un traitement par corticoïdes.

Quelle efficacité de l'aldactone et de l'éplérénone dans le traitement des CRSC avant l'étude VICI ?

Dans les nombreuses études rétrospectives, l'efficacité des traitements par spironolactone ou éplérénone, antagonistes du RM, était variable avec une résolution du décollement séreux rétinien rapportée entre 20 et 67 % des cas [3]. Toutefois, cette "efficacité" pouvait en réalité être le reflet de l'évolution naturelle de la maladie ou correspondre à un effet placebo.

Seules les études prospectives randomisées contrôlées *versus* placebo peuvent évaluer de façon formelle l'efficacité d'un traitement. Avant la publication de l'étude VICI, 4 études prospectives avaient été réalisées mais le nombre de patients inclus était faible (≤ 30 patients) et la durée du suivi courte (maximum 3 mois). Pour autant, 3 de ces études mettaient en évidence une efficacité de l'éplérénone ou spironolactone par rapport au placebo [4-6]. En revanche, l'étude de Schwartz R *et al.* ne mettait pas en évidence d'efficacité du traitement [7].

Étude VICI

Récemment, une grande étude randomisée contrôlée (étude VICI) a été menée au Royaume-Uni et a comparé l'éplérénone au placebo chez 114 patients atteints de CRSC chronique. Les résultats ont été présentés aux congrès d'EURETINA puis de l'AAO (*American Academy*

of Ophthalmology) et publiés dans le prestigieux journal *The Lancet* [8].

1. Design

L'étude VICI est une étude prospective, randomisée, contrôlée, multicentrique, réalisée en Angleterre.

>>> Intervention

Les patients inclus ont été traités soit par éplérénone, soit par placebo pendant la durée du DSR jusqu'à 12 mois. Le traitement était arrêté en cas de résorption du DSR et réintroduit en cas de récidive. Les patients ont été examinés à 1 semaine, 1 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à 1 an. Un traitement par photothérapie dynamique (PDT) ou laser était autorisé en cas de persistance du DSR après décision de l'investigateur du centre.

>>> Critères d'inclusion/exclusion

Les patients avec un DSR de plus de 4 mois étaient inclus. Les pathologies rétiniennes concomitantes et notamment la présence de néovaisseaux choroïdiens associés constituaient un critère d'exclusion, sachant que l'OCT-angio n'était pas systématiquement réalisé avant l'inclusion.

>>> Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'acuité visuelle à 1 an. Les critères anatomiques en OCT et les effets secondaires constituaient les critères de jugement secondaires.

2. Résultats

114 patients ont été inclus et randomisés avec une bonne observance au traitement et une bonne adhérence au protocole de l'étude. Aucune différence d'acuité visuelle statistiquement significative n'a été détectée entre les 2 groupes à 1 an (critère de jugement principal, ***fig. 1***).

Parallèlement, aucune différence n'a été observée en faveur de l'éplérénone au niveau des différents critères anatomiques analysés – l'épaisseur maculaire centrale, l'épaisseur choroïdienne, le pourcentage de résolution du DSR (***tableau I***) –, ni sur le taux de récidive.

Concernant la tolérance au traitement, une hyperkaliémie a été détectée chez 8 patients de chaque groupe, constituant un résultat intrigant de l'étude. Trois effets secondaires graves ont été rapportés chez 3 patients du groupe placebo sans lien avec l'étude.

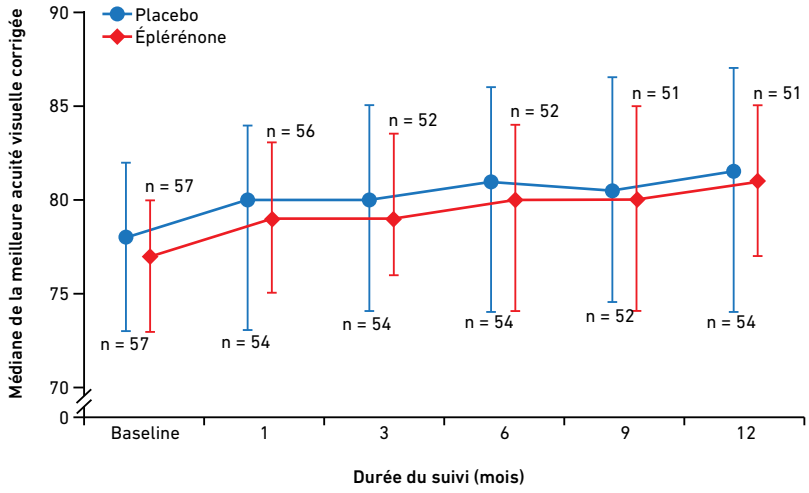


Fig. 1 : Acuité visuelle des patients du groupe éplérénone en **rouge** et placebo en **bleu** aux différents temps du suivi (d'après l'étude VICI [8]).

Visite	Décollement séreux rétinien	Placebo (n = 57)	Éplérénone (n = 57)
4 semaines	Résolution complète Résolution partielle Pas de résolution	2/54 (4 %) 4/54 (7 %) 48/54 (89 %)	4/56 (7 %) 8/56 (14 %) 44/56 (79 %)
3 mois	Résolution complète Résolution partielle Pas de résolution	6/54 (11 %) 12/54 (22 %) 36/54 (67 %)	5/52 (10 %) 15/52 (29 %) 32/52 (62 %)
6 mois	Résolution complète Résolution partielle Pas de résolution	11/54 (20 %) 10/54 (19 %) 33/54 (61 %)	8/52 (15 %) 16/52 (31 %) 28/52 (54 %)
9 mois	Résolution complète Résolution partielle Pas de résolution	13/52 (25 %) 10/52 (19 %) 29/52 (56 %)	9/51 (18 %) 14/51 (27 %) 28/51 (55 %)
12 mois	Résolution complète Résolution partielle Pas de résolution	16/54 (30 %) 13/54 (24 %) 25/54 (46 %)	8/51 (16 %) 14/51 (27 %) 29/51 (57 %)

Tableau I : Nombre et pourcentage des patients en fonction de l'évolution du décollement séreux rétinien. La résolution partielle était définie par une diminution de plus de 25 % de l'épaisseur maculaire centrale (d'après l'étude VICI [8]).

POINTS **FORTS**

- L'étude VICI est une étude randomisée, contrôlée, multicentrique, de grande taille, qui a comparé l'éplérénone au placebo dans le traitement de la CRSC sans résolution spontanée à 4 mois.
- Aucune différence d'acuité visuelle n'a été mise en évidence entre le groupe éplérénone et le groupe placebo à 1 an.
- L'éplérénone ne doit plus être utilisée dans le traitement de la CRSC.

Les limites de l'étude VICI

Le design de l'étude et la bonne adhérence au protocole apportent un haut niveau de preuve scientifique à l'étude. Toutefois, il existe certaines limites qui ont été rapportées par le Dr Srinivas Sadda dans un éditorial publié dans la revue *Eye* [9].

La principale limite de l'étude est l'absence de détection des néovaisseaux choroïdiens par OCT-angio avant l'inclusion. En effet, la présence des néovaisseaux constituait un critère d'exclusion de l'étude. Pour autant, les modalités d'imagerie permettant d'exclure ces patients ne sont pas précisées. Compte tenu de la fréquence des néovaisseaux détectés dans 1/3 des cas de CRSC chroniques [10] et de la meilleure sensibilité de l'angio-OCT par rapport à l'imagerie multimodale pour les détecter, il est possible que certains patients inclus aient des néovaisseaux associés à la CRSC, expliquant en partie l'inefficacité de l'éplérénone.

De plus, l'acuité visuelle des patients à l'inclusion était haute, en moyenne de 78 lettres dans le groupe placebo et 77 lettres dans le groupe éplérénone, ce qui correspond à une acuité visuelle entre 7 et 8/10. Une augmentation de 5 lettres (critère de jugement) est plus difficile à atteindre chez les patients avec une haute acuité visuelle à cause de l'effet seuil. Cependant, les données anatomiques confirment l'absence d'efficacité de l'éplérénone.

Enfin, un autre point faible de l'étude est l'utilisation de la PDT/laser en *rescue therapy*. 6 patients du groupe placebo (11 %) et seulement 1 patient du groupe éplérénone ont bénéficié de traitement par PDT ou laser micropulsé, ce qui peut modifier l'acuité visuelle finale. Pour corriger ce biais, les auteurs ont réalisé un analyse statistique *post hoc* en prenant en compte le facteur PDT/laser et n'ont pas mis en évidence de différence d'acuité visuelle à 1 an dans les 2 groupes.

Est-ce la fin de l'éplérénone pour traiter les patients atteints de CRSC ?

Cette étude démontre que l'éplérénone n'a pas d'efficacité dans le traitement de la CRSC mais ne remet pas forcément en question l'hypothèse de l'implication du récepteur minéralocorticoïde dans la physiopathologie de la maladie. En effet, des études menées chez l'animal avaient déjà mis en évidence une mauvaise pénétration du médicament dans l'œil [11]. Par ailleurs, l'éplérénone a une affinité inférieure à celle de la spironolactone pour antagoniser le RM. On peut supposer que l'utilisation de spironolactone est plus efficace que l'éplérénone mais les effets secondaires endocriniens limitent son utilisation. Ainsi, une formulation locale d'antagoniste du récepteur minéralocorticoïde constitue une piste thérapeutique intéressante mais des études sont évidemment nécessaires pour le démontrer.

Conclusion

Malgré certaines limites, l'étude VICI est la première étude qui, avec un haut niveau de preuve scientifique, démontre de façon formelle que l'éplérénone n'est pas supérieure au placebo dans le traitement de la CRSC. Le traitement ne doit plus être utilisé dans cette indication.

BIBLIOGRAPHIE

1. Zhao M, Célérier I, Bousquet E *et al.* Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest*, 2012;122:2672-2679.
2. van Dijk EHC, Schellevis RL, van Bergen MGJM *et al.* Association of a haplotype in the NR3C2 gene, encoding the mineralocorticoid receptor, with chronic central serous chorioretinopathy. *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:446-451.
3. Bousquet E, Zhao M, Daruich A *et al.* Mineralocorticoid antagonists in the treatment of central serous chorioetinopathy: Review of the pre-clinical and clinical evidence. *Exp Eye Res*, 2019;187:107754.
4. Bousquet E, Beydoun T, Rothschild PR *et al.* Spironolactone for nonresolving central serous chorioretinopathy: a randomized controlled crossover study. *Retina*, 2015;35:2505-2515.
5. Sun X, Shuai Y, Fang W *et al.* Spironolactone versus observation in the treatment of acute central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*, 2018;102:1060-1065.
6. Rahimy E, Pitcher JD, Hsu J *et al.* A randomized double-blind placebo-control pilot study of eplerenone for the treatment of central serous chorioretinopathy (ecselsior). *Retina*, 2018;38:962-969.

7. Schwartz R, Habot-Wilner Z, Martinez MR *et al.* Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy-a randomized controlled prospective study. *Acta Ophthalmol*, 2017;95:e610-e618.
8. Lotery A, Sivaprasad S, O'Connell A *et al.* Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy in patients with active, previously untreated disease for more than 4 months (VICI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2020;395:294-303.
9. Sadda SR. Lack of efficacy of eplerenone for treatment of active central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)*, 2020. [Epub ahead of print].
10. Bousquet E, Bonnin S, Mrejen S *et al.* Optical coherence tomography angiography of flat irregular pigment epithelium detachment in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2018;38:629-638.
11. Zhao M, Rodríguez-Villagra E, Kowalczuk L *et al.* Tolerance of high and low amounts of PLGA microspheres loaded with mineralocorticoid receptor antagonist in retinal target site. *J Control Release*, 2017;266:187-197.

É. BOUSQUET
OphtalmoPôle, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, PARIS.

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

Tuberculose oculaire : quand suspecter et comment diagnostiquer ?

RÉSUMÉ : La tuberculose oculaire peut être secondaire à une infection active ou le plus souvent à une réaction immunologique sans présence de l'agent infectieux au sein des structures oculaires. L'atteinte oculaire peut être unilatérale ou bilatérale asymétrique. L'uvéite antérieure est classiquement granulomateuse, synéchiante, récidivante. L'atteinte du segment postérieur peut être plus grave et plus sévère. Certaines présentations cliniques sont très évocatrices de tuberculose comme les tubercules de Bouchut, la vasculite occlusive ou encore la choroïdite serpigineuse.
Le diagnostic de tuberculose oculaire reste difficile à établir et repose le plus souvent sur l'association de manifestations cliniques avec une intradermoréaction (IDR) à la tuberculine et/ou un test au Quantiféron positifs.

➞ **H. ZEGHIDI**
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS, Ramsay Générale de Santé, Clinique les Martinets, RUEIL-MALMAISON.

La tuberculose est une maladie infectieuse bactérienne caractérisée par la présence histologique d'un granulome épithélioïde gigantocellulaire avec nécrose caséeuse. L'absence d'atteinte pulmonaire n'exclut pas le diagnostic de tuberculose oculaire.

Le diagnostic de tuberculose oculaire reste difficile à établir, en particulier en France du fait de la faible endémie. Ce diagnostic est dans la majorité des cas un diagnostic de présomption basé sur la présence d'uvéite, d'une intradermoréaction (IDR) à la tuberculine et/ou un test au Quantiféron positifs, associés parfois à des lésions pulmonaires suspectes (à la radiographie pulmonaire ou au scanner thoracique).

Épidémiologie

L'incidence de la tuberculose dans le monde est estimée à 10,4 millions de nouveaux cas par an dont 1 million d'enfants, soit 142 cas/100 000 habitants. 61 % des nouveaux cas sont déclarés en Asie (Inde, Pakistan, Chine, Indonésie) et 26 % en Afrique (Nigeria, Afrique du Sud). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a pour objectif de mettre un terme à l'épidémie de la tuberculose en 2030 [1].

L'incidence est de 7,7/100 000 habitants et de 5 000 nouveaux cas par an en France, dont 65 % sont des hommes. L'atteinte pulmonaire est retrouvée dans 70 % des cas [2].

Pathogénie

Après un premier contact avec le germe, 50 % de l'inoculum bactérien va pénétrer dans les poumons, mais n'entraînera une primo-infection pulmonaire que dans 10 % des cas. Dans les 90 % des cas restants, la tuberculose reste latente (***fig. 1***)

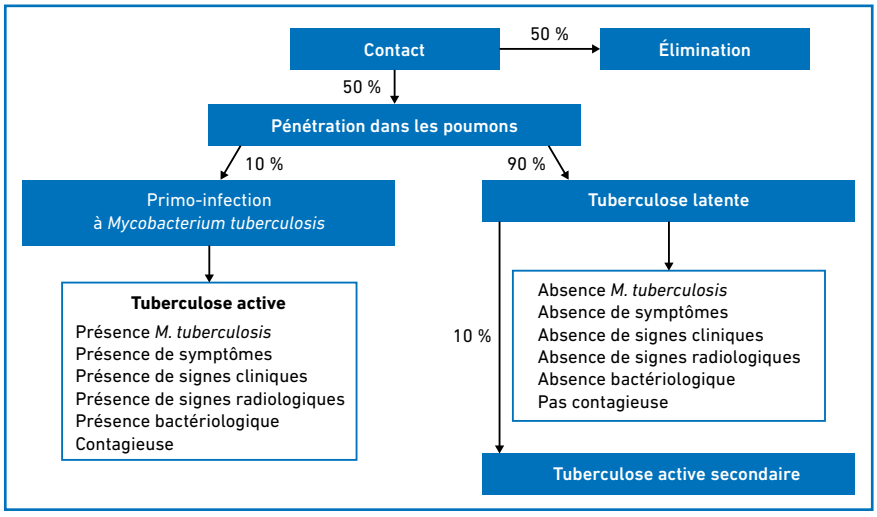


Fig. 1 : Pathogénie de la tuberculose.

et peut se réactiver secondairement dans 10 % des cas.

La pathogénie de la tuberculose oculaire est mixte, associant un mécanisme infectieux à un mécanisme d'hypersensibilité de type IV. Le *Mycobacterium tuberculosis* constitue la source d'antigènes responsables de l'inflammation oculaire, soit par sa présence dans l'œil en faible quantité (insuffisante pour provoquer une infection oculaire), soit par une localisation extra-oculaire. L'uvéite est donc secondaire à un mécanisme immuno-antigénique d'hypersensibilité de type IV. Les signes cliniques présents dans l'uvéite sont non spécifiques à type d'uvéite antérieure, vascularite diffuse et souvent bilatérale, ou encore œdème maculaire cystoïde. Tous ces signes surviennent en l'absence de foyer infectieux.

Quand penser à l'étiologie tuberculeuse ?

1. Devant tout type d'uvéite

L'uvéite tuberculeuse peut prendre toutes les formes, elle peut être uni- ou bilatérale, aiguë récidivante ou chronique, granulomateuse ou non granulomateuse.

L'uvéite antérieure est rarement isolée (10-15 %). Elle est classiquement granulomateuse (***fig. 2***), synéchiante, avec des synéchies postérieures à base large (très évocatrices), des précipités rétro-cornéens en graisse de mouton et des nodules iriens de Busacca ou de Koeppe. L'uvéite intermédiaire peut se voir dans 10 à 15 % des cas, et l'uvéite postérieure ou panuvéite constitue la forme anatomo-clinique la plus fréquente et peut se voir dans 70 à 80 % des cas [2, 3].

2. Devant certaines présentations cliniques évocatrices (mais non spécifiques)

>>> Tubercules choroïdiens (Bouchut)

Leur présence est un indicateur d'une dissémination hématogène. Ils sont fréquemment retrouvés lors d'une tuberculose systémique (jusqu'à 80 %), leur nombre est variable entre 1 à 50 granulomes, ils sont disséminés, proches du pôle postérieur, de couleur jaunâtre, faisant une taille de 1/8 à plusieurs diamètres papillaires (***fig. 3***). Sur le plan histologique, ce sont des granulomes épithélioïdes gigantocellulaires avec nécrose caséeuse centrale [2]. Ils se manifestent typiquement à l'angiographie à la fluorescéine par une hypofluorescence précoce suivie d'une hyperfluorescence tardive [4] (***fig. 4***).

>>> Tuberculome choroïdien

C'est une lésion jaunâtre unique, de grande taille (faisant jusqu'à 7 mm de diamètre), située le plus souvent au pôle postérieur. Elle est rare mais très évocatrice de la tuberculose [3].

>>> Choroïdite pseudo-serpigineuse

Il s'agit d'une choroïdite chronique, récurrente, d'évolution rampante, avec apparition initiale de lésions multifocales qui, en confluant, donnent l'aspect de lésions serpigineuses. L'atteinte peut être centrale et périphérique avec coexistence de lésions cicatricielles et de lésions actives. Il est important de connaître cette forme et de la différencier de l'aspect de choroïdite serpigineuse idiopathique [5] (***tableau I***).

>>> Vasculite rétinienne

À type de périphlébite, capillarite, rarement artérite. La vasculite peut être isolée ou associée à une choriorétinite.

Fig. 2 : Précipités rétro-cornéens granulomateux.

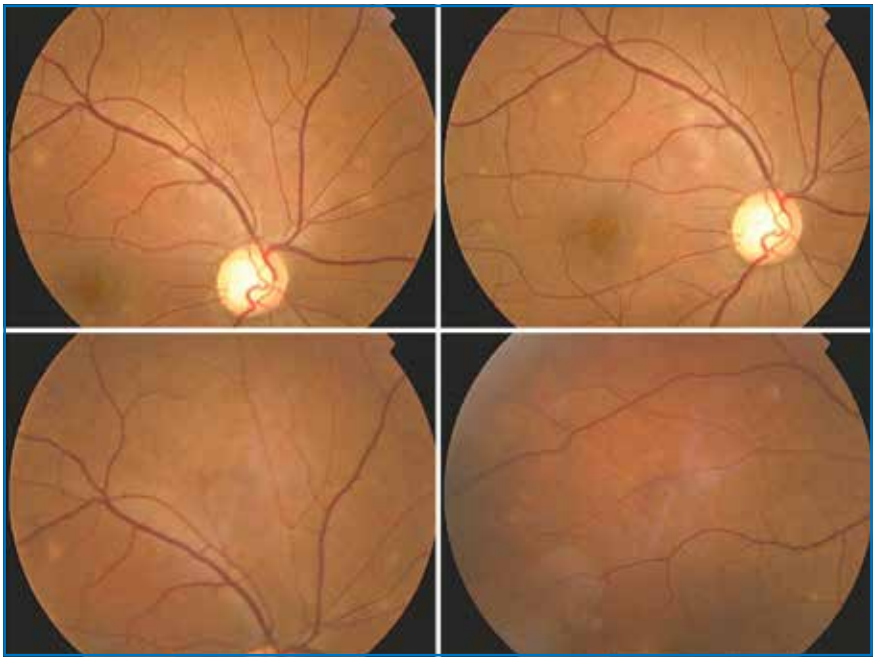


Fig. 3 : Photographie du fond d'œil : tubercules de Bouchut.

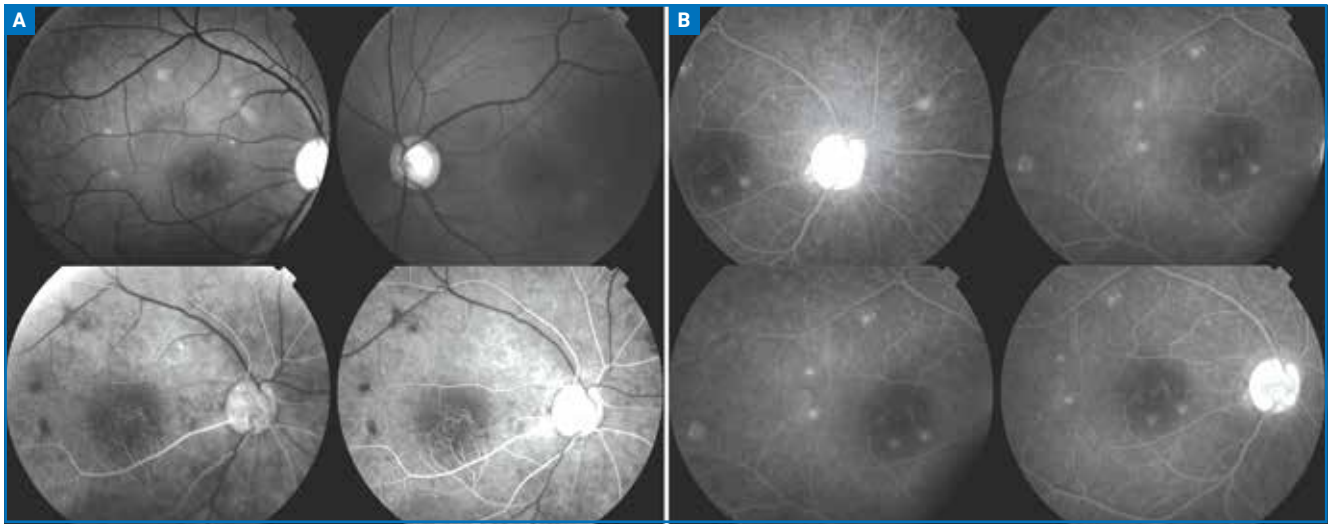


Fig. 4 : Angiographie rétinienne à la fluorescéine de tubercules de Bouchut.

Choroïdite serpigineuse classique	Choroïdite pseudo-serpigineuse tuberculeuse
• Régions non endémiques • Atteinte bilatérale • Hyalite minime • Lésion étendue unique, s'étendant à partir de la papille, épargnant la périphérie • Cicatrices atrophiques	• Régions endémiques • Atteinte uni- ou bilatérale • Hyalite significative • Lésions multifocales au pôle postérieur et en périphérie • Cicatrices atropho-pigmentaires

Tableau I : Caractéristiques de la choroïdite serpigineuse idiopathique ou secondaire à la tuberculose.

	Tuberculose latente	Tuberculose active
Contage	Oui	Oui
IDR	Positive : non spécifique Négative : possible si immunodépression	Positive : non spécifique Négative : possible si immunodépression
Imagerie thorax	Signes d'infection ancienne	Signes d'infection récente
Bactériologie	Négative	Positive
Anatomopathologie	Négative	Granulome gigantocellulaire avec nécrose caséeuse
PCR (humeur aqueuse)	Négative	?

Tableau II : Éléments de diagnostic positif entre la forme latente et active de la tuberculose.

>>> Maladie de Eales

Elle se manifeste par une vasculite occlusive, associée à une néovascularisation rétinienne et des hémorragies intravitréennes récurrentes. Cette association maladie de Eales-tuberculose a été confirmée par la détection de l'ADN du *Mycobacterium tuberculosis* par PCR (*polymerase chain reaction*) dans le vitré chez des patients atteints de la maladie de Eales [6].

Comment établir le diagnostic ?

La confirmation du diagnostic de tuberculose reste difficile à établir sur le plan pratique entre la forme active (tuberculose maladie) et latente (***tableau II***). Certaines présentations cliniques peuvent être très évocatrices. Il faudra également rechercher une atteinte pulmonaire associée à la radio ou au scanner thoracique à type d'adénopathies médiastinales qui peuvent être calcifiées et des anomalies parenchymateuses, notamment au niveau des lobes supérieurs [7].

1. Présentations cliniques évocatrices

Il s'agit des présentations suivantes :
– panuvéite ou uvéite postérieure ;
– uvéite antérieure granulomateuse (avec synéchies à base large étendues) ;
– choroïdite serpigineuse ;
– vasculite rétinienne (tendance occlusive) associée à des lésions de choriorétinite ;
– corticodépendance, corticorésistance, aggravation sous corticoïdes seuls.

2. Diagnostic de certitude

Il repose sur la mise en évidence du bacille tuberculeux au sein des tissus ou fluides oculaires [8].

POINTS **FORTS**

- Le plus souvent, le diagnostic de tuberculose oculaire repose sur un faisceau d'arguments :
  – notion de contage tuberculeux ;
  – présentation clinique évocatrice ;
  – arguments d'imagerie thoracique (à la radio ou au scanner) : adénopathies médiastinales calcifiées ou non, anomalies parenchymateuses (lobes supérieurs) ;
  – élimination des diagnostics différentiels ;
  – résultats de l'IDR et du test Quantiféron.

>>> Examen anatomopathologique

Il peut être réalisé sur un œil énucléé, avec la présence du bacille tuberculeux au sein de l'épithélium pigmentaire qui va induire la formation d'un granulome épithélioïde gigantocellulaire avec nécrose caséeuse.

>>> Examen bactériologique

L'examen standard de référence du diagnostic de certitude est l'examen avec cultures sur milieu de Lowenstein-Jensen (3 à 8 semaines). Les bacilles sont acido-alcoolo-résistants, se colorant au Ziehl-Neelsen.

>>> PCR

La spécificité et la sensibilité de la PCR sont excellentes chez les populations avec un examen bactériologique direct positif. Par contre, la sensibilité reste décevante chez les populations avec examen bactériologique direct négatif. De plus, la PCR peut comporter des faux positifs et des faux négatifs, garde une faible valeur prédictive et reste peu utilisée en pratique courante.

3. Diagnostic de la tuberculose latente

>>> L'IDR à la tuberculine

Il n'y a pas de consensus sur l'interprétation d'une positivité de l'IDR chez les populations où la tuberculose est endémique [9]. L'IDR à la tuberculine présente des problèmes de sensibilité et de spécificité, du fait de la possibilité de faux négatifs (> 50 %) surtout chez les immunodéprimés, mais aussi de la présence de faux positifs particulièrement chez les patients vaccinés par le BCG (spécificité < 50 %). De plus, l'IDR ne différencie pas une tuberculose active d'une forme latente.

>>> Les tests de libération de l'interféron gamma (*interferon gamma release assays*, IGRA)

Il s'agit de tests sanguins reposant sur le dosage de la production d'interféron gamma par les lymphocytes du patient en présence d'antigènes de *Mycobacterium tuberculosis*. Il existe deux types de tests : le Quantiféron-TB Gold et le T-Spot TB. Le Quantiféron présente une meilleure spécificité que l'IDR parce qu'il n'est pas influencé par une vaccination préalable au BCG ou par la présence d'autres *Mycobacterium*. Par contre, il ne distingue pas les formes actives des formes latentes. Il reste plus sensible que l'IDR chez l'immunodéprimé et n'est pas affecté par les antécédents de traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs. Il présente un coût supérieur qui reste à la charge des patients car non remboursé par l'Assurance Maladie.

Conclusion

Le diagnostic de tuberculose oculaire reste le plus souvent un diagnostic de présomption, d'une part en raison de la plus grande fréquence des formes latentes et, d'autre part, en raison des difficultés d'apporter un élément de certitude.

BIBLIOGRAPHIE

1. MacNeil A, Glaziou P, Sismanidis C *et al.* Global epidemiology of tuberculosis and progress toward achieving global targets - 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019;68:263-266.
2. Trad S, Saadoun D, Errera MH *et al.* Ocular tuberculosis. *Rev Med Interne*, 2018;39:755-764.
3. Albert DM, Raven ML. Ocular tuberculosis. *Microbiol Spectr*, 2016;4:1-7.
4. Massy R, Herbort CP. Contribution of dual fluorescein and indocyanine green angiography to the appraisal of presumed tuberculous chorioretinitis in a non-endemic area. *J Ophthalmic Vis Res*, 2017;12:30-38.
5. Testi I, Agrawal R, Mahajan S *et al.* Tubercular uveitis: nuggets from Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019:1-9.
6. Agrawal R, Gunasekeran DV, Agarwal A *et al.* The Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1: a multinational description of the spectrum of choroidal involvement in 245 patients with tubercular uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018:1-11.
7. Petrushkin H, Sethi C, Potter J *et al.* Developing a pathway for the diagnosis and management of ocular tuberculosis. The pan-LOndon Ocular tuberculosis Pathway-LOOP. *Eye*, 2019 [Epub ahead of print].
8. Shirley K, Dowlut S, Silvestri J *et al.* Presumed ocular tuberculosis in the United Kingdom: a British Ophthalmological Surveillance Unit (BOSU) study. *Eye*, 2020 [Epub ahead of print].
9. Ang M, Chee SP. Controversies in ocular tuberculosis. *Br J Ophthalmol*, 2017;101:6-9.

H. ZEGHIDI
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS, Ramsay Générale de Santé, Clinique les Martinets, RUEIL-MALMAISON.

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

Les mutations génétiques les plus fréquentes responsables de maladies rétiniennes

RÉSUMÉ : Le diagnostic génétique est une étape clé dans la prise en charge du patient présentant une dystrophie héréditaire rétinienne. 250 gènes peuvent être responsables de formes cliniques périphériques ou centrales, qui vont se transmettre selon les trois modes mendéliens : lié à l'X, autosomique récessif ou autosomique dominant.
Le séquençage de nouvelle génération (NGS) permet un criblage de ces gènes sous forme de panels dédiés selon la pathologie. L'analyse des variants permet de les classer selon leur degré de pathogénicité, l'analyse familiale valide le type de transmission. De façon générale et toutes pathologies considérées, un résultat positif est rendu pour 50 à 90 % des patients et constitue un prérequis à tout conseil génétique et toute future thérapie.

➞ **B. BOCQUET, I. MEUNIER**
Centre national de référence Maladies rares, Affections sensorielles génétiques, CHU Gui de Chauliac, MONTPELLIER.

Les dystrophies héréditaires de la rétine regroupent des pathologies rares, d'une prévalence de 1/2 000 à 1/80 000, causées par la dégénérescence des bâtonnets, des cônes ou des deux types de photorécepteurs. La rétinite pigmentaire (RP) représente la plus fréquente de ces dégénérescences (30 % des patients d'un centre de référence maladies rares). Dans les formes syndromiques, le syndrome d'Usher associant une surdité est la rétinopathie syndromique la plus fréquente (10 % des patients). À ces formes d'atteinte périphérique, nous opposons les formes centrales incluant toutes les maculopathies qui sont des conditions très fréquentes de perte de vision centrale (15-20 % des patients). D'autres conditions stationnaires sont également rencontrées telles que la cécité nocturne stationnaire congénitale ainsi que l'achromatopsie.

Les photorécepteurs ne sont pas les seuls à pouvoir subir une dégénérescence, puisque l'épithélium pigmentaire rétinien peut lui aussi être touché [1].

Les modes de transmission

Plus de 250 gènes nucléaires sont décrits dans la base de données RetNet (sph.uth.edu/retnet/) comme responsables de formes cliniques rétiniennes isolées ou syndromiques. Certains gènes sont impliqués dans des formes cliniques chevauchantes (cas de *PRPH2* responsable de maculopathies ou de RP dominantes), quelques gènes peuvent être transmis à la fois selon le mode dominant ou récessif (par exemple gènes *RP1*, *NR2E3*). Plus rarement, les dystrophies rétiniennes isolées ou syndromiques sont causées par une mutation de l'ADN mitochondrial (transmission par la mère uniquement).

Les altérations géniques (ADN nucléaire) sont transmises selon trois modes mendéliens (***fig. 1***) :

>>> **Autosomique récessif** (ar), avec un risque de récurrence de la maladie de 25 % à chaque naissance pour un couple porteur, chaque parent (porteur sain) apporte une mutation, le malade a les deux copies mutées du gène. Une seule génération est habituellement touchée. Le risque pour les descendants est très faible en dehors de mariage consanguin ou d'une fréquence élevée de porteurs hétérozygotes dans la population (cas du gène *ABCA4*). La mutation altère la fonction de la protéine, rendant les porteurs hétérozygotes sains car une copie sauvage de leur protéine fonctionne correctement. Une consanguinité parentale présume la plupart du temps d'une telle hérédité pour laquelle il faudra trouver une variation pathogène homozygote (les deux copies mutées sont identiques).

>>> **Autosomique dominant** (ad), risque de récurrence de la maladie de 50 % à chaque naissance, une seule copie mutée du gène suffit pour être atteint. Le parent porteur de la mutation est également atteint (sauf cas de pénétrance

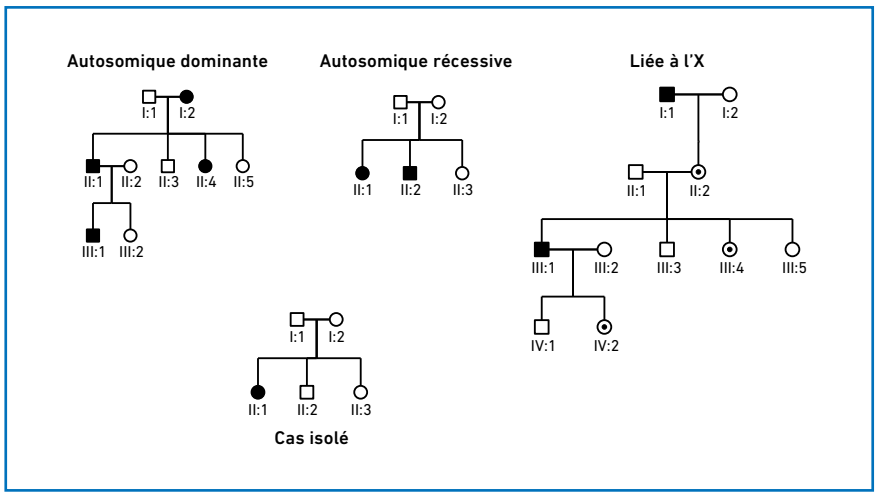


Fig. 1 : Les différents types de transmission mendélienne : autosomique récessif, autosomique dominant, lié à l'X. Un cas isolé ne présume pas d'une hérédité récessive. Les cercles représentent les femmes, les carrés représentent les hommes, les individus noircis sont atteints, un point central signifie un statut de conductrice.

incomplète retrouvée pour quelques gènes dominants : la mutation ne s'exprime pas chez tous les porteurs). Plusieurs générations sont touchées et une transmission père-fils permet de confirmer la transmission dominante en excluant une transmission liée à l'X. Ces mutations altèrent la fonction de la protéine de trois façons différentes : par manque de protéine (haploinsuffisance), par effet dominant négatif (la protéine mutée empêche la copie normale de fonctionner) ou en rendant la protéine constitutivement active.

>>> Lié à l'X, les femmes conductrices sont habituellement non atteintes, les garçons porteurs de la mutation sont atteints et transmettront obligatoirement leurs mutations à toutes leurs filles qui seront conductrices et jamais à leurs fils (transmission liée à l'X récessive). Plus rarement, la transmission liée à l'X est dominante : les femmes peuvent développer la pathologie, le plus souvent moins sévèrement et plus tardivement que chez les hommes (transmission liée à l'X dominante).

>>> Les cas isolés peuvent être des cas liés à l'X chez le garçon ou des cas récessifs ou des cas dominants avec variation de pénétrance.

Les techniques d'analyse

Le séquençage Sanger est aujourd'hui remplacé par le NGS (*next generation sequencing*). Il permet de séquencer un ensemble de gènes, de quelques dizaines (petits panels) à plusieurs centaines (grands panels), de faire des séquençages de l'exome (90 % de tous les exons ou parties codantes des gènes) ou du génome du patient (*whole genome sequencing*). Ces analyses sont faites par des laboratoires accrédités qui délivrent un résultat essentiel à la validation du diagnostic clinique et à la transmission de la maladie.

Chaque variant potentiellement pathogène identifié par NGS est vérifié par séquençage Sanger sur le cas index, ainsi que sur certains membres de sa famille (analyse familiale). Ces dernières techniques de séquençage nécessitent l'expertise informatique des biologistes face à la quantité de données générées pour *in fine* trouver le gène causal, selon l'entité clinique et le mode de transmission supposé.

Les différentes variations pathogènes

On classe les variations de l'ADN (altération d'un ou plusieurs nucléotides) selon leur impact sur le produit final du gène (protéine). Les variants faux sens (*missense*) sont des changements d'acides aminés délétères pour la protéine s'ils touchent un site essentiel à la structure ou à la fonction de la protéine. Les variations non-sens sont des mutations stop prématurées raccourcissant la protéine. Des substitutions de l'ADN peuvent altérer l'épissage des introns en affectant les sites canoniques d'épissage ou par altération de sites éloignés (mutations introniques profondes), créant des sauts d'exon (*skipping*) ou introduisant des pseudo-exons, modifiant profondément la séquence primaire de la protéine (cas des gènes avec de longs introns tels *ABCA4*, *USH2A* ou *CEP290*).

De petites insertions/délétions touchant un ou plusieurs nucléotides au sein de l'exon provoquent la plupart du temps un décalage du cadre de lecture de la protéine (*frameshift*) et l'apparition d'un codon stop prématuré. De grandes insertions/délétions, délétions ou duplications d'exons sont également connues pour être pathogènes.

L'analyse des variants

Selon les recommandations parues dans l'article de Richards *et al.* (2015) [2], les variations de l'ADN sont classées selon leur effet sur la protéine : pathogène (classe 5), probablement pathogène (classe 4), variant de signification inconnue (VSI, classe 3, VUS pour *variant of unknown significance*), probablement bénin (classe 2), bénin (classe 1). Ces recommandations décrivent un processus de classification basé sur des critères incluant les données de séquençage de populations, les analyses bio-informatiques, fonctionnelles et familiales.

Les bases de données de population ont pour but de filtrer les variants selon leur fréquence dans différentes populations saines. Un variant dont la fréquence dans la population générale est supérieure à

1 % est bénin (polymorphisme). Les principales bases de population utilisées sont 1 000 Genomes, gnomAD (*Genome Aggregation Database*) et dbSNP. Les bases de données cliniques spécifiques sont HGMD (*Human Gene Mutation Database*), ClinVar et LOVD (*Leiden Open Variation Database*).

En plus des données de fréquence, l'analyse des variants faux sens se fait grâce à des logiciels prédictifs de pathogénicité dédiés afin d'évaluer le rôle du changement d'acide aminé sur la fonction de la protéine. Cette analyse combinée associée aux données de la littérature, à l'analyse familiale et éventuellement aux données fonctionnelles faites en laboratoire (*in vitro* sur modèles cellulaires ou *in vivo* sur modèles animaux) permettent de conclure quant à la pathogénicité du variant. Le rendu des résultats doit se faire lors d'une consultation spécialisée, avec un conseiller en génétique expliquant au patient et à la parentèle les risques pour les autres membres de la famille et pour les futurs enfants.

Les différents panels disponibles en France

Notre expérience au Centre de référence de Montpellier est la suivante et dépend du type de pathologie : les formes de rétinopathies précoces et sévères ainsi que les amauroses congénitales de Leber (incluant les formes syndromiques) sont adressées à l'hôpital Necker ou au laboratoire de Génopathies de Lille pour analyse du panel des dystrophies rétiniennes, comptant plus de 200 gènes et permettant de réaliser un diagnostic différentiel des formes avec nystagmus et malvoyance précoce. Dans les rétinites pigmentaires liées à l'X, les techniques de séquençage de haut débit ne sont pas adaptées pour l'exon *ORF15* du gène *RPGR* qui présente de trop nombreuses répétitions de séquence.

Les maculopathies sont testées au laboratoire de Génopathies de Lille, avec un premier panel regroupant 18 gènes de maculopathies et des gènes de RP autosomiques dominantes. Selon le cas clinique, une analyse sur un panel de plus de 200 gènes est entrepris pour les formes non typiques de maladies de Stargardt, de Best ou de pseudo-Stargardt et après discussion avec le laboratoire.

Les rétinites pigmentaires de forme autosomique récessive sont testées sur un panel de 38 gènes au CHU de Montpellier, tout comme les syndromes d'Usher avec un panel de 12 gènes. Ce laboratoire est également spécialisé dans le diagnostic des choroïdérémies.

Les ciliopathies de type syndrome de Bardet-Biedl sont testées sur un panel de 58 gènes au laboratoire de génétique de l'hôpital de Strasbourg. Il en est de même des cas de dystrophies rétiniennes avec déficit intellectuel sans polydactylie et sans atteinte rénale.

Les albinismes sont testés sur un panel de 49 gènes (incluant les gènes de l'albinisme ainsi que des gènes de pigmentation) au laboratoire de génétique de l'hôpital de Bordeaux. L'analyse génétique est essentielle pour éliminer une forme syndromique telle que les syndromes de Hermansky-Pudlack, avec une atteinte hématologique (sans signes d'appel cliniques) qui peut conduire à des complications vitales au cours d'une anesthésie générale.

Les résultats, les gènes et les mutations les plus fréquentes

1. Syndrome d'Usher

Une dizaine de gènes sont responsables des 3 formes cliniques du syndrome d'Usher, mais les gènes majeurs sont *MYO7*A impliqué dans 60 % des Usher de type 1 et *USH2A* dans 93 % des Usher de type 2. Deux mutations sont fréquemment retrouvées dans *USH2A* : l'altération c.2299delG (environ 14 % des patients) et l'altération p.C759F (environ 6 % des patients), toutes deux situées dans l'exon 13 du gène. Cette dernière mutation p.C759F est associée à des rétinites pigmentaires récessives isolées sans surdité. Une thérapie par oligonucléotides est attendue pour les patients ayant des mutations dans cet exon. Un rendu de résultats positifs est fait pour 92 à 97 % des patients avec le Usher type 1 et 90 % de rendus positifs pour le Usher type 2 [3].

2. Syndrome de Bardet-Biedl

25 gènes sont décrits pour cette pathologie syndromique autosomique récessive, mais les mutations récurrentes des gènes *BBS1* et *BBS10* sont les premières testées car elles répondent à 20-30 % des cas. Le panel de 58 gènes est testé si ce premier criblage est négatif.

3. Choroïdérémie

CHM, codant la protéine REP-1, est l'unique gène responsable de cette dystrophie choriorétinienne liée à l'X, mais une mutation du gène *RPE65* est décrite dans un cas de RP dominante avec atrophie choroïdienne. La majorité des mutations *CHM* sont des mutations nulles, résultant de délétions ou de variants non-sens, empêchant la synthèse de REP-1 [4]. Au Centre de Montpellier, 94 % des patients avec choroïdérémie ont une mutation dans *CHM*.

4. Rétinites pigmentaires

Les trois modes de transmission mendélienne sont retrouvés dans les RP : 55 % des RP sont familiales (15 % liées à l'X, 20 % récessives, 20 % dominantes), les 45 % restants sont des cas isolés pour lesquels la transmission n'est connue qu'après examen génétique. Dans les RP liées à l'X, *RPGR* (70 % des cas) et *RP2* (15 % des cas) sont les deux gènes majeurs. *RPGR* est constitué de 19 exons et d'un exon alternatif, l'*ORF15*, exclusivement exprimé dans la rétine, qui contient la majorité des mutations [5].

POINTS **FORTS**

- Le diagnostic génétique des patients avec dystrophie de la rétine est essentiel pour préciser le mode de transmission de la maladie, apporter un conseil génétique approprié et orienter les patients vers les futures thérapies.
- Trois types de transmission mendélienne sont rencontrées : autosomique récessif, autosomique dominant, lié à l'X. Un cas isolé dans la famille ne présume pas d'une transmission autosomique récessive.
- Plus de 250 gènes sont décrits pour donner des maladies héréditaires de la rétine, certains gènes peuvent donner des phénotypes cliniques différents en fonction de la mutation. Des mutations pour un même gène peuvent se transmettre soit sur un mode dominant, soit sur un mode récessif.
- Le réseau français de laboratoires de diagnostic génétique permet une analyse des patients par séquençage de nouvelle génération (NGS) sur des panels de gènes dédiés et assure un rendu de résultats positifs allant de 50 à plus de 90 %.

Plus de 60 gènes sont décrits dans les formes récessives de RP [1] parmi lesquels 6 gènes qui, selon la mutation, sont responsables de formes dominantes (*RP1*, *RHO*, *NR2E3*, *NRL*, *BEST1*, et *SAG*). *USH2A* et *EYS* sont les gènes majeurs de ces formes récessives, responsables de 18 à 25 % des cas ce qui s'explique par la fréquence élevée dans la population de porteurs hétérozygotes sains (1/70 pour *USH2A*).

30 gènes sont décrits pour donner des adRP. Le gène de la rhodopsine est le plus fréquemment muté (20 % des patients) dans la cohorte montpelliéraine (PHRC incluant 300 familles). La mutation fréquemment retrouvée dans d'autres cohortes p.P23H n'est pas fréquente dans la population française. Le gène *PRPH2* est également fréquemment impliqué, puis les gènes codant des protéines du splicéosome (*PRPF31*, *PRPF3*) donnant des pédigrées avec variation de pénétrance. *PRPF31* est probablement sous-estimé dans les cohortes d'adRP ou de RP cas simplex puisque de grandes délétions (un ou plusieurs exons) sont de plus en plus identifiées par NGS.

5. Amaurose congénitale de Leber (ACL) et formes sévères de RP

Elles sont le plus souvent de transmission récessive mais attention pas toujours, le plus souvent isolées mais attention pas toujours.

28 gènes sont décrits dans les formes congénitales et sévères de l'enfant, qui se transmettent essentiellement sur le mode autosomique récessif. Cependant, 3 gènes sont responsables de formes dominantes dont le gène *CRX*, pour lequel des mutations *de novo* dominantes sont décrites. Les gènes d'ACL connus sont responsables de 75 % des cas et les plus fréquemment mutés sont *CEP290*, *GUCY2D*, *CRB1* et *RPE65* [6]. Dans les cas liés à des mutations dans le gène *CEP290*, des atteintes extra-oculaires notamment rénales sont à rechercher avec une mise en place d'une surveillance par le pédiatre. Une grande majorité des patients avec mutations dans *CEP290* présentent la mutation intronique profonde c.2991 + 1655A > G.

6. Maculopathies

21 gènes sont responsables de maculopathies héréditaires, de transmission autosomique dominante ou récessive [7]. Le gène *ABCA4* est le seul et unique gène de la maladie de Stargardt récessive et *ELOVL4* le seul gène responsable de la forme dominante. Plus de 1 300 variants pathogènes sont décrits dans la base HGMD pour *ABCA4*. 82 % de ces variants touchent les régions codantes et quelques mutations introniques profondes sont connues. Le gène *PROM1* est également responsable de maculopathies autosomiques dominantes avec "œil de bœuf". Dans la maladie de Best, 4 gènes peuvent être impliqués, *BEST1*, *PRPH2*, *IMPG1* et *IMPG2*. *BEST1* est le gène majeur également responsable de la forme récessive de la maladie de Best appelée bestrophinopathie. Le gène *PRPH2* est responsable de plusieurs formes cliniques de maculopathie de transmission autosomique dominante avec des tableaux cliniques variables : rétinite pigmentaire, pseudo-Stargardt, pseudo Best, atrophie maculaire aréolaire centrale.

7. Formes stationnaires

Ce sont :
– les achromatopsies qui correspondent à une dysfonction des cônes de transmission autosomiques récessives, avec des mutations dans les gènes *CNGA3*, *CNGB3*, *GNAT2*, *PDE6H*, *PDE6C* et *ATF6* responsables de plus de 90 % des cas [8] et avec une forme rare particulière liée à l'X *id est* le monochromatisme à cônes bleus ;
– les cécités stationnaires congénitales (ou CSNB affichant les trois types de transmission mendélienne avec 16 gènes actuellement décrits) dont le *fundus albipunctatus* (gène *RDH5*) non évolutif, à distinguer de la rétinite ponctuée albescente évolutive liée à des mutations biallélliques dans le gène *RLBP1*.

Cas d'école

La ***figure 2*** illustre un cas simplex de RP typique chez une femme, montrant la complexité de l'analyse des données de NGS, des données de la littérature, de l'utilisation des outils bio-informatiques et des bases de données de population pour établir la cause génétique chez un cas isolé de RP. La ***figure 3*** est un deuxième exemple qui démontre bien la nécessité d'un retour à la clinique après les analyses génétiques, l'aspect noté chez le patient étant typique d'une choroïdérémie et non conforme à une atteinte liée à la rhodopsine.

Conclusion

Lorsque les panels de gènes ne permettent pas d'identifier de variations causales, les laboratoires de diagnostic proposent aux centres prescripteurs de réaliser un *whole exome sequencing*. Cette analyse n'assure pas à coup sûr un rendu de résultats positifs. Cette méthodologie évoluera probablement dans le temps, avec la mise en place du Plan

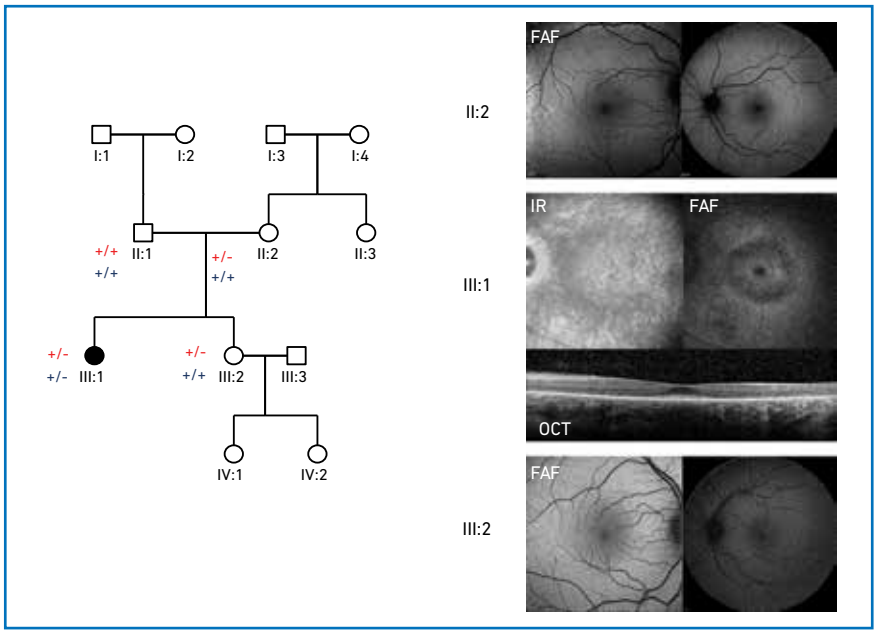


Fig. 2 : Cas simplex de rétinite pigmentaire (RP) typique chez une femme (individu III:1). Un large panel de gènes montre une mutation référencée en 1997 dans le gène *PRPH2* (+/- : patient hétérozygote pour la mutation ; +/+ : patient sauvage), responsable d'une atrophie aréolaire centrale. Le phénotype de la patiente ne correspondant pas, l'analyse des bases de données montre de plus que ce variant (décrit non pathogène par les logiciels prédictifs) est trop fréquent dans la population générale pour être responsable d'une forme rare de RP. L'analyse familiale est en défaveur d'une causalité puisque le variant est porté par la maman (II:2) et la sœur (III:2) non atteintes après examen. L'analyse plus poussée du panel montre une mutation *de novo* dans le gène *PRPF31* (+/-), absente chez les parents (II:1 et II:2, tous deux +/+), dans un gène responsable de formes dominantes avec variation possible de pénétrance. Ce cas d'école met en garde quant à l'analyse des bases de données, à l'analyse de la littérature et à l'analyse des données de NGS, qui révèlent parfois plusieurs variants pouvant expliquer la pathologie ou des variants décrits aujourd'hui comme non pathogènes.

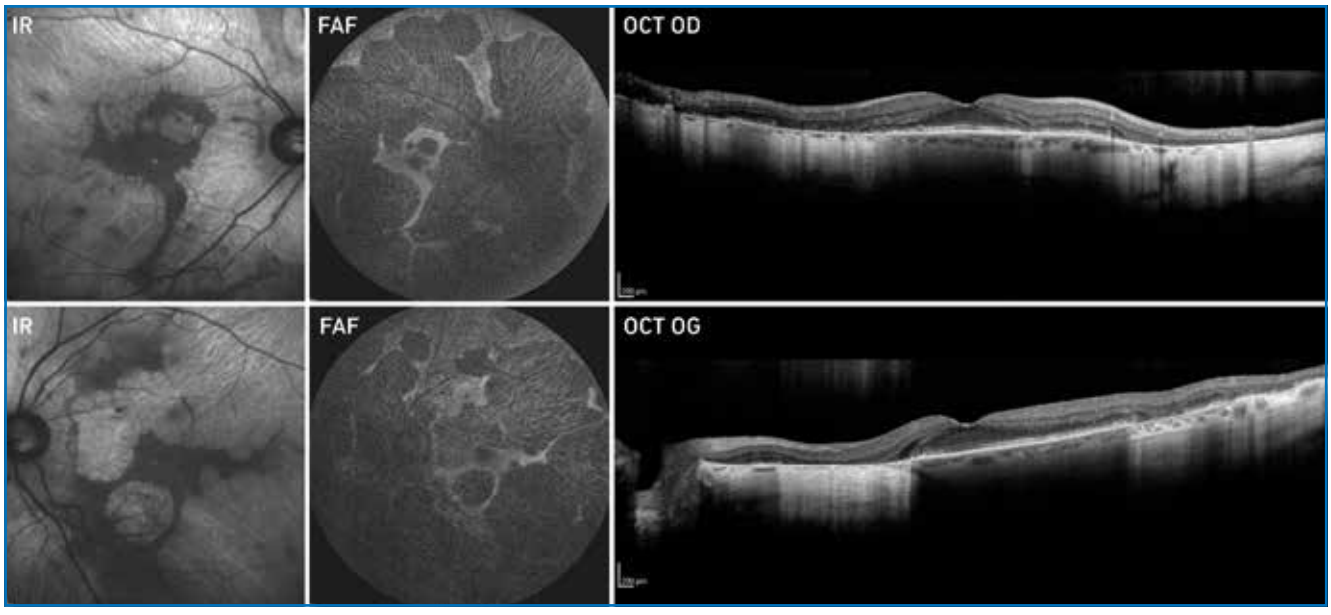


Fig. 3 : Imagerie multimodale en faveur d'une choroïdérémie chez un garçon : atrophie choriorétinienne du pôle postérieur et de la moyenne périphérie avec belle préservation centrale. Préservation du calibre des vaisseaux rétiniens qui va à l'encontre d'une rétinite pigmentaire liée à la variation du gène de la rhodopsine identifiée chez le patient.

France médecine génomique 2025 dont le but est d'analyser les génomes entiers (*whole genome sequencing*) de patients dans un cadre très structuré, sur des plateformes de séquençage haut débit dédiées. Rappelons que le diagnostic génétique n'est à valider *in fine* qu'après un retour aux données cliniques, avec une interaction essentielle entre le clinicien et le généticien.

L'ensemble de ces données permet de confirmer la transmission de la pathologie ainsi que le risque pour la fratrie ou pour les futurs enfants. Il est essentiel à la mise en place des thérapies géniques.

Une dizaine de thérapies géniques sont en cours ou en essais dans le monde. Le traitement Luxturna corrigeant les défauts du gène *RPE65* est aujourd'hui prescrit par plusieurs centres français. D'autres thérapies sont en cours d'essais cliniques : *CHM*, *RPGR*, *PDE6B*, *RLBP1*… ouvrant la voie tant attendue du traitement de nos patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF *et al.* Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*, 2018;66:157-186.
2. Richards S, Aziz N, Bale S *et al.*; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015;17:405-424
3. Neuhaus C, Eisenberger T, Decker C *et al.* Next-generation sequencing reveals the mutational landscape of clinically diagnosed Usher syndrome: copy number variations, phenocopies, a predominant target for translational read-through, and PEX26 mutated in Heimler syndrome. *Mol Genet Genomic Med*, 2017;5:531-552.
4. Mitsios A, Dubis AM, Moosajee M. Choroideremia: from genetic and clinical phenotyping to gene therapy and future treatments. *Ther Adv Ophthalmol*, 2018;10:2515841418817490.
5. Cehajic Kapetanovic J, McClements ME, Martinez-Fernandez de la Camara C *et al.* Molecular strategies for RPGR gene therapy. *Genes,* 2019;10. pii:E674.
6. Kondkar AA, Abu-Amero KK. Leber congenital amaurosis: current genetic basis, scope for genetic testing and personalized medicine. *Exp Eye Res*, 2019;189:107834.
7. Rahman N, Georgiou M, Khan KN *et al.* Macular dystrophies: clinical and imaging features, molecular genetics and therapeutic options. *Br J Ophthalmol*, 2019 [Epub ahead of print].
8. Hirji N, Aboshiha J, Georgiou M *et al.* Achromatopsia: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Ophthalmic Genet*, 2018;39:149-157.

B. BOCQUET, I. MEUNIER
Centre national de référence Maladies rares, Affections sensorielles génétiques, CHU Gui de Chauliac, MONTPELLIER.

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

Avancées technologiques en chirurgie vitréo-rétinienne

RÉSUMÉ : Depuis ces dernières années, de nombreuses avancées ont été réalisées dans le domaine de la chirurgie vitréo-rétinienne. L'amélioration des systèmes de visualisation, celle des instruments chirurgicaux et celle des vitréotomes permettent d'opérer les patients souffrant de pathologies vitréo-rétiniennes avec, pour eux, un gain en termes de sécurité et peut-être de résultats postopératoires et, pour le chirurgien, un meilleur confort.

→ **N. LEVEZIEL**
Service d'Ophtalmologie, CHU de POITIERS.

En pratique…

1. Amélioration des instruments chirurgicaux

Dans la myopie pathologique, la chirurgie vitréo-rétinienne est rendue difficile par différents aspects en rapport avec la myopie.

Ainsi, avec l'augmentation importante de la longueur axiale, l'utilisation des pinces à membrane conventionnelles ne permet parfois une préhension de la membrane qu'au prix d'une indentation de la sclère en regard de la sclérotomie, qui va gêner la visualisation du site opératoire pendant la réalisation du pelage, ou au prix de la réalisation de sclérotomies plus postérieures, pour s'approcher davantage du site opératoire. La réalisation de ces sclérotomies plus postérieures (au-delà de 4 mm du limbe) est rendue plus facilement réalisable chez le myope fort du fait du recul habituel de la base du vitré.

Une solution technique simple a été la conception de pinces à membrane plus longues, permettant de s'adapter à des globes oculaires allongés dans le cadre de la myopie pathologique (***fig. 1***). Dans ce contexte, Bausch + Lomb a développé des microforceps 25 G d'une longueur permettant de réaliser le pelage de façon plus aisée en cas de longueur axiale excessive. Les laboratoires proposent cette solution en restérilisable (laboratoires Alcon, DORC) ou en usage unique (Bausch + Lomb).

Cette dernière solution permet d'éviter la fragilisation des pinces induite par les cycles de stérilisation. Si ces pinces améliorent nettement l'accès au pôle postérieur, il n'en demeure pas moins que leur rigidité moindre par rapport aux pinces à membrane traditionnelles nécessite une courbe d'apprentissage.

La visualisation de l'interface vitréo-rétinien est fréquemment difficile

Fig. 1 : Comparaison de la taille des microforceps 25 G pour l'utilisation habituelle (32 mm) et l'utilisation en cas de myopie pathologique (37 mm).

dans la myopie pathologique du fait de l'atrophie du pôle postérieur. La grande fréquence de reliquats de vitré, voire l'absence de décollement postérieur du vitré (DPV) dans les membranes épirétiniennes du myope fort, les trous maculaires du myope fort et les décollements de rétine du myope fort doivent rendre le chirurgien suspicieux. L'utilisation de colorants (le Kenacort n'étant malheureusement plus disponible), du type Brilliant Peel, permet de visualiser aisément l'absence de DPV devant le nerf optique, la présence de vitré devant la macula et le vitré en périphérie.

Cette meilleure visualisation facilite la réalisation du DPV et l'observation de reliquat de vitré en périphérie. Il existe de nombreux colorants dans le commerce capables de fournir une aide précieuse en matière de chirurgie vitréo-rétinienne (Ophta-France, DORC, PhysIOL, Bausch + Lomb…).

L'utilisation de canules à double courant présentant plusieurs orifices (Bausch + Lomb, Ophta France…) permet d'injecter facilement ces colorants sans risque d'hypertonie oculaire, pouvant par exemple conduire à une incarcération rétinienne en cas de décollement de rétine bulleux.

Ces canules s'emploient aussi lors de l'utilisation de décaline.

L'injection de silicone 5 700 centistokes peut se faire aisément par le trocart à l'aide de la canule VFI 25 G incluse dans le kit universel Bausch + Lomb. Pour l'utilisation de cette dernière, il est important, en vissant la canule sur la seringue de silicone, de veiller à ne pas mettre de silicone dans le pas de vis de la canule afin d'éviter son expulsion pendant l'injection.

L'extraction d'huile de silicone peut se faire avec une canule en silicone ventousée (Bausch + Lomb) adaptée sur le trocard après avoir retiré la valve anti-retour. Ce système permet une extraction rapide du silicone, dans la mesure où la totalité de la lumière du trocard est utilisée pendant l'extraction. L'huile de silicone peut aussi être retirée à l'aide de la canule High Flow de 25 G directement adaptée sur le trocard (***fig. 2***). L'ensemble du système peut être relié, pour plus d'efficacité, sur l'extrusion.

2. Amélioration des microscopes chirurgicaux

Ceux-ci permettent désormais, pour certains d'entre eux, de réaliser l'OCT en peropératoire [1, 2]. Cette innovation technologique est très utile car elle permet de vérifier en temps réel l'absence de résidu de membrane, l'aspect de la macula après pelage de membrane épirétinienne ou trou maculaire, l'aspect de la macula en cas de décollement de rétine, l'absence d'un trou maculaire lorsqu'un doute persiste en fin de chirurgie d'un fovéoschisis par exemple.

L'utilisation de filtres colorés permet aussi d'améliorer la visualisation dans certains cas. Le filtre vert améliore ainsi la visualisation de la membrane épirétinienne, le filtre ambre, en réduisant l'effet d'éblouissement du fait de la présence d'interface (fluide/air par exemple), permet de faciliter les échanges de fluides. Ce filtre permet aussi une bonne visualisation de la membrane limitante interne colorée au bleu. Le filtre jaune pourra, quant à lui, être utile pour la chirurgie maculaire, en limitant la phototoxicité en cas de chirurgie plus longue.

3. Amélioration des phacovitréotomes

De nombreuses améliorations ont aussi été apportées aux différents systèmes de phacovitréotomes à notre disposition.

La mise au point de vitréotomes 25 G ayant une vitesse de coupe de 15 000 cpm (technologie bi-Blade développée par Bausch + Lomb) au lieu des 5 000 cpm habituels améliore nettement la vitesse de réalisation de la vitrectomie centrale, sécurise la réalisation de la vitrectomie périphérique avec une meilleure stabilisation de la rétine et facilite aussi la rétinotomie périphérique (***fig. 3***).

L'utilisation de ce vitréotome nécessite néanmoins de modifier les paramètres de l'appareil en augmentant la pression d'infusion de 20-25 mmHg pour le vitréotome conventionnel à environ 35 mmHg, voire 40 mmHg pour le vitréotome bi-Blade.

Le port du vitréotome restant ouvert pendant tout le cycle du fait du système de double lame, le débit d'aspiration est plus régulier et la vitrectomie plus efficace en raison de l'augmentation du débit dans la lumière de l'extrémité du vitréotome.

Conclusion

Outre ces avancées technologiques, la prise en charge du trou maculaire de grande taille ou récidivant, qui concerne

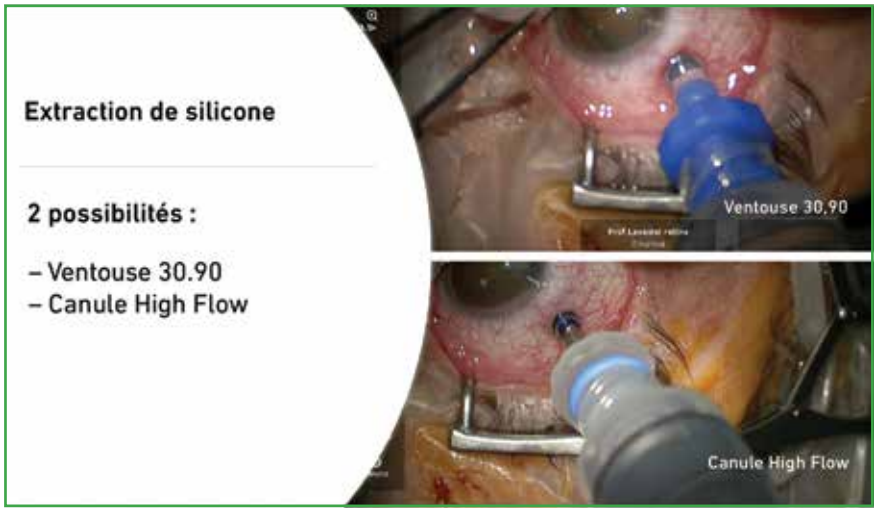


Fig. 2 : Utilisation des deux canules pour extraction du silicone.

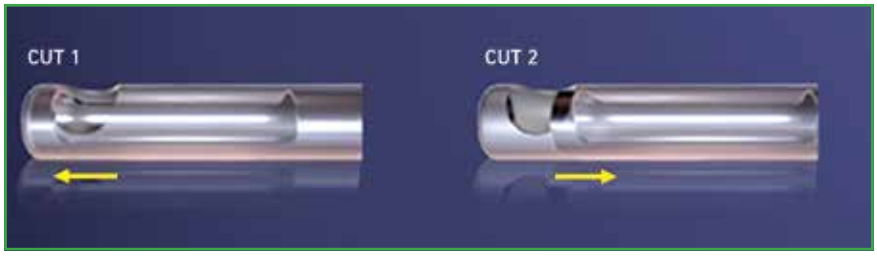


Fig. 3 : Extrémité du vitréotome bi-Blade.

aussi le myope fort, s'est améliorée avec l'utilisation de lambeau de limitante interne ou de patch de membrane amniotique positionné devant le trou.

Ces différentes avancées technologiques ont largement contribué à simplifier certaines étapes de la procédure chirurgicale pour la chirurgie de la rétine et à réduire de façon significative la durée opératoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Inoue M, Itoh Y, Koto T *et al.* Intraoperative OCT findings may predict postoperative visual outcome in eyes with idiopathic macular hole. *Ophthalmol Retina*, 2019;3:962-970.
2. Lytvynchuk LM, Falkner-Radler CI, Krepler K *et al.* Dynamic intraoperative optical coherence tomography for inverted internal limiting membrane flap technique in large macular hole surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019;257:1649-1659.

N. LEVEZIEL
Service d'Ophtalmologie,
CHU de POITIERS.

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

BIENTÔT DISPONIBLE EN SERINGUE PRÉREMPLIE

EYLEA®

(aflibercept 40 mg/ml, solution injectable)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

NOVARTIS

LUCENTIS®
RANIBIZUMAB
10 mg/ml solution injectable
EN SERINGUE PRÉREMPLIE

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

Résultats à 2 ans disponibles [1]

DMLA

LUCENTIS® est indiqué en 1re 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 Rival [1] :**

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.

H65284 - Octobre 2019 - 19/10/64339586/PM/003 © NOVARTIS PHARMA SAS