

# réalités

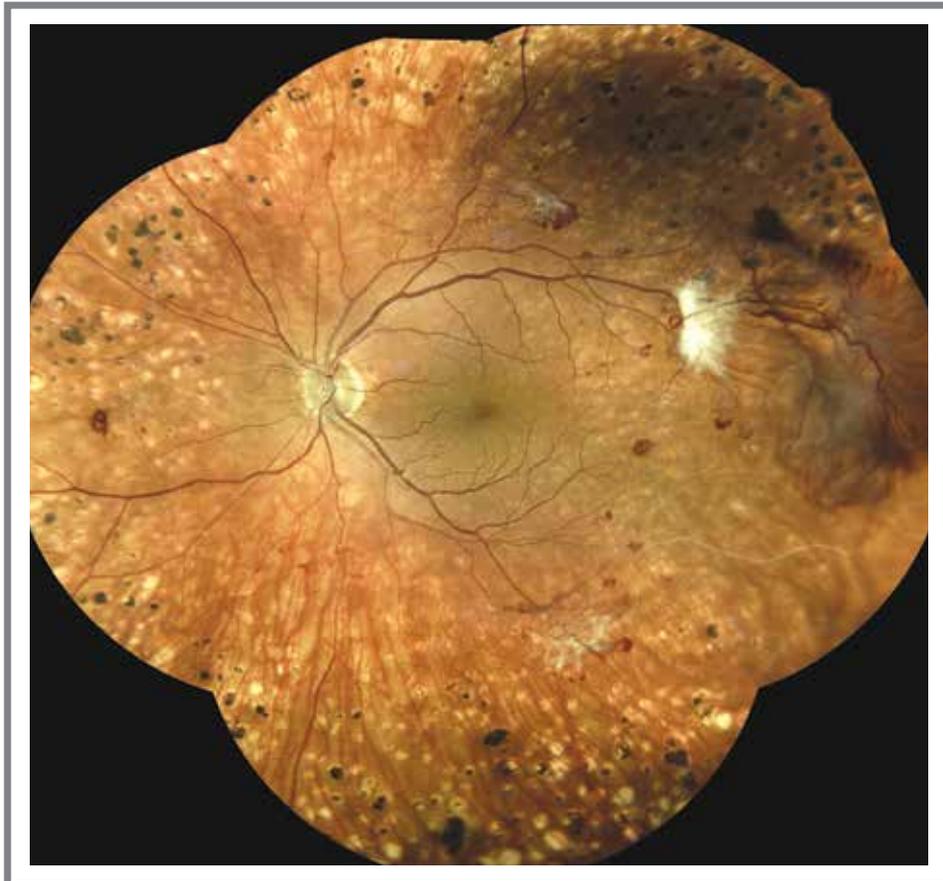
■ Mensuel  
Octobre 2020  
Cahier 2

## n° 274

### OPHTALMOLOGIQUES

## Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

## n° 29



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

Avec le soutien de

**BAUSCH+LOMB**  
Mieux voir. Mieux vivre.

 **NOVARTIS**



# Éclairer votre choix

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

Résultats à 2 ans  
 disponibles<sup>1</sup>



**LUCENTIS® est indiqué en 1<sup>re</sup> intention chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)<sup>2-5</sup>**

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](http://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<sup>1</sup> :**

**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 Fluorescène ; 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.

# Éditorial

Chers collègues,



**R. TADAYONI**

Université de Paris ;  
Hôpitaux Lariboisière,  
Saint-Louis et Fondation  
Adolphe de Rothschild,  
PARIS.

À l'écriture de cet éditorial, une nouvelle recrudescence de l'épidémie de COVID-19 impose des restrictions supplémentaires à nos concitoyens et met nos hôpitaux sous forte tension. Il est donc normal que ce numéro commence par l'article très intéressant d'**Isabelle Cochereau** sur le sujet de "L'ophtalmologiste face à la COVID-19", qui nous guide et nous met à jour, avec sa clarté et son recul habituels, sur l'attitude à avoir face à l'épidémie.

Après cet article d'actualité, nous revenons à des sujets de rétine plus habituels. Les deux premiers articles concernent la DMLA dans sa forme traitable aujourd'hui : la forme néovasculaire. **Violaine Caillaux** nous rappelle d'abord la dernière classification à utiliser pour cette complication. Une classification est loin d'être un détail : elle permet non seulement une bonne communication entre spécialistes mais elle influence aussi le bilan et la décision thérapeutique. Il est donc très important de lire ce superbe article écrit par cette brillante et jeune étoile montante de la spécialité. Il est également impératif de ne pas faire d'erreur d'interprétation et de diagnostic concernant l'exsudation qui complique la DMLA néovasculaire, car elle est souvent l'indication de nos traitements. **Francesca Amoroso et Yves Cohen**, dans un article très bien illustré, nous exposent les pseudo-exsudations les plus fréquentes pouvant être sources de traitement inutile. Il ne s'agissait pas d'un sujet facile mais le résultat est complet et clair à la fois.

L'autre épidémie silencieuse est le diabète et sa complication rétinienne : la rétinopathie diabétique. L'organisation du dépistage de cette complication a toujours été un sujet très important dans la prévention de la cécité. Toute optimisation de ce dépistage peut avoir des conséquences indéniables sur la santé publique. **Chloé Chamard**, qui a publié récemment un article important sur le sujet, revient ici sur une thématique qui va beaucoup évoluer dans les années à venir : la personnalisation de la fréquence du dépistage de la rétinopathie diabétique. Modifier le dogme simple du dépistage annuel nécessite beaucoup de courage mais aussi de finesse et, à la lecture de l'article, elle n'en manque manifestement pas.

Restons dans le futur et même encore plus loin : comment l'intelligence artificielle (IA) peut-elle venir à l'aide de l'ophtalmologiste ? Une des réponses concerne l'interprétation de notre imagerie. La brillante **Sophie Bonnin** a directement la charge d'une partie du programme national EviRed qui développe la future classification de la rétinopathie diabétique basée sur l'IA. À ce titre, elle est très au courant de ce que cette dernière peut nous apporter. Elle partage donc ici un volet concernant l'interprétation de l'OCT : une réalité aujourd'hui pour la recherche et demain pour la pratique.

Enfin, la chirurgie n'est pas en reste avec un article remarquable écrit par une des mains les plus habiles de la chirurgie de rétine française, **Christophe Morel**, sur une maladie assez rare que tout le monde doit néanmoins connaître : la fossette colobomateuse de la papille. La chirurgie de cette maladie s'est beaucoup clarifiée et cet article reflète avec une grande exactitude le consensus actuel sur sa prise en charge.

L'épidémie, qui a déjà fait annuler nombre de nos congrès ou les a contraint à se convertir en congrès virtuels, rend encore plus primordiale la lecture des revues. Je voudrais donc saisir cette occasion pour adresser un remerciement très chaleureux à l'équipe de *Réalités Ophtalmologiques* et de la *Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine*. Je suis témoin du travail de ces passionnés qui, malgré les conditions difficiles actuelles, continuent à maintenir grâce à un effort remarquable la publication de nos revues. Quelle plus belle façon de rendre hommage à leur travail que de le lire ce numéro avec plaisir.

Bonne lecture à tous !

## 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. Vignat, 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 Ophthalmologiques

### 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 : bialec  
23, allée des Grands-Pâquis  
54180 Heillecourt  
Commission paritaire : 0121 T 81115  
ISSN : 1242-0018  
Dépôt légal : 4<sup>e</sup> trimestre 2020



## Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 29

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Éditorial</b>   | <b>3</b>  |
| R. Tadayoni  |           |
| <b>L'ophtalmologiste face à la COVID-19</b>  | <b>6</b>  |
| I. Cochereau   |           |
| <b>Mise à jour sur la nomenclature des néovaisseaux maculaires</b>                             | <b>8</b>  |
| V. Caillaux  |           |
| <b>Pseudo-exsudations en DMLA</b>  | <b>13</b> |
| F. Amoroso, S.-Y. Cohen  |           |
| <b>Personnalisation de la fréquence du dépistage de la rétinopathie diabétique</b>             | <b>19</b> |
| C. Chamard   |           |
| <b>Intelligence artificielle à l'aide de l'ophtalmologiste pour interpréter l'OCT</b>          | <b>23</b> |
| S. Bonnin  |           |
| <b>Fossette colobomateuse de la papille : résultats de la chirurgie des schisis maculaires</b> | <b>27</b> |
| C. Morel, J. Conrath, F. Devin, F. Matonti, B. Morin   |           |
| <b>La notion de tolérance : un point clé dans les thérapeutiques en ophtalmologie</b>          | <b>32</b> |
| M. Strehlo   |           |

Photo de couverture : Rétinopathie diabétique proliférante chez un jeune diabétique asymptomatique.  
Image du Pr Pascale Massin, Centre d'Ophtalmologie Paris Breteuil, Paris.

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

■ Article pour tous      ■ Article plus orienté pour les rétiniologues

# L'ophtalmologiste face à la COVID-19

**RÉSUMÉ:** La COVID-19 donne très peu d'atteinte oculaire. L'ophtalmologiste est essentiellement concerné par la prévention de la dissémination de la COVID-19 liée au nombre élevé de patients qu'il prend en charge et aux risques de contacts rapprochés entre patients dans les salles d'attente, mais aussi entre patients et équipe ophtalmologique dans les boxes : l'application des mesures barrières doit être drastique afin d'éviter les clusters. Le développement des téléconsultations de dépistage et de suivi poursuit le même objectif. Limiter la dissémination est la condition *sine qua non* pour juguler la deuxième vague.

La crise de la COVID-19 aura mis cruellement en lumière la nécessité pour les pays de regagner leur indépendance en produits de santé basiques.

## → I. COCHEREAU

Hôpital Fondation Rothschild, PARIS.

Face à la COVID-19, l'action de l'ophtalmologiste se situe essentiellement au niveau de la prévention de la contamination.

### COVID-19 : peu de manifestations oculaires

En effet, la COVID-19 touche peu l'œil. Le virus peut être retrouvé dans les larmes, essentiellement chez les patients ayant une conjonctivite qui est elle-même rare. La contamination par les larmes n'est pas avérée, ni par des larmes contaminées, ni en transconjonctival ou par les voies lacrymales. Des cas d'uvéïte sont suspectés mais sont rares et non confirmés. Des anomalies vasculaires sont à l'étude.

**D'une façon générale, il faut savoir à qui on a affaire et se méfier de tout le monde, y compris de soi-même.** Il est évident qu'il faut reporter la consultation ou la chirurgie pour tout patient symptomatique, en dehors d'une urgence. Mais nous savons que beaucoup de contaminations ont lieu à partir de patients asymptomatiques, qui soit

deviendront symptomatiques plus tard, soit ne le seront jamais. C'est pourquoi il faut appliquer les mesures barrières avec tous nos patients et même tous nos contacts professionnels ou pas. Cela profitera aussi à une moindre dissémination de la grippe et de toutes les viroses des périodes hivernales.

### ■ Vive la slow ophtalmologie !

Puisque nous examinons nos patients dans des boxes confinés et de façon rapprochée à la lampe à fente, l'ophtalmologie est à risque de "gouttelettes" projetées lors de la conversation, d'où l'importance que l'examineur et l'examiné portent chacun un masque. Malheureusement, le port du masque induit une buée sur les oculaires de l'examineur et sur les lentilles d'examen, obligeant à abaisser les masques sous le nez le temps de l'examen rapproché en face à face, ce qui souligne l'importance des boucliers en plexiglass adaptés. Ce d'autant plus que nous savons maintenant que la transmission dans un lieu clos peut se faire plus à distance dans l'air et non pas seulement par les gouttelettes.

Comme nous touchons également le visage de nos patients, la transmission

manuportée est également possible, d'où l'importance du lavage des mains ou de la friction au gel hydroalcoolique entre deux patients ainsi que du nettoyage des surfaces du box.

Les espaces d'accueil et d'attente doivent également être nettoyés entre chaque vacation et la distanciation physique respectée. Ce qui implique que l'on ralentisse les cadences des consultations pour diminuer la promiscuité et que l'on développe la télémédecine.

### ■ Vive le télétravail !

Au cours de la crise sanitaire liée à la COVID-19, l'ophtalmologiste s'est rendu compte que, bien que faisant un métier d'observation clinique, l'avènement des multiples examens complémentaires et de l'informatisation du dossier patient lui permet de téléconsulter. D'autant plus que l'époque s'oriente vers une documentation objective, stockée et comparative des évolutions pathologiques. Ainsi, il est possible de téléconsulter pour les débrouillages, suivis et synthèse de consultations sans faire revenir le patient. Cela demande une réflexion de la profession et des pouvoirs publics pour intégrer la téléconsultation

## POINTS FORTS

- Les mesures barrières, toujours plus : on doit les appliquer à tous nos contacts toute la journée. À la maison, on enlève le masque en espérant que le petit dernier n'est pas positif, et on continue à bien se laver les mains et à respecter la distanciation.
- Poursuivre la *slow* ophtalmologie : pas trop de patients permet de ne pas surcharger les salles d'attente et de respecter les distanciations à toutes les étapes du parcours du patient.
- Promouvoir le télétravail : intégrer des téléconsultations de débrouillage permettant de programmer les examens complémentaires adaptés et des téléconsultations de suivi quand l'analyse des examens complémentaires permet de limiter les interactions disséminatrices du virus.
- Le secteur de la santé doit être en autosuffisance de fabrication et d'acheminement des produits de santé de première nécessité. Il s'agit d'une décision politique que les professionnels doivent comprendre et soutenir, même au prix d'un effort financier, parce que c'est le coût de la liberté et peut-être de la survie.

dans la prise en charge des patients et y attacher une cotation spécifique.

Ces nouveaux modes d'organisation sont les prémices de l'arrivée de l'intelligence artificielle dans notre profession qui, du fait de son imagerie comparative et de son stakhanovisme, sera probablement pionnière en la matière. Bien sûr, les visioconférences sont de mise pour les staffs, réunions, cours, examens..., qui constituent la vie administrative de notre métier.

### Les mesures barrières devraient permettre de maintenir notre activité en cas de deuxième vague

En effet, la prise en charge des pathologies oculaires, y compris urgentes comme les décollements de rétine, a été au mieux retardée, au pire suspendue lors du confinement du printemps. De la même façon qu'il y a peu de contaminations dans les services de réanimation malgré un contact très étroit avec les

patients grâce à l'application drastique des mesures barrières par un personnel formé et motivé, des consultations et des blocs peuvent se tenir sans contamination si les gestes barrières sont appliqués et respectés. Cela souligne encore l'importance des mesures barrières dans nos structures afin de maintenir la continuité des soins et des suivis. Il n'en demeure pas moins qu'en cas de nouveau débordement des services de réanimation, les locaux des salles de surveillance post-interventionnelle (SSPI), les respirateurs et le personnel formé aux intubations sera à nouveau mobilisé et l'activité chirurgicale réduite aux urgences.

### L'ophtalmologiste sait se convertir !

C'est grâce à l'adaptation et à l'implication de tous les soignants que le système de santé français a tenu le choc de la première vague. Pour faire face à la COVID-19, des ophtalmologistes ont travaillé dans des services de médecine ou de réanimation en tant qu'infirmier.e ou aide

soignant.e, reléguant au placard l'image de l'ophtalmologiste non concerné par autre chose que l'œil. Espérons ne pas avoir à y retourner, mais nous sommes tout de même prêts.

### Le secteur de la santé doit être en autosuffisance de fabrication et d'acheminement des produits de santé

La pénurie de masques, surblouses, respirateurs et produits anesthésiques a mis en lumière brutalement la dépendance de l'Europe vis-à-vis de l'Inde et de la Chine pour ces approvisionnements. On le savait déjà avec notamment les pénuries antérieures de corticoïdes oraux et de mitomycine, pour ne citer que les produits utilisés en ophtalmologie. Puisse cette médiatique expérience impulser un retour des fabrications de produits basiques nécessaires à la santé en Europe, même avec un surcoût.

### Conclusion

En ophtalmologie, la crise sanitaire liée à la COVID-19 du printemps 2020 a permis une prise de conscience de l'importance des mesures d'hygiène contre la transmission des infections par voie aérienne et par les mains dans des consultations bondées. Elle a aussi certainement accéléré la mise en place d'une prise en charge orientée vers l'intelligence artificielle.

### POUR EN SAVOIR PLUS

- Conseils sur les mesures barrières en ophtalmologie d'avril 2020 : CNPO, SFO, SNOF.



**I. COCHEREAU**

Hôpital Fondation Rothschild, PARIS.

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

# Mise à jour sur la nomenclature des néovaisseaux maculaires

**RÉSUMÉ :** Un groupe international d'experts spécialistes de la rétine (*CONAN group*) a développé une nouvelle nomenclature standardisée pour la DMLA néovasculaire, publiée dans la revue *Ophthalmology* en mai 2020. La terminologie proposée permet de catégoriser la néovascularisation de la DMLA ainsi que d'autres composants des lésions dans la DMLA néovasculaire.

Elle devrait aider à améliorer la standardisation et la communication entre les chercheurs, les cliniciens et les patients. Cette nouvelle nomenclature devrait permettre aux études futures d'être plus rigoureuses et généralisables. Elle devrait également aider à harmoniser les définitions entre les centres de lecture et en recherche clinique.

Cette classification est vouée à être modifiée et affinée par les futures données d'imagerie.

## → V. CAILLAUX

Explore Vision, PARIS et RUEIL-MALMAISON,  
Hôpital Lariboisière, PARIS.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) se présente sous des manifestations cliniques variées, dont de nombreuses formes n'ont été découvertes que récemment. Sa description initiale remonte aux années 1970 et était essentiellement basée sur l'imagerie du fond d'œil et l'angiographie à la fluorescéine [1, 2]. La terminologie basée sur l'angiographie à la fluorescéine, utilisée dans la plupart de la littérature, ne s'applique pas aux nouvelles données de l'imagerie actuelle telle que l'angiographie au vert d'infra-rouge (ICG), l'OCT ou encore l'OCT-angiographie (OCT-A).

Le développement d'une nomenclature standardisée, intégrant les avancées dans les techniques d'imagerie, améliorerait ainsi la clarté et la précision des communications et augmenterait la comparabilité des résultats d'études de centres différents. Pour aboutir à

un consensus, un groupe international d'experts, appelé CONAN (*Consensus on Neovascular AMD Nomenclature*) group, composé de spécialistes de la rétine, d'experts en imagerie et d'anatomopathologistes, s'est réuni à plusieurs reprises sous les auspices de la *Macula Society*. Les résultats ont été publiés dans la revue *Ophthalmology* de mai 2020 [3].

## ■ La nouvelle nomenclature

La plupart des termes de cette nomenclature consensuelle nous sont déjà familiers. Elle pourra donc être facilement intégrée et appliquée dans nos pratiques. À partir de la nouvelle terminologie, des définitions précises ont été formulées.

>>> La DMLA se définit par une détérioration de la structure et de la fonction de la macula chez des patients de plus de 50 ans et qui n'est pas secondaire à un autre processus de type myopie pathologique, chorioretinopathie séreuse centrale, dystrophie rétinienne héréditaire, chorioretinopathie inflammatoire,

infectieuse ou traumatique. Une caractéristique saillante est l'accumulation de dépôts extracellulaires dans la macula, y compris les dépôts drusénoïdes sous-rétiniens. Ces yeux peuvent évoluer vers l'atrophie de la rétine externe et de l'épithélium pigmentaire (EP) ou vers une néovascularisation maculaire, constituant les phases tardives de la maladie.

>>> Le terme de **néovascularisation maculaire (NVM)** indique une maladie néovasculaire de la macula. De nombreuses causes peuvent être à l'origine d'une telle néovascularisation maculaire, dont la DMLA. Dans la DMLA, la néovascularisation peut commencer dans la choroïde mais également dans la rétine externe et, par conséquent, le terme néovascularisation choroïdienne n'est pas approprié. On distingue trois types de NVM selon la localisation anatomique déterminée par l'OCT :

- La **NVM de type 1**, anciennement appelée NVC occultes (ou NVC sous-épithéliales), correspond à la croissance de néovaisseaux provenant de la

choriocapillaire vers et dans l'espace sous l'épithélium pigmentaire (**fig. 1**) [4]. L'angiographie à la fluorescéine met en évidence une hyperfluorescence hétérogène avec des diffusions ponctiformes (*pin points*). L'ICG peut visualiser la membrane néovasculaire au temps précoce mais voit surtout apparaître une plaque hyperfluorescente par imprégnation tardive [5]. Elle conduit à différents types de décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP), identifiables en OCT. L'OCT-A peut aider à visualiser la membrane néovasculaire sous l'EP.

- Dans la **NVM de type 2**, anciennement appelée NVC visibles (ou NVC classiques), la croissance des néovaisseaux provient de la choriocapillaire, traverse la membrane de Bruch et la monocouche de cellules de l'épithélium pigmentaire pour proliférer dans l'espace sous-rétinien (**fig. 2**). En angiographie à la fluorescéine, elle se présente sous la forme d'une hyperfluorescence précoce bien délimitée, suivie d'une diffusion tardive typique. L'OCT met en évidence une séparation entre la rétine neurosensorielle et l'EP tandis qu'en OCT-A, la membrane néovasculaire est visible au-dessus du plan de l'EP.

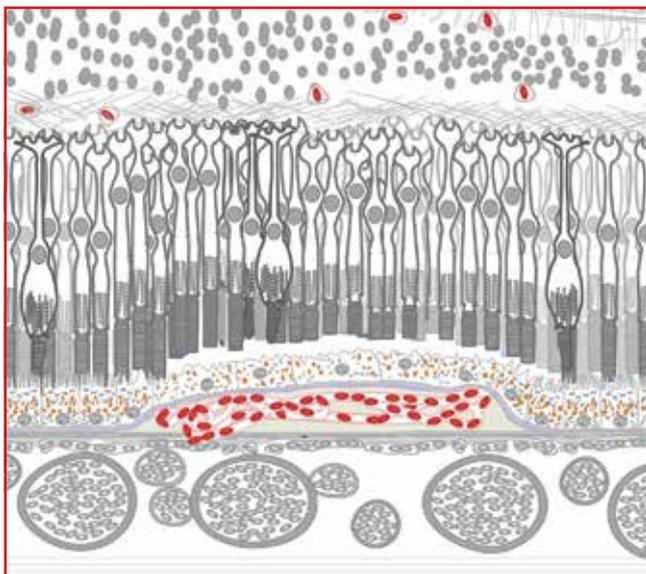
Ces deux types de NVM peuvent être observés simultanément. Cette forme clinique était anciennement appelée NVC avec occultes prédominants (ou *minimally classic* pour les Anglo-Saxons). L'OCT-A met en évidence des néovaisseaux à la fois sous et au-dessus de l'EP. Avec la nouvelle nomenclature, on parlera simplement de **NVM de type 1 et 2**. Après initiation du traitement, la composante type 2 de ces néovascularisations mixtes peut régresser.

- Dans la **NVM de type 3**, la néovascularisation provient de la circulation rétinienne, généralement le plexus capillaire profond, et se développe en profondeur vers la rétine externe, formant une lésion angiomatuse intrarétinienne (*retinal angiomatous proliferation* [RAP] pour les Anglo-Saxons, **fig. 3**). C'est dans ce cas précis que le terme néovascularisation choroïdienne n'est pas approprié. Les vaisseaux alimentant le flux sanguin vers la prolifération angiomatuse intrarétinienne se dilatent pour former des vaisseaux nourriciers afférents et efférents (**fig. 4**). L'angiographie à la fluorescéine montre une diffusion intrarétinienne focale avec des logettes d'œdème cystoïde. L'ICG montre une

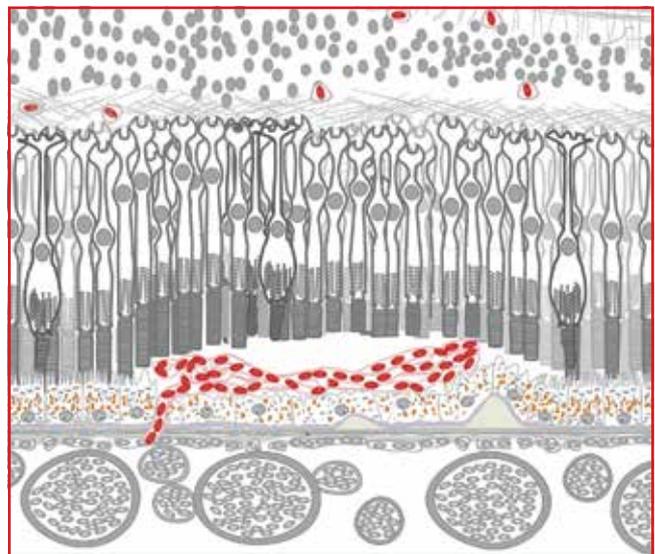
petite hyperfluorescence ponctiforme correspondant au vaisseau descendant vu en coupe axiale. L'OCT confirme la présence de fluide intrarétinien et l'OCT-A montre une prolifération de vaisseaux dans la rétine externe.

La prolifération au niveau de l'EP peut conduire à une effraction de ce dernier, créant une connexion aberrante entre la néovascularisation rétinienne et la circulation choroïdienne. Le groupe d'experts recommande d'utiliser le terme d'**anastomose rétino-choroïdienne**. Bien qu'elle soit visible en angiographie à la fluorescéine, l'ICG est souvent plus contributive. L'OCT et l'OCT-A permettent parfois de visualiser le trajet du vaisseau et la connexion entre la circulation rétinienne et choroïdienne.

>>> La **vasculopathie polypoidale choroïdienne** est une variante de NVM de type 1, couramment observée dans la population asiatique [6]. L'angiographie ICG prend toute sa place en montrant un réseau vasculaire ramifié (*branching vascular network*) et des dilatations anévrysmales nodulaires en nombre variable au bord externe de la lésion en expansion [7]. La structure interne des dilatations



**Fig. 1 :** Néovascularisation maculaire de type 1. Les néovaisseaux proviennent de la choriocapillaire et prolifèrent sous l'épithélium pigmentaire [3].



**Fig. 2 :** Néovascularisation maculaire de type 2. Les néovaisseaux proviennent de la choriocapillaire, traversent l'épithélium pigmentaire et prolifèrent dans l'espace sous-rétinien [3].

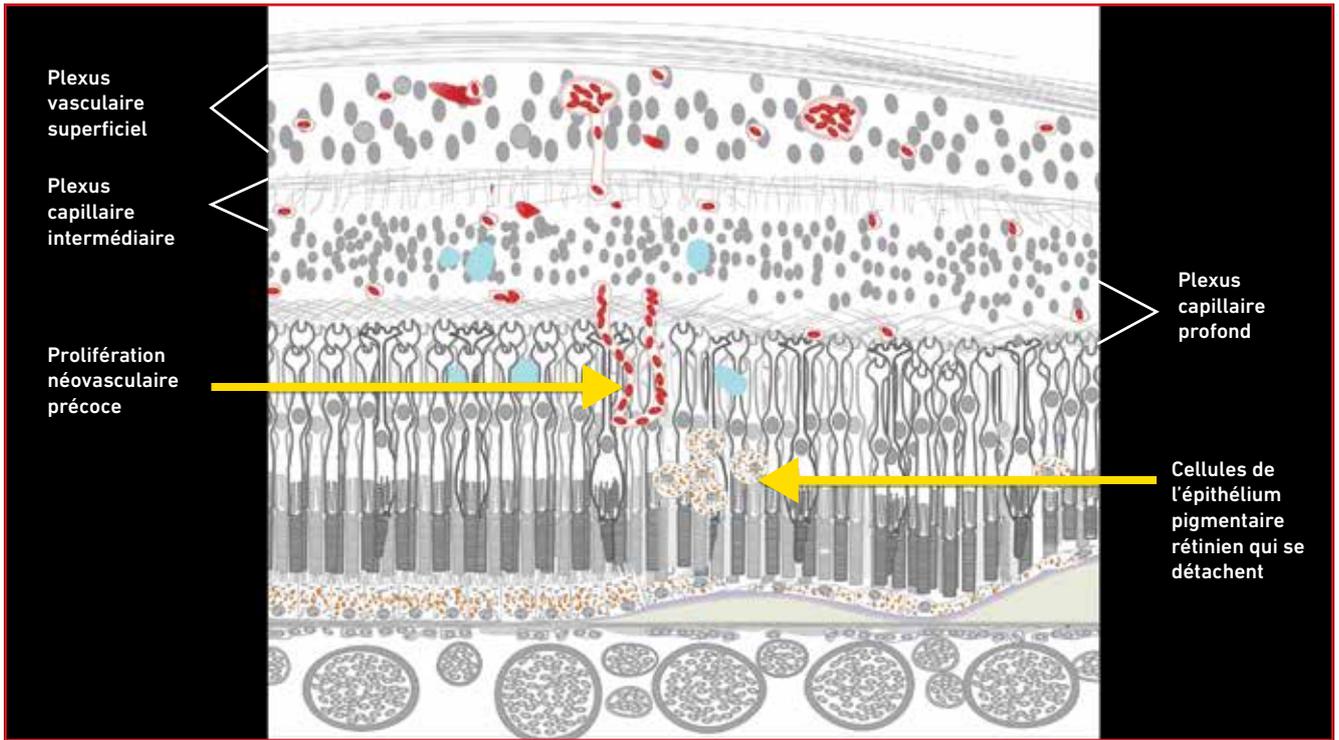


Fig. 3 : Néovascularisation maculaire de type 3 débutante. Les néovaisseaux proviennent du plexus capillaire profond et s'étendent en profondeur [3].

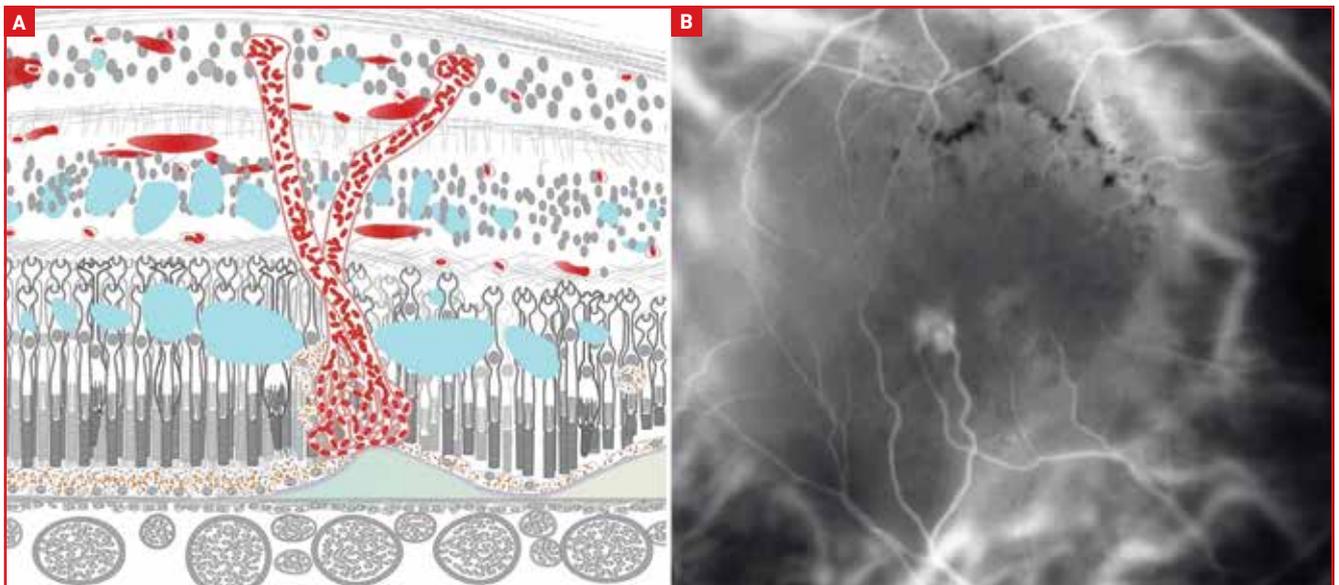


Fig. 4A : Néovascularisation maculaire de type 3. Prolifération d'une lésion angiomateuse intrarétinienne avec développement de vaisseaux nourriciers afférents et efférents. B : aspect en ICG [3].

anévrismales, souvent appelées polypes, est controversée. En raison d'un bas débit de perfusion intra-lésionnel, inférieur au seuil de détection des appareils, la plu-

part des polypes ne sont pas visibles en OCT-A. Le réseau vasculaire nourricier est en revanche souvent bien identifiable sous l'épithélium pigmentaire. Le terme

de néovascularisation de type 1 anévrysmale semble plus adapté à la physiopathologie de cette néovascularisation mais n'a pas obtenu de consensus.

## POINTS FORTS

- Un groupe international d'experts s'est réuni à plusieurs reprises, sous les auspices de la *Macula Society*, afin d'aboutir à un consensus sur la nomenclature de la DMLA néovasculaire, tenant compte des nouvelles données de l'imagerie maculaire.
- La terme néovascularisation choroïdienne a été remplacé par néovascularisation maculaire (NVM).
- La terminologie "occultes" et "visibles" a été remplacée par NVM de type 1 et NVM de type 2.
- *Retinal angiomatous proliferation* (RAP) ou anastomose choroïdienne (ACR) ont été remplacés par NVM de type 3 ou NVM de type 3 avec ACR.
- La vasculopathie polypoïdale choroïdienne reste un terme employé et représente un sous-type de NVM de type 1.
- Cette nomenclature est amenée à évoluer, au gré des progrès en imagerie rétinienne.

### La terminologie de la sémiologie rétinienne maculaire

Elle a également fait l'objet de consensus.

>>> **L'exsudation** est une manifestation classique de la néovascularisation maculaire et peut se présenter sous 4 formes : diffusion, fluide intra- et sous-rétinien, exsudats lipidiques et matériel hyperréfléctif exsudatif.

>>> La **diffusion** est détectée en angiographie à la fluorescéine. Le colorant peut s'accumuler dans les tissus (imprégnation ou *staining*) ou dans des espaces liquidiens (coloration ou *pooling*).

>>> Le **fluide intrarétinien** se définit par une accumulation de fluide avec épaissement rétinien et formation d'espaces cystoïdes hyporéfléctifs en OCT. Le fluide dans la rétine peut provenir des vaisseaux rétiens ou d'une source sous-rétinienne si la membrane limitante externe n'est pas intacte.

>>> Le **fluide sous-rétinien** se définit par une accumulation de fluide hypo-

réfléctif sous la rétine, séparant la rétine neurosensorielle de l'EP. L'origine du fluide est habituellement la néovascularisation sous-jacente dans la DMLA, avec une membrane limitante externe intacte.

>>> Les **exsudats durs (ou lipidiques)** – *lipids (hard exudates)* – sont secondaires à des diffusions vasculaires chroniques. La composante aqueuse des diffusions peut être réabsorbée tandis que les molécules lipoprotéiques précipitent et se déposent dans les tissus. Ils forment des foyers hyperréfléctifs intrarétiniens en OCT.

>>> Le **matériel hyperréfléctif sous-rétinien** (*subretinal hyperreflective material* [SHRM]) : communément appelé "gris" [8], il correspond à une exsudation dans l'espace sous-rétinien, témoignant d'une néovascularisation active. En OCT, il se présente sous la forme d'une accumulation sous-rétinienne hyperréfléctive. Il est composé de sérum, fibrine, cellules inflammatoires mais est dépourvu de globules rouges (absence d'hémorragie sur les rétino-graphies) et n'est pas hyperautofluorescent, contrairement au matériel pseudovitelliforme. Le SHRM peut régresser sous traitement [9].

Sa réapparition est un signe d'activité néovasculaire.

>>> Le **décollement de l'épithélium pigmentaire** (DEP) se définit par une séparation évidente entre l'EP et la membrane de Bruch sous-jacente. Il existe différents types de DEP :

– on parlera de **DEP drusénoïde** en cas de larges drusen confluentes de plus de 350 µm de diamètre [10] ;

– le **DEP séreux** correspond à une collection de fluide (hyporéfléctif en OCT) habituellement associée à une NVM de contiguïté ;

– le **DEP fibrovasculaire** se définit par une infiltration néovasculaire sous l'EP habituellement associée à du tissu fibreux, hyperréfléctif. La néovascularisation est souvent adhérente à la face postérieure de l'EP ;

– le **DEP hémorragique** traduit une accumulation de sang sous l'EP.

### Les autres termes sémiologiques consensuels

Il s'agit pour la description des manifestations dans la DMLA des termes suivants :

>>> **Hémorragie** (*hemorrhage*).

>>> **Fibrose** (*fibrosis*) : formation tissulaire riche en collagène, hyperréfléctive en OCT, pouvant s'observer dans l'espace sous-rétinien ou sous-EP. Sa structure est parfois multi-lamellaire. La fibrose apparaît en réponse à des processus cicatriciels.

>>> **Déchirure de l'EP** (*rip [or tear] of the RPE*) : il s'agit d'une déchirure tractionnelle de l'EP liée à la contraction d'un tissu fibrovasculaire. En OCT, on visualise une zone d'EP enroulée adjacente à une zone dénudée avec hypertransmission choroïdienne.

>>> **L'atrophie** est une cause importante de baisse visuelle dans la DMLA néovasculaire, particulièrement dans les cas

traités [11]. L'atrophie, dans un contexte de néovascularisation maculaire, présente des caractéristiques spécifiques :

– **l'atrophie de la rétine externe** (*outer retinal atrophy*) se rapporte à un amincissement de la couche nucléaire externe associé à une perte de la zone ellipsoïde et d'interdigitation [12]. L'atrophie de la rétine externe peut s'observer au-dessus de drusen séreux, d'une zone de néovascularisation ou de fibrose et dans des zones présentant du fluide sous-rétinien chronique ;

– **l'atrophie complète de l'EP et de la rétine externe** (*complete RPE and outer retinal atrophy*) correspond à une atrophie de la rétine externe associée à une atrophie complète de l'EP visible sous la forme d'une hypertransmission dans la choroïde sous-jacente en OCT, sur au moins 250 µm. Chez les patients présentant une NVM, l'étendue de la perte en EP peut être difficile à objectiver au sein de l'exsudation et de la fibrose en OCT. L'imagerie en autofluorescence est alors d'une grande aide : une perte d'autofluorescence, en l'absence d'hémorragie rétinienne, est en faveur d'une perte en EP.

## Conclusion

L'établissement d'un ensemble uniforme de définitions a pour but de faciliter la comparaison de divers groupes de patients et de différentes études. Le CONAN group suggère que les normes consensuelles décrites dans la publication soient utilisées dans les futures études rapportées sur la DMLA néovasculaire et dans la pratique clinique.

Les évolutions en termes d'imagerie sont rapides. Ces résultats sont donc voués à être modifiés et mis à jour périodiquement. De plus, le CONAN group prévoit de développer une terminologie spécifique permettant de grader le degré de sévérité dans la DMLA néovasculaire et sa relation avec la fonction visuelle.

*Pour plus de détails, la publication de cette nouvelle nomenclature est disponible dans la revue Ophthalmology de mai 2020 [3] (accès libre).*

## BIBLIOGRAPHIE

1. GASS JDM. *Stereoscopic atlas of macular diseases: a funduscopy and angiographic presentation*. St. Louis: Mosby; 1970.
2. BLAIR CJ. Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. A manifestation of senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1975;93:19-25.
3. SPAIDE RF, JAFFE GJ, SARRAF D *et al*. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*, 2020;127:616-636.
4. SRIVASTAVA SK, CSAKY KG. Identification of well-defined intrachoroidal neovascularization by high-speed indocyanine green angiography. *Retina*, 2003;23:712-714.
5. YANNUZZI LA, SLAKTER JS, SORENSON JA *et al*. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. *Retina*, 1992;12:191-223.
6. YANNUZZI LA, SORENSON J, SPAIDE RF *et al*. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPC). *Retina*, 1990;10:1-8.
7. SPAIDE RF, YANNUZZI LA, SLAKTER JS *et al*. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 1995;15:100-110.
8. ORES R, PUCHE N, QUERQUES G *et al*. Gray hyper-reflective subretinal exudative lesions in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2014;158:354-361.
9. SHAH VP, SHAH SA, MREJEN S *et al*. Subretinal hyperreflective exudation associated with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2014;34:1281-1288.
10. CUKRAS C, AGRON E, KLEIN ML *et al*. Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: Age-Related Eye Disease Study report no. 28. *Ophthalmology*, 2010;117:489-499.
11. SIKORAV A, SEMOUN O, ZWEIFEL S *et al*. Prevalence and quantification of geographic atrophy associated with newly diagnosed and treatment-naïve exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2017;101:438-444.
12. SPAIDE RF. Outer retinal atrophy after regression of subretinal drusenoid deposits as a newly recognized form of late age-related macular degeneration. *Retina*, 2013;33:1800-1808.



**V. CAILLAUX**

Explore Vision, PARIS  
et RUEIL-MALMAISON,  
Hôpital Lariboisière, PARIS.

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

# Pseudo-exsudations en DMLA

**RÉSUMÉ :** Il est important de distinguer les signes de “pseudo-exsudation” de la véritable exsudation pour une prise en charge correcte du patient avec DMLA. Pseudo-exsudations sur DMLA non exsudative : drusen séreux confluents, DEP avasculaire (drusénoïde, séreux), lésions atrophiques du pôle postérieur, dépôts de matériel sous-rétinien. Pseudo-exsudations sur DMLA exsudative : DMLA exsudative peu active, DMLA exsudative inactive (ORT).

→ F. AMOROSO<sup>1</sup>, S.-Y. COHEN<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Service d'Ophtalmologie, CHI de CRÉTEIL,  
<sup>2</sup> CIL, PARIS.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est classiquement séparée en forme non exsudative (drusénoïde, sèche ou atrophique) ou en forme exsudative. La constatation d'une exsudation conduit habituellement à une décision thérapeutique potentiellement agressive. Il est donc important de différencier l'exsudation vraie d'une “pseudo-exsudation” et de connaître les signes de pseudo-exsudation. Les pseudo-exsudations peuvent se manifester en cours de DMLA non exsudative ou atrophique mais aussi dans la DMLA exsudative ou néovasculaire.

## ■ DMLA non exsudative

On parle de pseudo-exsudations en cas de drusen séreux confluents, décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP) avasculaires (drusénoïdes, séreux), lésions atrophiques du pôle postérieur et dépôts de matériel sous-rétinien.

### 1. Les DEP avasculaires (drusénoïdes, séreux)

>>> Les DEP drusénoïdes constituent une forme à haut risque de DMLA atrophique, qui se développent par la confluence de drusen séreux de grande

taille. À l'examen clinique, les DEP drusénoïdes apparaissent sous forme d'élévations jaunes ou jaune-blanchâtre bien circonscrites de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), localisées généralement en région maculaire. Ils peuvent avoir des bordures festonnées et une surface légèrement irrégulière. La présence d'un motif moucheté ou étoilé de pigmentation brune ou grise sur leur surface est typique.

Les DEP drusénoïdes sont souvent entourés de drusen séreux et peuvent ne pas être distingués d'un drusen solitaire de grande taille dans les yeux avec des drusen nombreux et confluents. Il n'y a pas de critère de taille établi pour distinguer les drusen de grande taille des DEP drusénoïdes, bien que l'*Age-Related Eye Disease Study* ait défini un drusen de grande taille comme mesurant 125 µm ou plus et un DEP drusénoïde comme mesurant 350 µm ou plus [1].

À l'angiographie à la fluorescéine (FA), les DEP drusénoïdes présentent généralement une légère hyperfluorescence dans la phase précoce qui augmente tout au long de l'examen, sans diffusion tardive (*fig. 1A à C*). Une hypofluorescence focale correspond souvent à l'effet masque de l'hyperplasie pigmentaire, alors qu'une hyperfluorescence focale représente généralement des effets fenêtrés causés par l'atrophie de l'EPR.

Distinguer les DEP drusénoïdes des DEP vascularisés (néovascularisation de type 1) peut être difficile avec la seule FA. L'imagerie multimodale, en corrélant les résultats de la FA avec la tomographie par cohérence optique (OCT) et l'angiographie au vert d'indocyanine (ICGA), peut aider à différencier les DEP drusénoïdes de ceux vascularisés. À l'ICGA utilisant un système d'ophtalmoscope laser confocal à balayage (SLO), le contenu du DEP drusénoïde bloque la fluorescence émise par les vaisseaux choroïdiens sous-jacents et, par conséquent, le DEP apparaîtra comme une lésion hypofluorescente homogène aux temps précoces et restera hypofluorescent tout au long de l'examen [2] (*fig. 1D à F*). Par contre, l'ICGA est réalisée en utilisant un système traditionnel basé sur une *fundus camera*, le DEP drusénoïde peut apparaître isofluorescent ou légèrement hypofluorescent tout au long de la séquence angiographique [3].

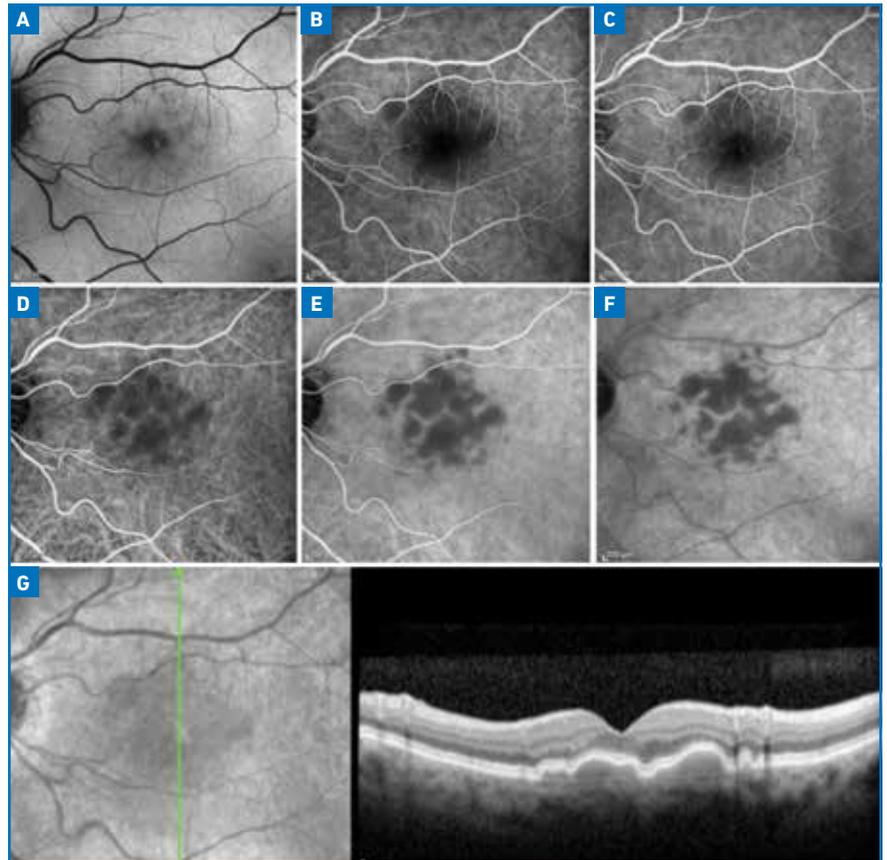
En autofluorescence (FAF), les DEP drusénoïdes sont généralement isofluorescents ou peuvent présenter une hyperautofluorescence homogène [4], entourée d'un halo hypoautofluorescent bien défini délimitant le bord de la lésion [4-5]. Dans certains cas, le degré d'autofluorescence peut indiquer la progression vers l'atrophie du DEP drusénoïde. Une augmentation de la FAF peut être observée au-dessus ou à côté du DEP, correspondant à une migration

pigmentaire/du matériel vitelliforme. L'aplatissement spontané du DEP peut être associé à une atrophie de l'EPR et à une autofluorescence réduite à l'ancien site du DEP [5]. La FAF peut donc être un indicateur utile de l'intégrité de l'EPR et peut aider à prédire les DEP qui évolueront plus probablement vers l'atrophie [5].

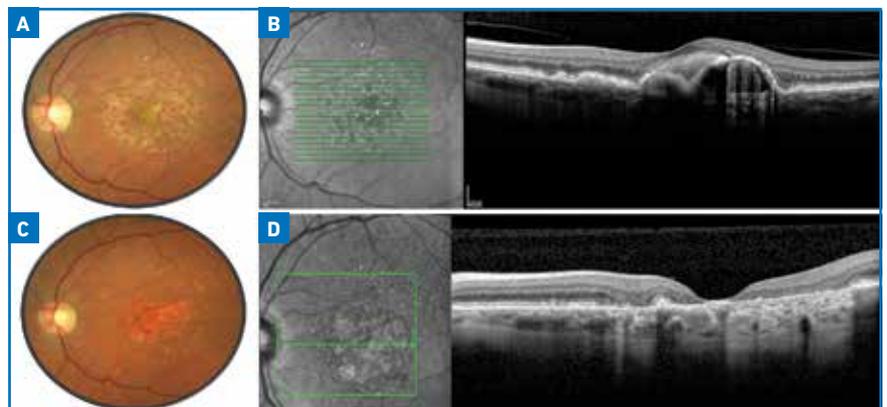
À l'OCT *Spectral-Domain* (SD-OCT), les DEP drusénoïdes ont généralement un contour lisse hyperréfléctif de l'EPR soulevé, avec un aspect à la fois ondulé. L'accumulation de pigment au sommet du DEP est relativement fréquente et on retrouve alors un signal hyperréfléctif avec ombrage postérieur (**fig. 1G**). Les DEP drusénoïdes ne sont généralement pas associés au liquide sous-rétinien ou intrarétinien sus-jacent. Cependant, la présence d'une zone hyporéfléctive entre la rétine neurosensorielle et l'EPR ne signifie pas nécessairement qu'il existe une néovascularisation choroïdienne (NVC) associée. Un tel espace hyporéfléctif peut correspondre à une petite poche de liquide sous-rétinien de nature non exsudative ou à une lésion vitelliforme acquise [5] (**fig. 2A et B**).

Si la présentation du DEP drusénoïde est typique, avec l'SD-OCT montrant un contenu hyperréfléctif homogène sans liquide intrarétinien, il est peu probable que l'ICGA montrera une NVC. Mais, si le contenu du DEP drusénoïde semble hétérogène ou de plus en plus hyporéfléctif à l'SD-OCT pendant le suivi [6] ou s'il y a des preuves de liquide sous-rétinien ou intrarétinien significatif, alors il peut être utile d'effectuer une ICGA pour exclure la présence d'une NVC.

Concernant l'évolution clinique, les DEP drusénoïdes sont associés à une forme à haut risque de DMLA atrophique, mais sont considérés comme ayant un meilleur pronostic anatomique et visuel que les autres sous-types de DEP (c'est-à-dire séreux, vascularisés) [7], bien que des études avec un suivi à long terme aient indiqué que le résultat peut être



**Fig. 1:** Imagerie multimodale d'un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) drusénoïde. **A:** cliché en autofluorescence (FAF) montrant un DEP d'aspect isofluorescent. **B et C:** angiographie à la fluorescéine (FA) montrant une légère hyperfluorescence dans la phase précoce qui augmente pendant l'examen, sans fuite tardive. **D à F:** angiographie au vert d'indocyanine (ICGA) montrant une hypofluorescence en correspondance du DEP tout au long de la séquence angiographique; l'absence d'hyperfluorescence exclut la présence d'une néovascularisation choroïdienne (NVC) associée. **G:** tomographie par cohérence optique *Spectral-Domain* (SD-OCT) montrant le contenu homogène hyperréfléctif du DEP sans liquide intrarétinien.

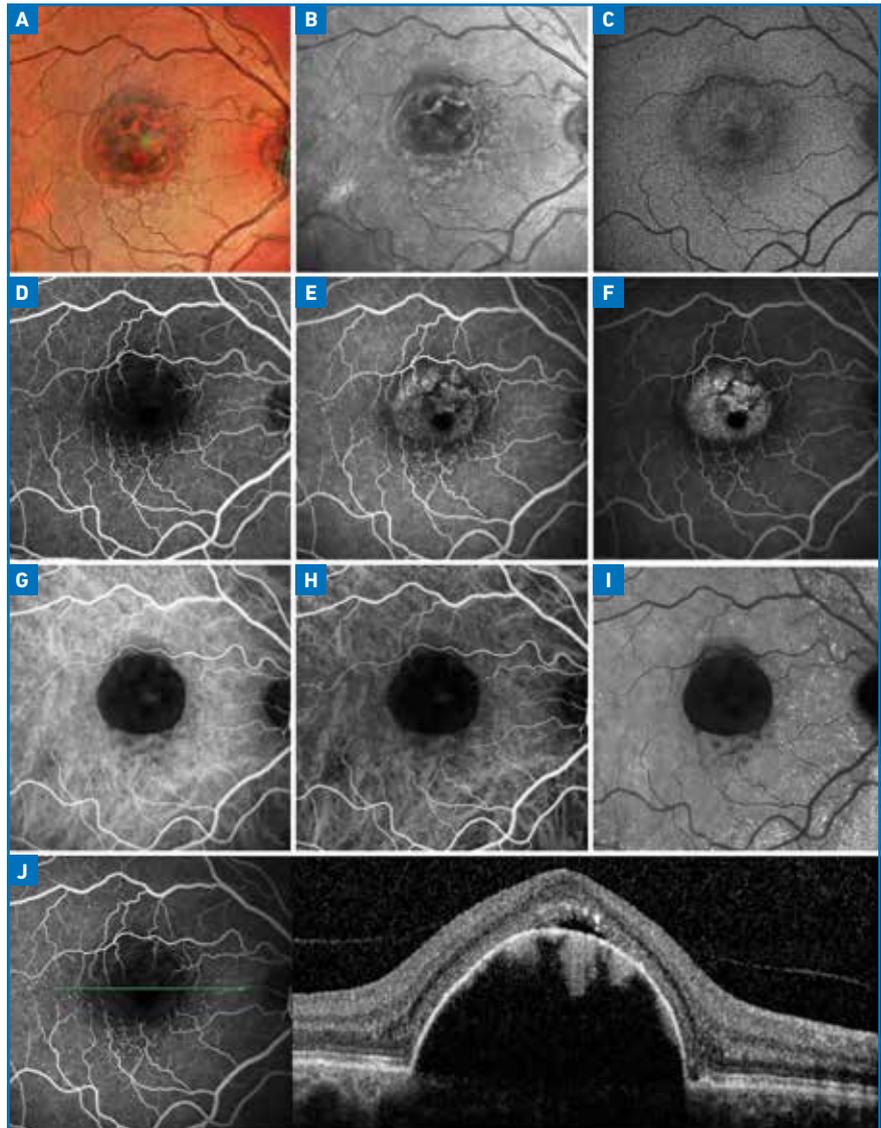


**Fig. 2:** Évolution clinique d'un DEP drusénoïde. **A et B (baseline):** photo couleur montrant l'élévation jaune-blanchâtre bien circonscrite de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR). Noter la présence d'une pigmentation brun-grisâtre sur la surface du DEP. **B:** OCT maculaire montrant le soulèvement hyperréfléctif de l'EPR, qui présente un aspect ondulé. À noter la lésion vitelliforme acquise se trouvant immédiatement au sommet du DEP, qui ne doit pas être confondue avec une exsudation d'origine néovasculaire. **C et D (6 mois de suivi):** photo couleur et OCT montrant l'atrophie maculaire survenue après la résolution du DEP.

défavorable au fil du temps [1, 6]. De nombreuses études cliniques [1, 6-8] ont montré que la régression spontanée des drusen et des DEP drusénoïdes a tendance à être associée à l'atrophie de l'EPR. Par conséquent, la disparition d'un DEP drusénoïde n'indique pas nécessairement une restauration de l'anatomie normale du complexe photorécepteur-EPR-membrane de Bruch. Une explication possible de ce phénomène est que la fonction de l'EPR diminue au fil du temps, peut-être en raison d'une séparation à long terme de la choriocapillaire sous-jacente, conduisant à une atrophie de l'EPR, à la perte de photorécepteurs et à la résolution du DEP [5] (*fig. 2C et D*).

>>> **Les DEP séreux** apparaissent comme des élévations nettement délimitées de l'EPR en raison d'une accumulation de fluide dans l'espace sous-EPR, entre l'EPR et la membrane de Bruch [7]. Les DEP séreux ont des aspects caractéristiques en FA, y compris une hyperfluorescence précoce intense et un *pooling* (remplissage) rapide progressif au sein du DEP de façon homogène et bien délimitée (*fig. 3*) [9]. Dans les phases tardives, l'intensité de la fluorescence persiste en raison de la coloration du fluide dans l'espace sous-EPR [7]. Gass [10] le premier avait noté que la présence d'une hyperfluorescence au bord du DEP (encoche) peut indiquer une NVC sous-jacente ou adjacente ou des lésions polypoïdales. Une coloration tardive des DEP séreux à la FA est typique et peut rendre difficile la différenciation avec les DEP vascularisés sur la base de la FA seule.

Dans les cas où il y a suspicion de NVC associée, l'ICGA est une modalité d'imagerie utile. Les résultats de l'ICGA peuvent différer en fonction des systèmes optiques utilisés. Avec une *fundus camera* infrarouge, l'ICGA ne révèle qu'un blocage variable et minimal des vaisseaux choroïdiens normaux par le DEP séreux en phase tardive [3]. En utilisant un système SLO confocal, l'ICGA révèle une hypofluorescence dans les



**Fig. 3 :** Imagerie multimodale d'un DEP séreux. **A et B :** cliché Multicolor et en infrarouge montrant un soulèvement circulaire de l'EPR. De couleur jaunâtre-orange, cette élévation en forme de dôme de l'EPR présente un bord nettement délimité. **C :** FAF montrant une répartition homogène de l'hyperautofluorescence correspondant au DEP, entouré d'un bord hypofluorescent. **D à F :** FA montrant une hyperfluorescence précoce intense avec un *pooling* progressif, homogène et bien délimité au sein du DEP. **G à I :** ICGA montrant une hypofluorescence tout au long de la séquence angiographique du DEP, avec absence d'hyperfluorescence tardive. **J :** SD-OCT montrant une élévation brusque et bien délimitée de l'EPR, avec un espace sous-EPR hyporéfléctif homogène. On note un décollement séreux rétinien surmontant le dôme, qui ne doit pas être confondu avec une exsudation d'origine néovasculaire.

phases précoce et tardive, avec blocage complet de la vascularisation choroïdienne normale [3]. En FAF, Les DEP séreux ont le plus souvent une répartition homogène de l'hyperautofluorescence correspondant au décollement et sont souvent entourés d'un bord hypofluorescent [4]. À l'OCT, ces lésions

apparaissent comme des élévations à bords abrupts et bien délimités de l'EPR, avec un espace sous-EPR homogène hyporéfléctif. La présence de matériel hétérogène sous l'EPR peut correspondre à l'exsudation d'une NVC adjacente et, si elle est confirmée par la FA et l'ICGA, le DEP sera considéré vascularisé.

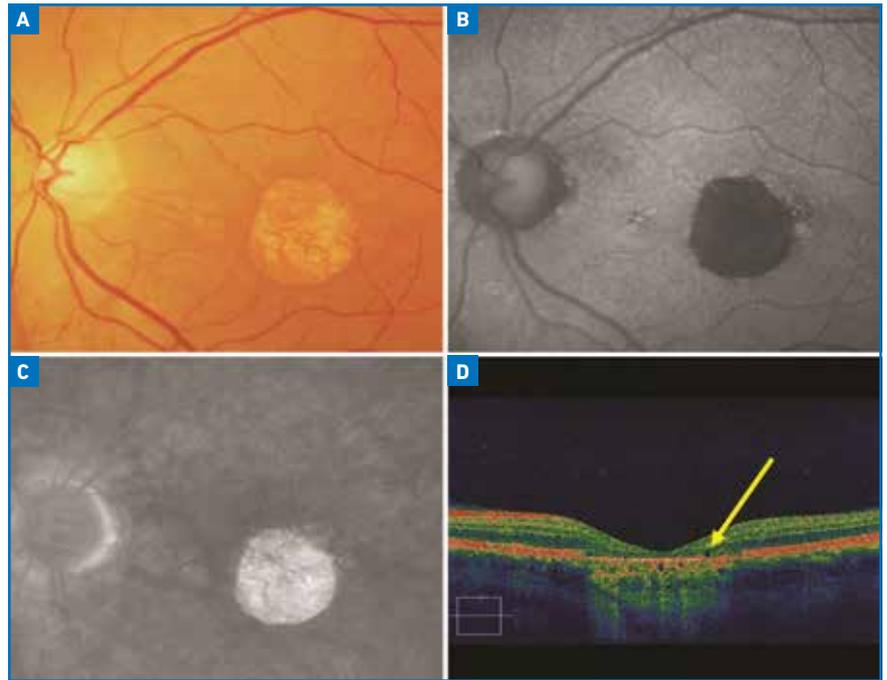
Concernant l'évolution clinique, les DEP séreux peuvent rester inchangés pendant au moins une période d'observation de 2 ans et l'acuité visuelle peut se stabiliser sans traitement [11]. Saito *et al.* [12] ont montré dans une étude rétrospective sur 32 yeux (24 patients) que, parmi les DEP séreux associés aux lésions vitelliformes, 7 yeux avaient été traités par anti-VEGF sans aucune efficacité sur le DEP. Si un DEP se résout, il peut être associé à une atrophie de l'EPR sous-jacent et de la rétine neurosensorielle. Les DEP séreux peuvent également disparaître en laissant une fibrose sous-rétinienne.

## 2. Les lésions atrophiques du pôle postérieur : pseudokystes secondaires à l'atrophie

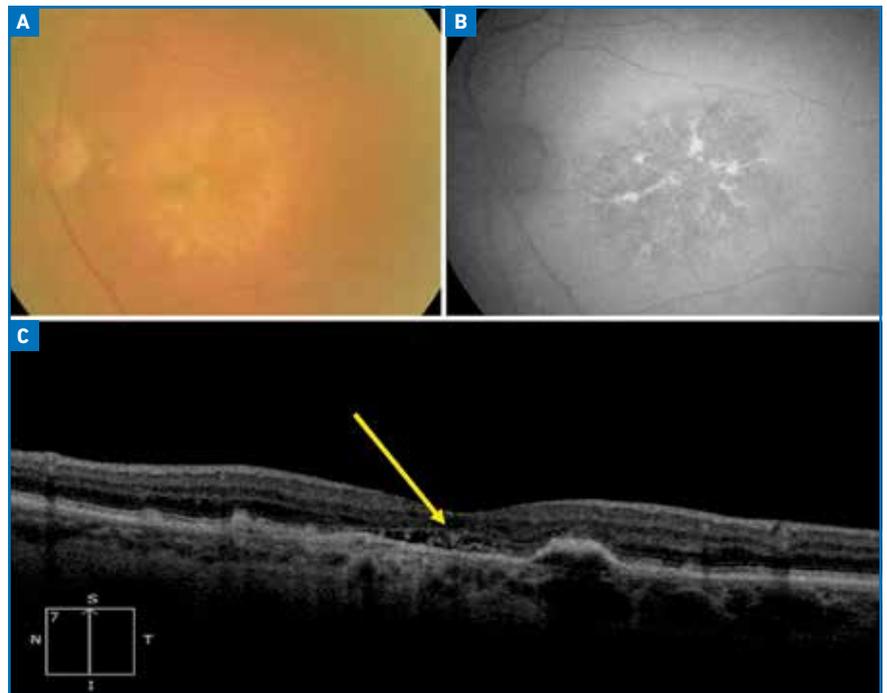
En cours de DMLA atrophique, il est possible de retrouver des lésions hyporéfléctives non exsudatives, définies comme "pseudokystes rétinien". Ces lésions microkystiques ont été décrites pour la première fois par Cohen *et al.* en 2010 [13]. Dans leur série de 88 yeux (68 patients) avec atrophie géographique, les auteurs ont retrouvé que 24 yeux (27,2 %) présentaient des pseudokystes correspondant à de petits espaces cystoïdes fréquemment localisés dans la couche nucléaire interne de la rétine. Il n'y avait pas d'œdème maculaire associé. L'angiographie à la fluorescéine, réalisée pour 71 yeux (80 %), a exclu une éventuelle NVC. Leur présence ne doit donc pas être considérée comme une manifestation de la DMLA néovasculaire (*fig. 4*).

## 3. Les dépôts de matériel sous-rétinien

Les dépôts de matériel sous-rétinien peuvent aussi être confondus avec de l'exsudation. La résorption du matériel, en laissant un espace optiquement vide, peut mimer la présence de fluide sous-rétinien de nature exsudative. L'imagerie multimodale est fondamentale dans ces cas pour distinguer le matériel d'une éventuelle NVC (*fig. 5*).



**Fig. 4 :** Atrophie géographique (AG) de l'EPR avec des pseudokystes. **A à C :** la photo couleur, le cliché en autofluorescence et la FA montrent toutes une zone homogène d'AG. **D :** OCT montrant les caractéristiques habituelles de l'atrophie de l'EPR telles que l'amincissement de la rétine neurosensorielle et l'hyper-réfléctivité profonde, ainsi qu'un petit pseudokyste intrarétinien (flèche jaune).



**Fig. 5 :** Dépôt de matériel sous-rétinien chez un patient avec DMLA. **A :** photo couleur montrant la présence de drusen et une accumulation de pigment en région maculaire. **B :** FAF montrant une hyper-hyporéfléctivité avec une distribution réticulée typique. **C :** OCT montrant la présence de drusen séreux et l'accumulation de fluide sous-rétinien secondaire à la résorption du matériel vitelliforme (flèche jaune).

## POINTS FORTS

- Il est important de distinguer les signes de “pseudo-exsudation” de la véritable exsudation pour une prise en charge correcte du patient avec DMLA.
- Les pseudo-exsudations peuvent se manifester en cours de DMLA non exsudative ou atrophique, mais aussi en cours de DMLA exsudative ou néovasculaire.
- Dans la DMLA non exsudative, les DEP avasculaires, les lésions atrophiques du pôle postérieur et les dépôts de matériel sous-rétinien doivent être identifiés et non confondus avec des signes exsudatifs.
- Dans la DMLA exsudative, les pseudokystes dégénératifs et les tubulations de la rétine externe doivent être identifiés mais non traités.
- L'imagerie multimodale est un outil fondamental pour distinguer les différentes formes de DEP avasculaires des formes néovasculaires et pour mettre en évidence les lésions atrophiques secondaires à la DMLA non exsudative et exsudative, le matériel sous-rétinien et les tubulations.

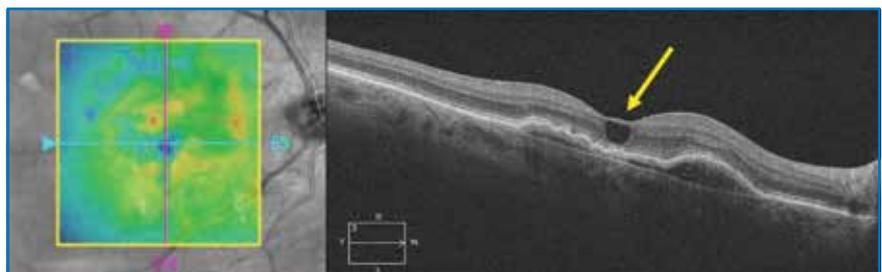
### DMLA exsudative ou néovasculaire

En cours de DMLA néovasculaire, des “pseudo-exsudations” peuvent se présenter en cas de lésions néovasculaires peu actives ou de lésions néovasculaires inactives.

#### 1. Lésions néovasculaires peu actives : la dégénérescence maculaire cystoïde

Querques *et al.* [14] avaient montré, dans une étude rétrospective sur 56 patients avec DMLA exsudative sous traitement par anti-VEGF, que 22 yeux présentaient diverses combinaisons de pseudokystes dégénératifs. Les pseudokystes dégénératifs apparaissaient de forme carrée (*fig. 6*), ne changeaient pas d'apparence générale au fil du temps et étaient situés juste en dessous de la membrane limitante interne dans 11 yeux (50 %), dans la couche nucléaire interne dans 16 yeux (72,7 %) et dans la nucléaire externe dans 8 yeux (36,3 %) et dans toutes

les couches rétinienne dans 6 yeux (27,2 %). La dégénérescence maculaire cystoïde représente donc une entité clinique bien distincte qui peut être détectée dans les yeux affectés de



**Fig. 6 :** Kyste dégénératif. Après assèchement satisfaisant par anti-VEGF, on observe un pseudokyste carré situé immédiatement sous la limitante interne (flèche jaune).



**Fig. 7 :** Tubulation de la rétine externe. À l'OCT B-scan, les tubules se présentent typiquement comme des espaces hyperréfléctifs ronds ou ovoïdaux avec des bords hyperréfléctifs (flèche jaune).

DMLA exsudative présentant une cicatrice fibro-atrophique post-traitement et ne doit pas être considérée comme une manifestation de l'activité de néo-vascularisation choroïdienne [14].

#### 2. Lésions néovasculaires inactives

Zweifel *et al.* [15] ont décrit pour la première fois en 2009 une nouvelle entité clinique, les tubulations de la rétine externe (*fig. 7*), lésions typiques de la DMLA néovasculaire évoluée. Les auteurs ont analysé 66 yeux de 63 patients, et la présence de tubules ramifiés a été identifiée dans la rétine externe de 54 patients atteints de DMLA et de 9 patients avec d'autres pathologies rétinienne. Les tubules se présentaient comme des espaces hyporéfléctifs ronds ou ovoïdes avec des bords hyperréfléctifs sur l'OCT B-scan, mesurant 40 à 140  $\mu\text{m}$  de hauteur et 40 à 2 260  $\mu\text{m}$  de largeur. Les caractéristiques morphologiques allaient de tubules simples droits ou ramifiés à des réseaux cavitaires complexes, recouvrant généralement des zones d'altération épithéliale pigmentaire ou de fibrose sous-rétinienne. Dans leur série, les tubules sont généralement restés stables dans le temps.

Du point de vue physiopathologique, les auteurs ont proposé que les photorécepteurs dégénératifs puissent se disposer de manière circulaire ou ovoïdale au cours d'un processus qu'ils ont appelé "tubulation de la rétine externe" (*Outer retinal tubulation*, ORT) [15]. Il est important d'identifier ces lésions car elles peuvent être confondues avec du liquide intrarétinien ou sous-rétinien, ce qui pourrait entraîner une mauvaise prise en charge du patient atteint de DMLA néovasculaire évoluée.

## BIBLIOGRAPHIE

1. CUKRAS C, AGRON E, KLEIN ML *et al.* Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: Age-Related Eye Disease Study Report No. 28. *Ophthalmology*, 2010;117:489-499.
2. ARNOLD JJ, QUARANTA M, SOUBRANE G *et al.* Indocyanine green angiography of drusen. *Am J Ophthalmol*, 1997;124:344-356.
3. FLOWER RW, CSAKY KG, MURPHY RP. Disparity between fundus camera and scanning laser ophthalmoscope indocyanine green imaging of retinal pigment epithelium detachments. *Retina*, 1998;18:260-268.
4. SCHMITZ-VALCKENBERG S, FLECKENSTEIN M, SCHOLL HP *et al.* Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2009;54:96-117.
5. MREJEN S, SARRAF D, MUKKUMALA SK *et al.* Multimodal imaging of pigment epithelial detachment. A guide to evaluation. *Retina*, 2013;33:1735-1762.
6. ROQUET W, ROUDOT-THORAVAL F, COSCAS G *et al.* Clinical features of drusenoid pigment epithelial detachment in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2004;88:638-642.
7. HARTNETT ME, WEITER JJ, GARS D A *et al.* Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1992;30:11-19.
8. GASS JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1973;90:206-217.
9. YANNUZZI LA, FLOWER RW, SLAKTER JS. Indocyanine green angiography. In: Yannuzzi LA, Flower RW, Slakter JS, eds. *Indocyanine Green Angiography*. St Louis, MO: Mosby; 1997.
10. GASS JD. Serous retinal pigment epithelial detachment with a notch. A sign of occult choroidal neovascularization. *Retina*, 1984;4:205-220.
11. BABA T, KITAHASHI M, KUBOTA-TANAI M *et al.* Two-year course of subfoveal pigment epithelial detachment in eyes with age-related macular degeneration and visual acuity better than 20/40. *Ophthalmologica*, 2012;228:102-109.
12. SAITO M, IIDA T, FREUND B *et al.* Clinical findings of acquired vitelliform lesions associated with retinal pigment epithelial detachments. *Am J Ophthalmol*, 2014;157:355-365.
13. COHEN SY, DUBOIS L, NGHIEM-BUFFET S *et al.* Retinal Pseudocysts in age-related geographic atrophy. *Am J Ophthalmol*, 2010;150:211-217.
14. QUERQUES G, COSCAS F, FORTE R *et al.* Cystoid macular degeneration in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2011;152:100-107.e2.
15. ZWEIFEL SA, ENGELBERT M, LAUD K *et al.* Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol*, 2009;127:1596-1602.



**F. AMOROSO<sup>1</sup>,  
S.-Y. COHEN<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup> Service d'Ophtalmologie,  
CHI de CRÉTEIL,  
<sup>2</sup> CIL, PARIS.

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

# Personnalisation de la fréquence du dépistage de la rétinopathie diabétique

**RÉSUMÉ :** L'épidémie de diabète concerne actuellement 5 % de la population française et 1 diabétique sur 3 présente une atteinte ophtalmologique. Des réseaux de dépistage de la rétinopathie par télé-médecine voient le jour en Europe pour répondre aux besoins accrus d'examen du fond d'œil. Cependant, les intervalles de temps recommandés entre deux examens paraissent parfois non adaptés aux observations cliniques.

Le réseau de dépistage Ophdiat, mis en place en Île-de-France en 2004, autorise une analyse de l'évolution de la maladie avec un recul important sur un très grand nombre de diabétiques. L'incidence cumulée de la rétinopathie à 10 ans chez les patients exempts au premier examen est inférieure à 20 % dans les deux types de diabète. Les facteurs de risques de la rétinopathie, que sont la durée d'évolution de la maladie, l'équilibre glycémique et le traitement par insuline, connus et confirmés dans cette étude, sont autant de facteurs qui doivent être pris en compte dans l'adaptation des intervalles de temps entre deux examens de dépistage.

→ C. CHAMARD

Service d'Ophtalmologie, CHU Gui de Chauliac, MONTPELLIER.

## Épidémiologie de la rétinopathie diabétique

Le diabète est un réel enjeu de santé publique : en 2015, 415 millions de personnes étaient atteintes à travers le monde et la Fédération internationale du diabète estime que plus de 600 millions de personnes seront affectées en 2040 [1]. Selon une récente méta-analyse mondiale portant sur 35 études et plus de 23 000 diabétiques, la prévalence de la rétinopathie diabétique serait de 35 %, dont 7 % de rétinopathie au stade proliférant [2]. En France, les diabétiques représentent 5 % de la population et 28 % d'entre eux présentent une rétinopathie diabétique. Différentes études épidémiologiques ont démontré que la rétinopathie est plus fréquemment associée au diabète de type 1, à une longue évolution de la maladie, au mauvais contrôle glycémique et

tensionnel ainsi qu'au traitement par insuline [3, 4].

## Quelles sont les recommandations en termes de dépistage ?

### 1. En France

Si les anciennes recommandations (Alfediarn, 1996) préconisaient un dépistage annuel de la rétinopathie chez tout patient diabétique de type 2, celles-ci ont été révisées en 2016 (Société française d'ophtalmologie et Société française du diabète) et tolèrent un dépistage tous les 2 ans chez les patients diabétiques de type 2 à moindre risque, c'est-à-dire indemnes de rétinopathie, non insulino-requérants et équilibrés sur le plan glycémique et tensionnel [5, 6]. En effet, aucune évolution de la rétinopathie chez ce type de patient n'avait été mise en évidence à 1 an dans différentes études épidémiologiques, rendant le dépistage annuel coûteux et

inutile [7]. Il a par ailleurs été démontré que le dépistage annuel n'était suivi que par 50 % des patients selon l'étude ENTRED (Échantillon National Témoin REprésentatif des personnes Diabétiques traitées, 2007-2010, France) [8].

En ce qui concerne les diabétiques de type 1, les sociétés savantes continuent à recommander un dépistage au moins annuel après 5 ans d'évolution de la maladie, même en l'absence de rétinopathie diagnostiquée au premier examen.

### 2. Et ailleurs...

Aux États-Unis, où quasiment 3 % de la population présente une rétinopathie diabétique, les recommandations de l'*American Diabetes Association* (2018) sont moins strictes qu'en France, avec un dépistage recommandé tous les 2 ans pour tout patient diabétique type 2 sans rétinopathie [9]. Cependant, dès le stade de rétinopathie minime, un dépistage annuel ou plus fréquent est

recommandé, comme cela est préconisé en France.

Certains pays européens, comme la Suède, sont encore moins sévères concernant les patients indemnes de rétinopathie et recommandent un dépistage tous les 3 ans seulement (*National Guidelines for Diabetes Care*, Suède, 2011). Le taux de patients atteints de rétinopathie est pourtant sensiblement semblable à celui observé en France puisqu'il est de 25 % [10]. Ce n'est donc pas le meilleur état de santé ophtalmologique des patients suédois qui a poussé les autorités à de tels intervalles de dépistage, mais bien l'observation d'une évolution lente de l'atteinte ophtalmologique chez ces patients indemnes au 1<sup>er</sup> examen de dépistage.

### Que nous apportent les données de "vraie vie" en France ?

À l'ère du Big Data, les réseaux de dépistage par télémedecine, dont les données sont systématiquement informatisées, représentent de précieuses bases de données. Le réseau Ophdiat (ophtalmologie diabète télémedecine), mis en place en 2004 par l'équipe du Pr Pascale Massin en Île-de-France, est un réseau de dépistage de la rétinopathie diabétique par télémedecine au sein d'unités hospitalières de diabétologie, de prisons et de centres municipaux de santé. Il comprend 46 centres en 2018 (**fig. 1**). Cette organisation vise à répondre aux besoins accrus de dépistage dans ce contexte d'épidémie de diabète.

Une récente étude a été menée sur les données d'Ophdiat entre 2004 et 2017 sur plus de 20 000 patients diabétiques de type 1 et 2 [11]. Ils présentaient un équilibre glycémique modéré (HbA1c moyenne = 8 %) et une durée moyenne d'évolution du diabète de 10 ans pour ceux de type 1 et 7 ans pour ceux de type 2. Celle-ci a permis d'évaluer l'incidence de la rétinopathie chez des



Fig. 1 : Centres de dépistage de la rétinopathie diabétique du réseau Ophdiat.

patients indemnes au 1<sup>er</sup> examen et sa progression chez des patients ayant une rétinopathie minime, sur 10 ans de suivi. La rétinopathie était gradée selon l'*international classification of diabetic retinopathy* (**tableau 1**).

L'incidence annuelle d'une rétinopathie nécessitant d'être adressée à un ophtalmologiste (*referable retinopathy*, c'est-à-dire un stade modéré et au-delà ou minime avec œdème maculaire diabétique) était d'environ 5 et 6 % chez les diabétiques de type 2 et type 1, respectivement, indemnes au premier examen. À 10 ans de suivi, moins de 20 % d'entre eux présentaient une *referable retinopathy* (**fig. 2**). L'intervalle de temps au

bout duquel on observait 5 % de patients initialement sains atteints d'une *referable retinopathy* était de 2,2 et 3 ans chez les diabétiques de type 1 et type 2, respectivement. Chez les diabétiques de type 2 indemnes au 1<sup>er</sup> examen et à faible risque (HbA1c < 7,5 %, absence d'insulinothérapie), cet intervalle était augmenté à 4,2 ans. Concernant les patients diagnostiqués avec une rétinopathie minime au premier examen du programme, environ 45 % d'entre eux présentaient une *referable retinopathy* après 10 ans de suivi (**fig. 3**). Chez ces derniers, l'intervalle de temps nécessaire pour observer 15 % de patients atteints de *referable retinopathy* était inférieur à 1 an, tous types de diabète confondus.

## POINTS FORTS

- Actuellement en France, le dépistage de la RD est recommandé :
  - type 1 : 1 fois par an après 5 ans de maladie, si le premier FO est normal ou stade minime ;
  - type 2 : 1 fois par an dès le diagnostic, si le premier FO est normal ou minime ;
  - type 2 à faible risque (pas de RD, bon équilibre glycémique et tensionnel) : 1 fois tous les 2 ans.
- Ce que l'on pourrait changer en l'absence de déséquilibre tensionnel ou glycémique :
  - type 2 sans rétinopathie au 1<sup>er</sup> examen : 1 fois tous les 3 ans ;
  - type 2 à faible risque : 1 fois tous les 4 ans.

Les facteurs de risque de rétinopathie identifiés dans cette étude sont concordants avec les données recueillies dans la littérature. Pour les 2 types de diabète, la durée d'évolution de la maladie, l'âge au diagnostic et le taux d'hémoglobine glyquée sont des facteurs d'incidence et d'évolution de la maladie. Chez les diabétiques de type 2 s'ajoutent le sexe masculin (*odds ratio* : 1,2) et le traitement par insuline (*odds ratio* : 7,8 vs 5,5 chez les patients traités par antidiabétiques oraux seuls et une référence de 1,0 chez les patients sous régime seul).

### En conclusion, devons-nous modifier nos pratiques ?

L'incidence faible de la rétinopathie observée chez les diabétiques indemnes au 1<sup>er</sup> examen en condition de "vie réelle" incite à élargir l'intervalle de temps entre 2 examens de dépistage. Il serait acceptable de réaliser un fond d'œil dilaté seulement tous les 3 ans chez les diabétiques de type 2 indemnes au 1<sup>er</sup> examen, voire tous les 4 ans chez ceux de type 2 à faible risque (pas de rétinopathie diabétique, non insulino-traité, HbA1c < 7,5 %). Les résultats de la présente étude confirment l'intérêt du dépistage annuel dès l'observation d'une rétinopathie minime au 1<sup>er</sup> examen.

L'incidence dans le cadre du diabète de type 1 est légèrement supérieure et la

|                              | Stade | Observations cliniques   |
|------------------------------|-------|--|
| Pas de RD apparente          | 0     | Pas d'anomalies (stade ETDRS 10)   |
| RD non proliférative minime  | 1     | Microanévrismes seulement (stade ETDRS 20)   |
| RD non proliférative modérée | 2     | Stade plus sévère que le stade 1 mais moins sévère que le stade 3 (stades ETDRS 35, 43, 47)  |
| RD non proliférative sévère  | 3     | Un des critères suivants :<br>– hémorragies intrarétiniennes (> 20) dans les 4 quadrants<br>– anomalies veineuses dans 2 quadrants ou plus<br>– anomalies microvasculaires intrarétiniennes dans 1 quadrant ou plus<br>– pas de signe de rétinopathie proliférative (stade ETDRS 53 : règle 4-2-1) |
| RD proliférative             | 4     | Un ou plusieurs critères suivants :<br>– néovaisseaux<br>– et/ou hémorragies intravitréennes ou pré-rétiniennes (stades ETDRS 61, 65, 71, 75, 81, 85)  |

Tableau I : International classification of diabetic retinopathy, classification utilisée dans l'étude Ophdiat.

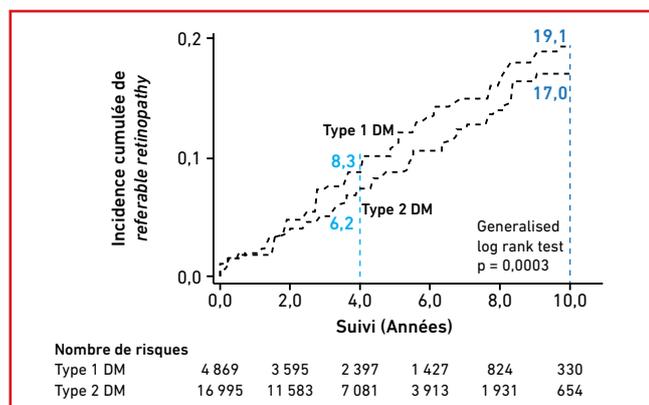


Fig. 2 : Incidence cumulée de referable retinopathy chez les patients sans rétinopathie au premier examen.

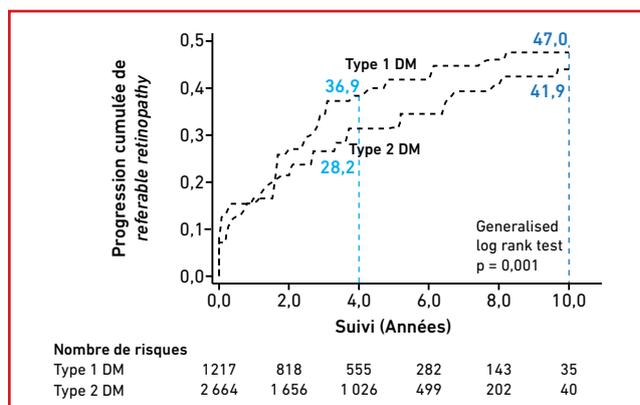


Fig. 3 : Progression cumulée vers une referable retinopathy chez les patients présentant une rétinopathie minime au premier examen.

maladie s'inscrit dans un contexte particulier, qui peut être celui de la puberté ou la grossesse. Il paraît donc judicieux de poursuivre des examens de dépistage annuels chez ces patients fragiles.

## BIBLIOGRAPHIE

1. IDF diabetes atlas - 7th edition. www.diabetesatlas.org
2. YAU JWY, ROGERS SL, KAWASAKI R *et al.* Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2012;35:556-564.
3. CUI J, REN JP, CHEN DN *et al.* Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy in Beijing, China: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 2017;7:e015473.
4. XU J, XU L, WANG YX *et al.* Ten-year cumulative incidence of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2001/2011. *PloS One*, 2014;9:e111320.
5. Référentiel pour le dépistage et la surveillance des complications oculaires du patient diabétique, 2016. www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/referentiel\_complications\_oculaires\_sfd\_sfo\_mmm.pdf
6. Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d'œil, 2010. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/synthese\_et\_recos\_depistage\_de\_la\_rd\_vf\_2011-03-02\_15-09-1\_169.pdf
7. YOUNIS N, BROADBENT DM, VORA JP *et al.* Liverpool Diabetic Eye Study. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet*, 2003;361:195-200.
8. FAGOT-CAMPAGNA A, SIMON D, VARROUD-VIAL M *et al.* Caractéristiques des personnes diabétiques traitées et adéquation du suivi médical du diabète aux recommandations officielles. ENTRED 2001. *BEH*, 2003;2001:238-239.
9. SOLOMON SD, CHEW E, DUH EJ *et al.* Diabetic retinopathy: A position statement by the american diabetes association. *Diabetes Care*, 2017;40:412-418.
10. WÄNDELL PE, GÄFVELS C. Patients with type 2 diabetes aged 35-64 years at four primary health care centres in Stockholm County, Sweden. Prevalence and complications in relation to gender and socio-economic status. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004;63:195-203.
11. CHAMARD C, DAIEN V, ERGINAY A *et al.* Ten-year incidence and assessment of safe screening intervals for diabetic retinopathy: the OPHDIAT study. *Br J Ophthalmol*, 2020.



**C. CHAMARD**

Service d'Ophtalmologie,  
CHU Gui de Chaulliac,  
MONTPELLIER.

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

# Intelligence artificielle à l'aide de l'ophtalmologiste pour interpréter l'OCT

**RÉSUMÉ :** L'OCT est utilisé de façon quotidienne pour évaluer la présence d'exsudation rétinienne. La mesure la plus souvent utilisée pour quantifier la sévérité de l'exsudation est l'épaisseur maculaire centrale, mais celle-ci reflète de façon variable et inexacte le volume de fluide intrarétinien. La détection automatisée du liquide intra- et/ou sous-rétinien pourrait donc être d'une grande aide en pratique clinique, en diminuant le temps d'interprétation des différentes coupes. Et la quantification automatisée de cette exsudation est, elle, un progrès majeur dans la précision de l'interprétation des OCT. L'intégration des différentes données d'imagerie comme l'OCT, les rétino-graphies et l'OCT-A associées à des données cliniques permettra d'améliorer la prédiction de l'évolution des rétino-pathies et les décisions thérapeutiques qui en découlent.

## → S. BONNIN

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

La lecture automatisée des OCT à l'aide de l'intelligence artificielle est développée depuis plusieurs années et le potentiel de cette association permet d'imaginer de nouvelles modalités d'exercice clinique. Nous avons en effet la chance d'avoir une spécialité très dynamique : l'OCT est apparu dans les années 1990, mais c'est grâce à la mise au point, la commercialisation des OCT de type *Spectral Domain* et donc l'amélioration de la qualité des images que les premiers algorithmes d'analyse des images ont été développés. Dès 2009 ont été proposées les premières segmentations automatisées des couches rétinienne [1]. Puis, en 2010, une première approche de détection automatisée du liquide intra- et/ou sous-rétinien a été publiée : elle utilisait alors des algorithmes basés sur la texture rétinienne [2]. Depuis ces travaux, nous avons assisté à une amélioration constante des algorithmes disponibles. Certains sont déjà utilisés quotidiennement, d'autres sont en cours de développement et pourraient révolutionner demain la prise en charge des maladies rétinienne.

De façon plus générale, l'intelligence artificielle (IA) – et notamment l'apprentissage profond (*deep learning*) – est de plus en plus utilisée en médecine, que ce soit en pratique clinique ou dans le cadre de protocoles de recherche. Le champ de l'imagerie constitue l'application la plus importante et la plus efficace des analyses liées à l'IA [3]. L'ophtalmologie, plus particulièrement la connaissance des pathologies rétinienne, profite pleinement de ces avancées : sont ainsi développés des algorithmes concernant la classification des pathologies, la segmentation des structures rétinienne, la détection du liquide sous-rétinien et, enfin, des algorithmes prédictifs de la sévérité de certaines pathologies rétinienne.

## Segmentation des couches rétinienne et détection du fluide intra- et ou sous-rétinien

Plusieurs équipes ont développé des algorithmes de segmentation des couches rétinienne ou de détection du liquide intra- et/ou sous-rétinien [4, 5]. Ces études proposent la segmentation d'un nombre variable de couches rétinienne [6, 7]. Les évaluations sont

effectuées sur un jeu de données parfois assez limité en quantité et diverses pathologies non exhaustives. Pour exemple, 50 volumes OCT (3 000 images) dont 25 provenant de patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ont été utilisés par Shah *et al.* [7] pour entraîner un algorithme à segmenter 3 couches rétinienne.

Comme pour la segmentation rétinienne, la localisation et l'estimation du volume des poches de liquide intra- et/ou sous-rétinien font aussi l'objet de la mise au point d'algorithmes, avec pour objectif une modernisation de la prise en charge de nos patients.

## Quelles sont les performances de ces algorithmes ?

Les progrès récents dans la segmentation des photographies couleur et des OCT montrent des performances équivalentes entre les classifications manuelles (réalisées par des ophtalmologistes) et les algorithmes d'apprentissage automatique [5]. Ainsi, Chakravarthy *et al.* [8] ont décrit les performances d'un algorithme de détection automatique de l'exsudation intrarétinienne (*fig. 1*).

Une sélection de 155 OCT de patients suivis pour une DMLA a été analysée. En testant la classification des rétino-logues et en la comparant à celle de l'algorithme, la précision était de 91 %, la sensibilité de 92 % et la spécificité de 91 %. Ces résultats sont très bons si l'on considère que certaines études rapportent une concordance de l'ordre de 80 % entre la classification réalisée par des ophtalmologues et le centre de lecture. Cette étude a montré que la concordance entre l'algorithme et les rétino-logues était extrêmement haute. La détection automatique du fluide est donc un outil potentiel puissant utile en pratique clinique.

Il s'agissait dans cette analyse d'une détection binaire de la présence de fluide, mais l'évaluation quantitative de l'œdème et du liquide sous-rétinien est aussi particulièrement importante quelle que soit la pathologie et peut être envisagée grâce à l'IA. Si la présence de liquide intrarétinien est un critère de retraitement utilisé de façon quotidienne, la mesure de l'œdème rétinien la plus souvent utilisée est l'épaisseur maculaire centrale qui est un reflet assez inexact du volume de l'œdème...

La quantification automatisée du liquide sous-rétinien a été récemment proposée par l'équipe de Vienne [4] : l'algorithme proposé utilise un réseau neuronal convolutif avec une architecture codeur-décodeur pour identifier le fluide intrarétinien et le fluide sous-rétinien (fig. 2). L'encodeur associe une image OCT à une représentation abstraite. Le décodeur, à son tour, relie cette intégration à une image d'étiquette de résolution d'entrée complète. Dans cette représentation, le liquide intrarétinien est marqué en vert, le liquide sous-rétinien est marqué en bleu et le tissu rétinien non fluide est marqué en rouge. Les zones d'arrière-plan sont marquées en noir.

La base de données utilisée était constituée de 1200 OCT de patients suivis pour

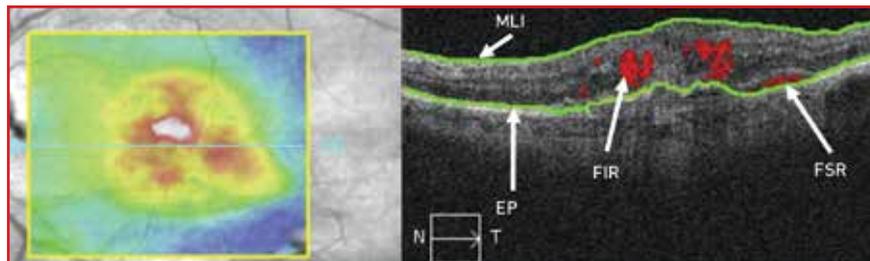


Fig. 1 : B-scan représentatif montrant le fluide sous- et intrarétinien (FIR et FSR, en rouge). L'algorithme souligne la membrane limitante interne (MLI) et l'épithélium pigmentaire (EP) en lignes vertes, d'après [8].

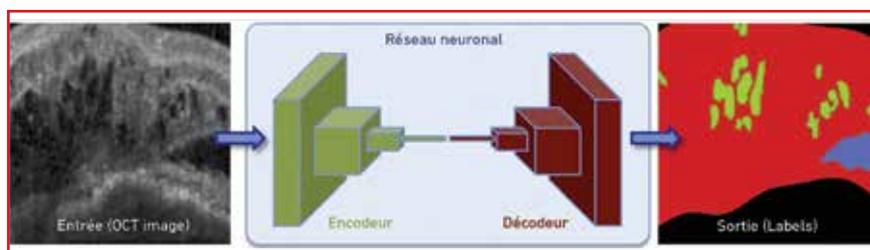


Fig. 2 : Illustration de la méthode automatisée. L'approche se compose d'un réseau neuronal convolutif avec une architecture encodeur-décodeur pour identifier le liquide intrarétinien et sous-rétinien. L'encodeur caractérise l'image OCT en une représentation abstraite. Le décodeur, à son tour, caractérise cette structure en une image figurant ces données. Le liquide intrarétinien est marqué en vert, le liquide sous-rétinien en bleu et le reste du tissu rétinien en rouge (d'après [4]).

une DMLA, un œdème maculaire diabétique ou une occlusion veineuse. Deux types d'OCT différents ont été utilisés : Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) et Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), ce qui est particulièrement intéressant car l'efficacité de l'algorithme dépend de la base de données. Cette méthode diagnostique automatisée basée sur l'apprentissage profond a atteint une précision optimale pour la détection et la quantification du liquide intrarétinien pour les trois maculopathies étudiées. La détection du fluide sous-rétinien était elle aussi très précise, avec de meilleures performances dans la DMLA et les occlusions veineuses rétinienne (OVR) que dans l'œdème maculaire diabétique.

Ce travail a confirmé une corrélation linéaire entre les méthodes automatique ou manuelle de localisation et de détection du liquide (coefficient moyen de corrélation Pearson de 0,90 pour le liquide intrarétinien et de 0,96 pour le liquide sous-rétinien).

### Quels sont les intérêts de la détection et de la quantification automatisées du liquide intra- et sous-rétinien ?

La détection automatique du fluide est une aide en pratique clinique : pour exemple, un tel algorithme pourrait permettre de diminuer le temps d'examen de tous les B-scans d'un cube maculaire, en donnant une indication sur la présence ou non d'exsudation rétinienne. Cette détection automatique a aussi un intérêt pour le suivi à domicile de nos patients. C'est d'ailleurs l'intérêt de l'algorithme utilisé par Chakravarthy *et al.* [8] et développé par la société Notal qui commercialise un appareil OCT portable qui, couplé à l'IA, permet de suivre régulièrement les patients à domicile et d'alerter l'ophtalmologiste si nécessaire.

La quantification pourrait permettre de définir des nouveaux biomarqueurs rétinien, de différencier différents types de liquides et leurs valeurs prédictives

potentielles. La valeur prédictive de la quantification automatisée du liquide intrarétinien avait d'ailleurs été étudiée par Schmidt-Erfurth [9] en utilisant la base de données d'Harbor. Les scans des cubes OCT mensuels de cette base de données ont été traités par cet outil informatique validé et complètement automatisé d'analyse de l'image. Le système produit une segmentation en 3 dimensions des couches rétinienne, de l'œdème intrarétinien, du liquide sous-rétinien et des décollements de l'épithélium pigmentaire. Les biomarqueurs OCT extraits et les mesures de l'acuité visuelle initiale et aux mois 1, 2 et 3 ont été utilisés pour prédire l'acuité visuelle à 12 mois. Cette approche a aussi été utilisée pour corréler la structure de l'OCT à l'acuité visuelle.

Cette étude a montré une corrélation modeste entre les données OCT et l'acuité visuelle au stade initial. Et les analyses suivantes ont montré que le devenir fonctionnel était déterminé essentiellement par le **niveau d'acuité visuelle pendant la phase d'initiation** avec une influence mineure des caractéristiques du fluide. Il s'agissait d'un travail évaluant différents biomarqueurs rétiens comme l'extension horizontale du liquide intrarétinien dans les 1 à 3 mm de l'aire fovéolaire ainsi que le volume du fluide intrarétinien et ces données n'auraient pas pu être analysées aussi précisément qu'à l'aide de l'IA.

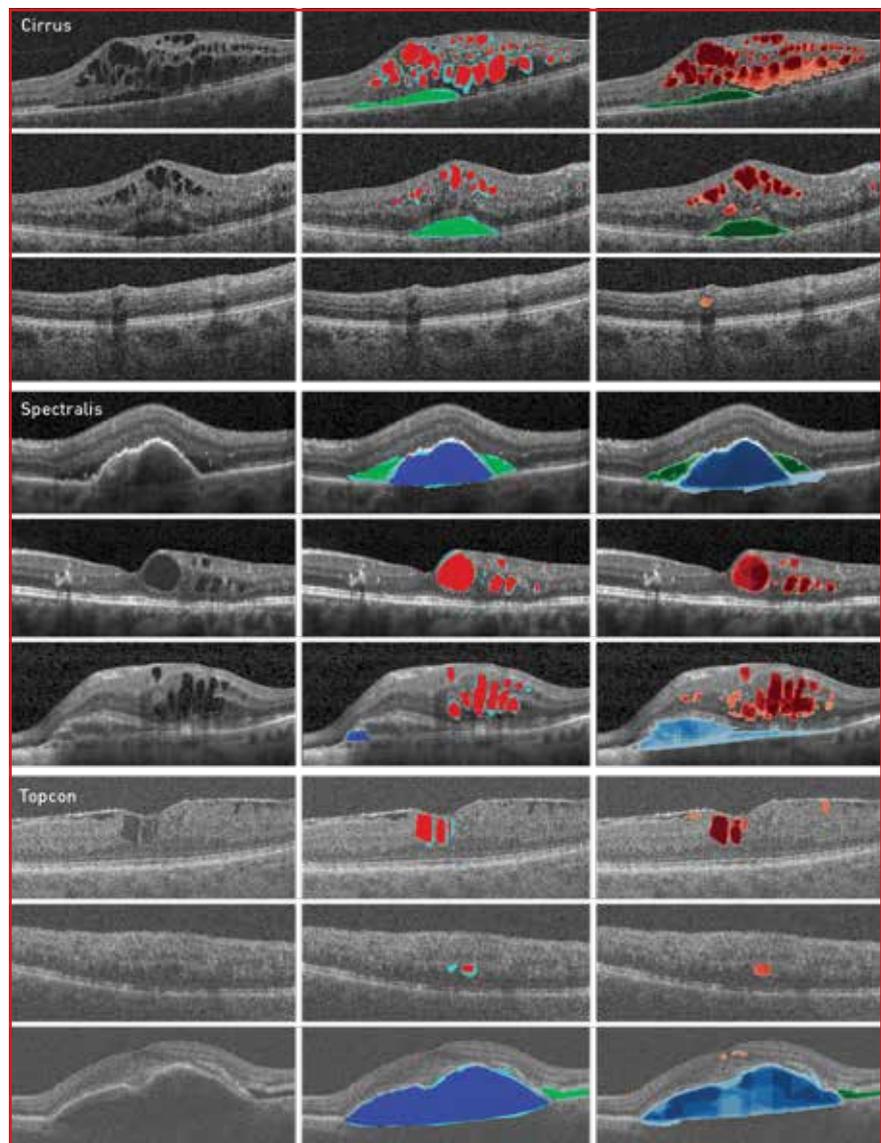
### Est-ce que tous les algorithmes sont équivalents ?

Deux centres (Vienne et Pays-Bas) ont créé une base de données publique "de référence" et ont proposé le concours RETOUCH (Retinal OCT Fluid Challenge – [retouch.grand-challenge.org](http://retouch.grand-challenge.org)) qui concernait la détection et la segmentation des différents types de fluides intra- et sous-rétiens pour 112 OCT de différents types (DMLA et OVR; Spectralis, Cirrus, Topcon). Huit équipes ont relevé le challenge [10] et ont montré

leur efficacité pour la détection du fluide avec une bonne concordance entre les algorithmes, mais aucune des méthodes n'était capable de segmenter et de différencier les trois types de fluides (**fig. 3**). De nombreuses méthodes avaient été publiées auparavant mais aucune n'avait été évaluée sur ces différents types d'images rétinienne en utilisant un standard différent. Cela crée une

comparaison indépendante et juste des difficultés de performance.

Cette dernière étude montre que les algorithmes doivent encore être améliorés mais ont un potentiel énorme d'aide à la prise en charge de nos malades. L'intégration par l'IA de différents outils d'imagerie et de données cliniques permettra probablement aussi de gagner en



**Fig. 3 :** Tache de segmentation. Les résultats qualitatifs sont groupés par type d'OCT: Cirrus, Spectralis et Topcon. **À gauche** OCT B-scan, **au milieu** référence standard avec masque d'exclusion (cyan), **à droite** la distribution des segmentations réalisées par les différentes équipes: les couleurs les plus foncées désignent la meilleure concordance des 8 équipes. Liquide: intrarétinien (rouge), sous-rétinien (vert) et décollement de l'épithélium pigmentaire (bleu, d'après [10]).

## POINTS FORTS

- L'interprétation de l'OCT est déjà facilitée par des modules de segmentation rétinienne que nous utilisons quotidiennement.
- La mise au point d'algorithmes de détection automatisée du liquide intra- et/ou sous-rétinien devrait encore améliorer la prise en charge de nos patients et pourrait permettre leur suivi à domicile.
- D'autres algorithmes ont montré leur efficacité pour la quantification du liquide intra- et/ou sous-rétinien et une distinction de ces différents types de liquides.

fiabilité et en efficacité. De nombreux projets de recherche sont actuellement développés et devraient permettre d'optimiser nos diagnostics et nos décisions thérapeutiques.

### BIBLIOGRAPHIE

1. GARVIN MK, ABRÁMOFF MD, WU X *et al.* Automated 3-D intraretinal layer segmentation of macular spectral-domain optical coherence tomography images. *IEEE Trans Med Imaging*, 2009;28:1436-1447.
2. QUELLEC G, LEE K, DOLEJSI M *et al.* Three-dimensional analysis of retinal layer texture: identification of fluid-filled regions in SD-OCT of the macula. *IEEE Trans Med Imaging*, 2010;29:1321-1330.
3. JIANG F, JIANG Y, ZHI H *et al.* Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol*, 2017;2:230-243.
4. SCHLEGL T, WALDSTEIN SM, BOGUNOVIC H *et al.* Fully automated detection and quantification of macular fluid in OCT using deep learning. *Ophthalmology*, 2018;125:549-558.
5. SCHMIDT-ERFURTH U, SADEGHIPOUR A, GERENDAS BS *et al.* Artificial intelligence in retina. *Prog Retin Eye Res*, 2018;67:1-29.
6. FANG L, CUNEFARE D, WANG C *et al.* Automatic segmentation of nine retinal layer boundaries in OCT images of non-exudative AMD patients using deep learning and graph search. *Biomed Opt Express*, 2017;8:2732-2744.
7. SHAH A, ZHOU L, ABRÁMOFF MD *et al.* Multiple surface segmentation using convolution neural nets: application to retinal layer segmentation in OCT images. *Biomed Opt Express*; 2018;9:4509-4526.
8. CHAKRAVARTHY U, GOLDENBERG D, YOUNG G *et al.* Automated identification of lesion activity in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2016;123:1731-1736.
9. SCHMIDT-ERFURTH U, BOGUNOVIC H, SADEGHIPOUR A *et al.* Machine learning to analyze the prognostic value of current imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*, 2018;2:24-30.
10. BOGUNOVIC H, VENHUIZEN F, KLIMSCHA S *et al.* RETOUCH: The Retinal OCT Fluid Detection and Segmentation Benchmark and Challenge. *IEEE Trans Med Imaging*, 2019;38:1858-1874.



**S. BONNIN**

Service d'Ophtalmologie,  
Hôpital Lariboisière, PARIS.

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

# Fossette colobomateuse de la papille : résultats de la chirurgie des schisis maculaires

**RÉSUMÉ :** La maculopathie schisique liée à une fossette colobomateuse est due à une infiltration des couches rétinienne par du liquide d'origine vitréenne ou céphalo-rachidienne. Le mécanisme d'infiltration reste discuté. Son traitement est chirurgical dès lors qu'il existe une évolution fonctionnelle défavorable et repose sur la vitrectomie. Certains cas pouvant évoluer naturellement vers une amélioration, l'indication opératoire ne se pose pas en urgence.

Divers gestes associés à la vitrectomie sont proposés pour améliorer son taux de succès mais n'ont pas encore fait preuve formellement de leur intérêt. Ils sont souvent réalisés en deuxième intention en cas de récurrence. L'amélioration anatomique et fonctionnelle postopératoire peut être lente et prendre de nombreux mois. Le succès primaire de la chirurgie est de l'ordre de 80 %.

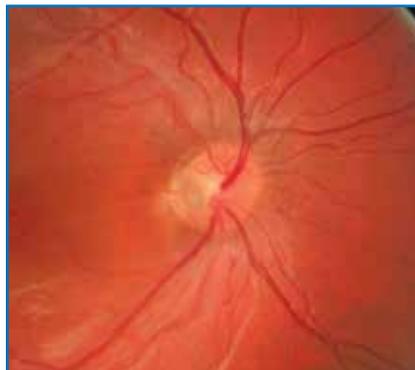
→ C. MOREL, J. CONRATH, F. DEVIN,  
F. MATONTI, B. MORIN  
Centre Monticelli-Paradis d'Ophtalmologie,  
MARSEILLE.

Descrite depuis plus de 100 ans par Wiethe, la fossette colobomateuse n'est pas qu'une curiosité clinique. Elle peut s'accompagner d'une maculopathie altérant significativement la fonction visuelle. La compréhension physiopathologique de sa survenue reste encore discutée, il en est de même du choix de la technique chirurgicale optimale pour la traiter. La rareté de cette pathologie fait qu'il n'existe pas d'étude comparative évaluant les différents traitements et gestes chirurgicaux qui ont été proposés.

## ■ Diagnostic

Le diagnostic de la fossette est essentiellement clinique, avec la visualisation au niveau de la papille d'une dépression grisâtre généralement unique, avasculaire, préférentiellement temporale

ou inférieure (*fig. 1*). Une artère cilio-rétinienne est souvent associée. La fossette peut être associée à d'autres anomalies du nerf optique comme un colobome du nerf optique. Elle peut être bilatérale. Cette anomalie est essentiellement congénitale mais elle a été décrite également secondairement à une myopie forte et à un glaucome. La maculopathie qui l'accompagne dans environ deux tiers des cas prend l'aspect d'un schisis maculaire associé ou non à une bulle de décollement séreux rétinien.

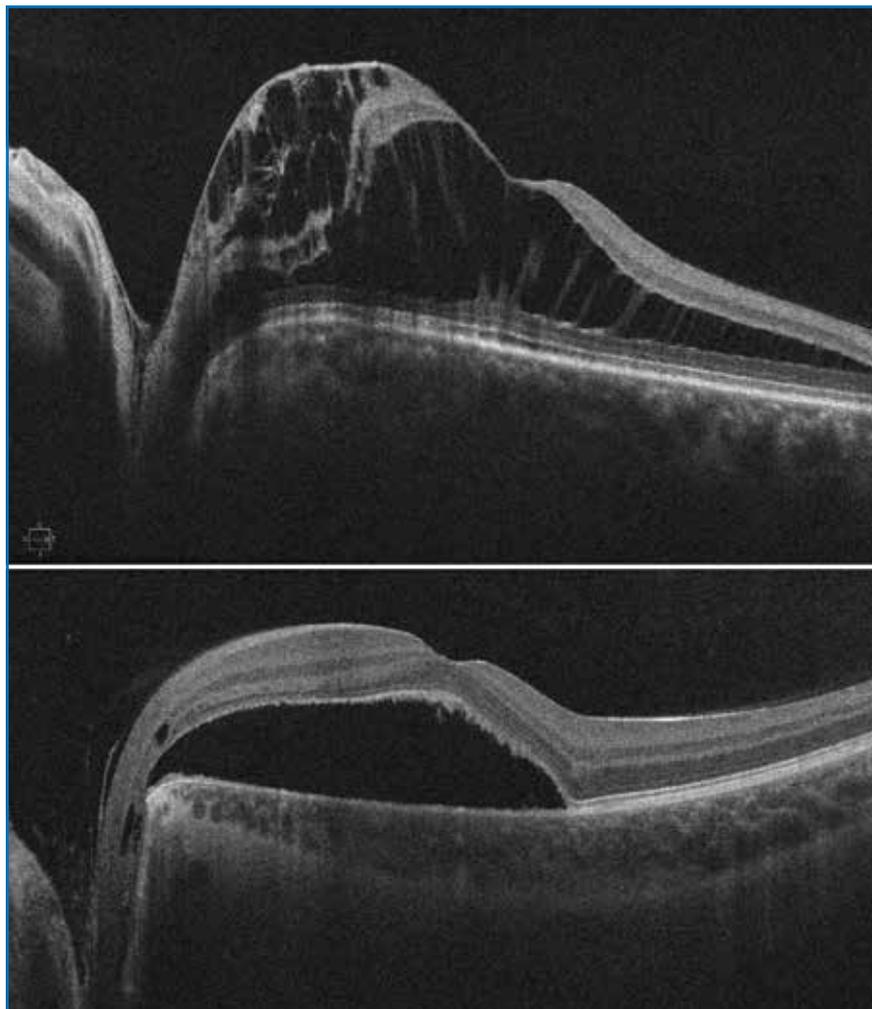


**Fig. 1 :** Fossette temporelle associée à deux artérioles cilio-rétiniennes.

L'OCT est l'examen essentiel pour son étude et surveiller son évolution. On observe une infiltration liquidienne des différentes couches rétinienne. Par ordre de fréquence, on retrouve un aspect schisique des couches internes, des couches externes et un décollement séreux rétinien (*fig. 2*). Ces localisations anatomiques ne sont pas toujours associées et, chez certains patients, un décollement séreux rétinien peut prédominer. On retrouve dans notre expérience une rupture des couches externes de la rétine associée, plus ou moins importante, dans environ 45 % des cas. Rarement, il arrive que la maculopathie ne soit pas accompagnée d'une fossette cliniquement visible. Seules des coupes fines du nerf optique pourront en OCT confirmer le diagnostic en visualisant la fossette (*fig. 3*).

## ■ Physiopathologie de la maculopathie

De nombreux auteurs ont proposé plusieurs théories pour expliquer l'origine



**Fig. 2 :** Aspects de maculopathie liée à une fossette. **En haut :** schisis en nasal de la fovéa des couches internes et schisis des couches externes de toute la macula. **En bas :** maculopathie avec décollement séreux rétinien presque exclusif.

du fluide et son mécanisme d'accumulation avec des arguments recevables. L'origine vasculaire est considérée actuellement comme peu probable (absence de fluorescéine passant dans les espaces intra- et sous-rétiniens). L'origine vitréenne ou céphalo-rachidienne du liquide infiltrant la rétine reste débattue [1]. Du silicone ou du gaz utilisé en peropératoire a été retrouvé, selon les publications, à la fois au niveau des espaces sous-rétiniens et au niveau des espaces sub-arachnoïdiens.

Deux théories sont proposées pour le mécanisme d'accumulation :

>>> La théorie des tractions vitréennes est argumentée par le fait que certaines maculopathies ont disparu après un décollement postérieur du vitré, que l'on retrouve fréquemment en peropératoire une adhérence vitréenne importante au niveau papillaire et que la vitrectomie avec ablation de la hyaloïde postérieure ou même l'indentation maculaire donne des résultats satisfaisants.

>>> La théorie du gradient de pression est basée sur la possibilité, *via* la fossette colobomateuse, d'un flux liquidien entre la cavité oculaire et les espaces méningés selon un gradient de pression entre ces deux compartiments. Le flux peut être entrant ou sortant en fonction de la pression dans le liquide



**Fig. 3 :** Maculopathie schisique typique avec fossette uniquement visible en OCT.

## POINTS FORTS

- La fossette colobomateuse est une pathologie rare compliquée fréquemment d'une maculopathie.
- L'OCT est l'examen indispensable à son diagnostic et au suivi du patient.
- La vitrectomie avec ablation de la hyaloïde postérieure est la technique de référence. Des gestes associés peuvent être proposés, surtout en cas de récurrence.
- L'indication opératoire repose plus sur l'attente fonctionnelle que sur l'aspect anatomique et ne représente pas une urgence thérapeutique.
- La récupération anatomique et fonctionnelle peut prendre plusieurs mois voire des années.

céphalo-rachidien (LCR) qui varie dans le temps (la pression du LCR oscille avec le rythme cardiaque, le rythme respiratoire et le positionnement). La présence de tissus à la surface de la fossette ou un vitré non décollé favoriserait de plus le flux vers les couches rétinienne et leur infiltration.

En fait, ces deux théories ne sont pas contradictoires et il est possible que les mécanismes puissent être associés. Les fossettes n'ayant pas toujours les mêmes caractéristiques et la même situation anatomique, un mécanisme pourrait prévaloir selon le cas.

### ■ Indication thérapeutique

L'indication thérapeutique est davantage portée sur l'altération de la fonction visuelle et son évolution que sur les altérations anatomiques objectivées par l'OCT. Il peut exister une grosse discordance entre un aspect anatomique très perturbé et une acuité conservée. Bloch [2] retrouve comme facteur de risque de baisse d'acuité importante la présence de liquide sous-rétinien. Dans notre expérience, la rupture des couches externes était également liée à une atteinte fonctionnelle sévère.

La maculopathie liée à une fossette n'est donc pas une urgence chirurgicale, d'autant plus que son évolution n'est pas univoque et souvent assez lente. Les plus optimistes estiment qu'une amélioration est possible et peut survenir dans 25 % des cas [2]. L'âge relativement jeune des patients (34 ans dans notre série de 17 cas sur 25 ayant eu une action thérapeutique) incite également à ne pas se précipiter vers une chirurgie sans certitude. Si la baisse de la fonction visuelle est récente, l'indication opératoire sera prise après au moins deux consultations successives espacées de plusieurs semaines.

Chez l'enfant, le problème d'une amblyopie associée rend la décision opératoire encore plus difficile. L'anamnèse essaiera de déterminer au mieux la durée de l'altération fonctionnelle.

### ■ Traitement

L'absence de certitude physiopathologique rend la compréhension de nos actions thérapeutiques un peu difficile et explique le nombre important de thérapies proposées et essayées au gré des avancées techniques (laser, gaz, vitrectomie, greffe, fenestration).

La vitrectomie postérieure associée à l'ablation de la hyaloïde postérieure est actuellement la technique de référence même si d'autres traitements ont été essayés historiquement. Les corticoïdes et l'acétazolamide ont été proposés mais n'ont que des résultats temporaires et ne sont plus d'actualité. Le laser seul autour du nerf optique donne des résultats assez faibles et un taux de récurrences important. S'il est associé préalablement à une injection intravitréenne de gaz puis à un positionnement, les résultats sont meilleurs avec plus de 50 % de succès [3]. L'indentation maculaire a donné des résultats intéressants mais cette technique est peu utilisée en raison d'une certaine difficulté et des risques de complications importantes dans des mains peu entraînées.

Finalement, la vitrectomie est devenue la technique de choix après que de très nombreuses petites séries ont montré son efficacité avec un taux important de succès [1]. La grande majorité des opérateurs réalise un décollement postérieur du vitré complet et associe ou non les gestes suivants : un tamponnement par gaz, un laser péripapillaire plus ou moins complet, une ablation de la limitante interne (LI). Abouammoh [4], dans une large série, ne retrouve pas d'intérêt à l'ablation de la LI et à la réalisation de laser en bordure du nerf optique.

D'autres gestes associés ont également été proposés : le drainage du liquide au niveau de la macula à l'aide d'une canule 42 G, la réalisation d'une fenestration au niveau péripapillaire afin de permettre une évacuation du liquide vers la cavité vitréenne, la réalisation d'une neurotomie radiaire. À ce jour, aucune étude comparative ne permet de dire si cela augmente significativement le taux de succès de la vitrectomie.

Enfin, des techniques permettant de fermer la communication anormale entre les espaces intrarétiniens, sous-arachnoïdiens et la cavité vitréenne ont vu le jour, telles l'utilisation de concentré plaquettaire autologue, la mise en place

de plug en sclère autologue, la réalisation d'un volet de limitante interne inversé ou enfin l'utilisation de membrane amniotique [5-7]. Dans l'attente de séries plus grandes et d'un recul plus important, il est difficile de dire si ces techniques doivent être réalisées en première intention ou réservées aux cas de récurrence. Ce d'autant plus que dans une méta-analyse regroupant 342 patients, Zheng [8] ne retrouve pas de différences significatives entre les 6 techniques les plus utilisées associant la vitrectomie à divers gestes comme les plugs, le laser péripapillaire, le tamponnement, les fenestrations ou l'ablation de la limitante interne.

Dans notre série de 16 cas opérés par vitrectomie, nous avons réalisé en première intention l'ablation de la hyaloïde postérieure et un tamponnement par gaz dans tous les cas, et seulement une fois l'ablation de la limitante interne. Notre taux de succès primaire anatomique a été de 81 %, conforme à ce qui est publié (de 56 à 100 %). 2 des 3 patients qui ont récidivé ont été réopérés avec ablation de la limitante interne, adjonction de laser péripapillaire et tamponnement par gaz entraînant une amélioration partielle de la maculopathie. 2 patients ont développé un décollement de rétine postopératoire, l'un à 15 jours et l'autre à 8 ans de sa vitrectomie, traité avec succès. Les résultats fonctionnels avec un recul moyen de 6 ans sont favorables avec une amélioration de l'acuité chez 14 des 16 patients (fig. 4). Seul un patient a eu une détérioration de sa vision qui est passée de 0,25 à 0,05 en raison d'une atrophie fovéolaire d'origine inexpliquée.

L'amélioration anatomique et fonctionnelle qui s'en suit peut prendre plusieurs mois à plusieurs années [9]. Il ne faut donc pas parler d'échec thérapeutique avant plusieurs examens cliniques et OCT consécutifs et ne pas ré-intervenir s'il y a une amélioration même modeste entre deux examens. On peut, chez certains sujets, observer un processus de restauration presque complet de la rétine avec réapparition d'une zone ellipsoïde (fig. 5).

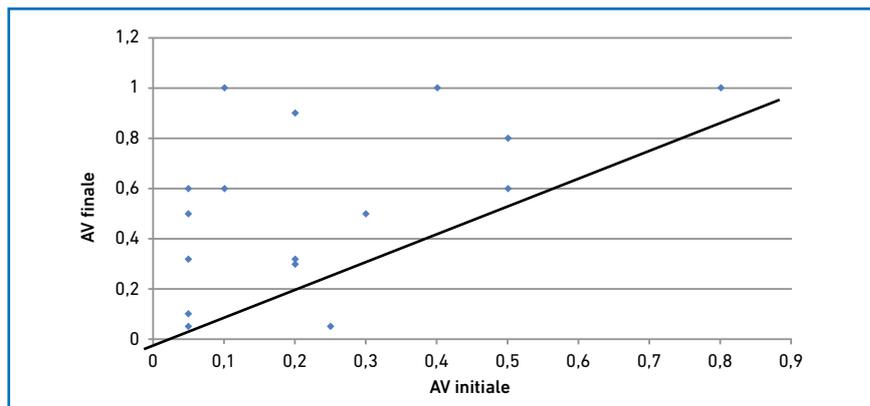


Fig. 4 : Résultats fonctionnels de la vitrectomie pour maculopathie schisique, à propos de 16 cas.

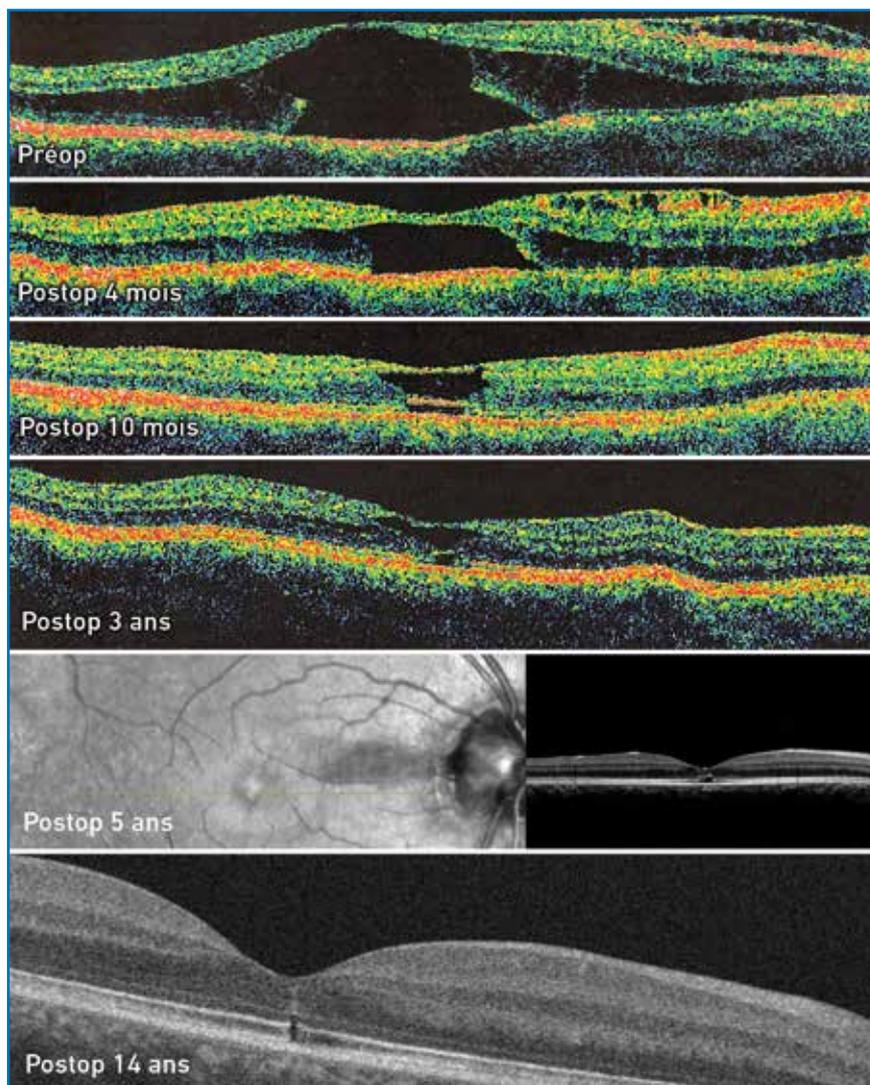


Fig. 5 : Évolution postopératoire très progressive après vitrectomie chez un patient de 16 ans opéré par vitrectomie, ablation de hyaloïde et tamponnement par gaz. L'acuité remonte de 0,2 à 0,9 P2.



# La notion de tolérance : un point clé dans les thérapeutiques en ophtalmologie

**RÉSUMÉ :** Pour nous, ophtalmologues, les notions de pharmacologie et de pharmacovigilance sont souvent bien lointaines. Or, il est indispensable pour tout clinicien d'être à l'aise avec les différentes phases de développement de nos thérapeutiques. Un parcours long, semé d'embûches et où peu de molécules arriveront au final sur le marché avec une AMM et un remboursement. En ophtalmologie, nous avons la chance d'avoir des thérapeutiques efficaces, sûres et bien éprouvées. Pour pouvoir suivre les phases de développement des molécules à venir, il convient de garder une réserve car, pour chaque nouvelle molécule, nous devons obtenir la certitude d'une innocuité, d'une efficacité et d'une bonne tolérance. Si et seulement si ces étapes sont validées, alors les molécules se développeront dans nos pratiques cliniques.

Nous voulons, dans cet article, rappeler le parcours d'une molécule en développement au travers des différentes phases de validation. Vous trouverez ainsi des rappels sur des notions élémentaires de pharmacologie. Ces étapes seront illustrées de quelques exemples rencontrés en ophtalmologie ces dernières années. Nous ferons ensuite un point sur les thérapeutiques actuelles en rétine médicale et sur les molécules à venir.

## → M. STREHO

Centre Explore Vision, PARIS  
et RUEIL-MALMAISON,  
Hôpital Lariboisière, PARIS,  
HIA Bégin, SAINT-MANDÉ.

### Le profil de sécurité dans le développement clinique

La première caractéristique étudiée lors du développement préclinique d'une nouvelle molécule est la tolérance. Elle se définit par la capacité de l'organisme à supporter sans effet gênant l'administration de substances chimiques, dont des médicaments, ou des traitements par des agents physiques [1]. Cette capacité est fondamentale avant de lancer des études cliniques sur une plus large échelle qui permettront de valider l'efficacité de la molécule.

### 1. Le développement d'une molécule à travers différentes phases (fig. 1)

Après l'identification d'une nouvelle cible thérapeutique, c'est-à-dire en général un mécanisme essentiel à la survenue d'une maladie, des milliers de molécules susceptibles de présenter un intérêt thérapeutique sont sélectionnées. Les études précliniques peuvent durer jusqu'à 2 ans. Les différentes phases de développement clinique peuvent également prendre entre 2 et 5 ans. Finalement, sur 10 000 molécules testées dans la recherche exploratoire, seule une centaine arrivera à la phase de tests précliniques. Dix d'entre elles arriveront peut-être à la phase de tests cliniques et seulement une sera mise sur le marché.

Les essais réalisés dans le cadre du développement clinique se déroulent selon les bonnes pratiques cliniques et peuvent être réalisés en milieu hospitalier ou en cabinet médical, sous la responsabilité de médecins experts (les investigateurs) [2]. Les essais cliniques nécessitent un avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP) et une autorisation délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

### >>> Phase I : tolérance ou innocuité (volontaires sains)

Des doses croissantes de la nouvelle molécule sont administrées à des volontaires sains, sous étroite surveillance. Cette phase permet d'évaluer les grandes

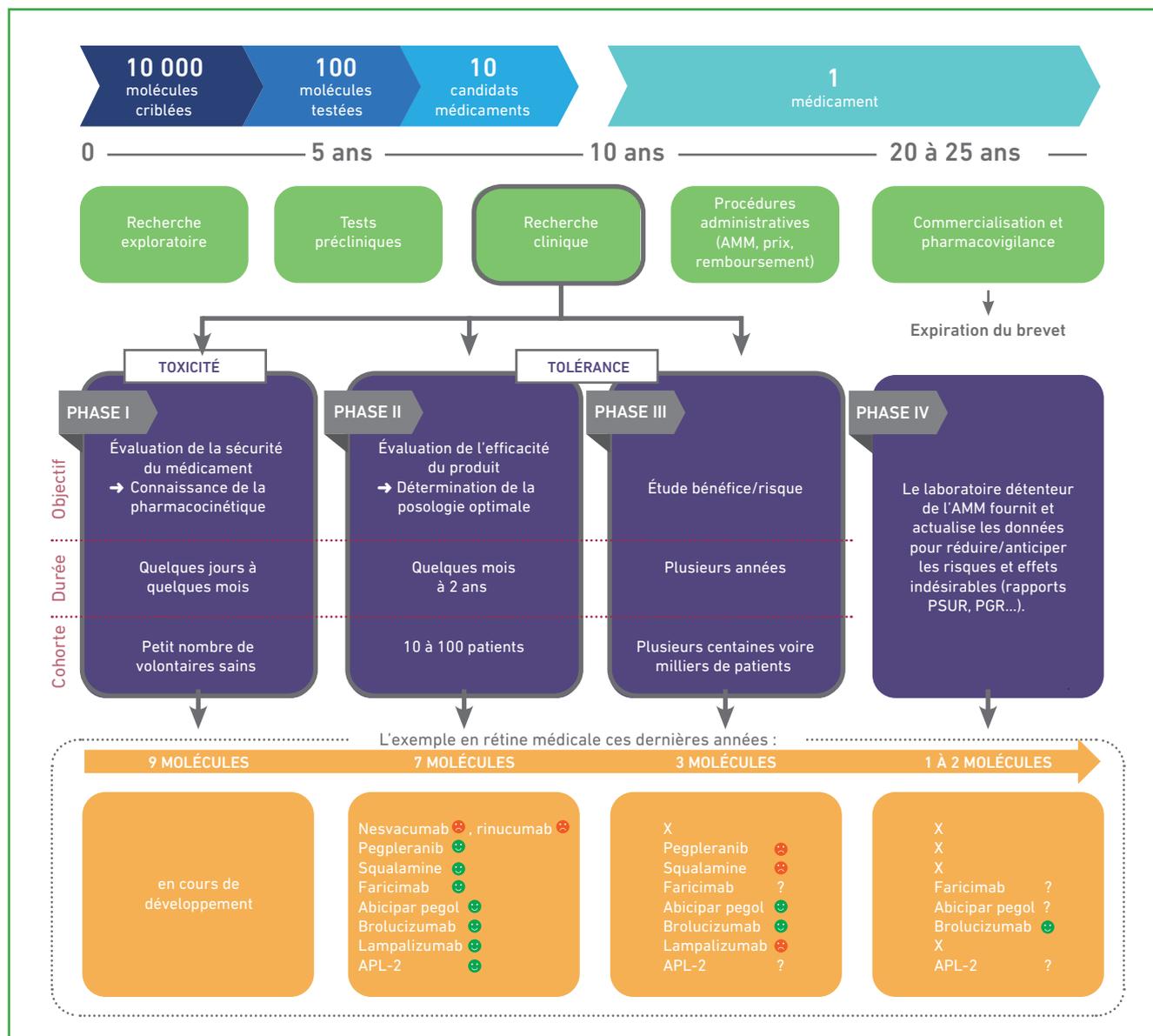


Fig. 1 : Les différentes phases de développement d'une molécule. AMM: autorisation de mise sur le marché; PGR: plan de gestion des risques; PSUR: rapport périodique actualisé relatif à la sécurité.

lignes du profil de tolérance du produit et de son activité pharmacologique, ainsi que d'évaluer sa toxicité.

**>>> Phase II: efficacité du produit sur de petites populations et recherche de la dose idéale (petit nombre de patients avec une stricte sélection)**

Cette phase se déroule chez un petit nombre de patients hospitalisés. Il s'agit

ici de définir la dose optimale, c'est-à-dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur avec le moins d'effets secondaires, ainsi que les éventuels effets indésirables. Les études de preuve servent à valider une nouvelle hypothèse de traitement chez le patient.

**>>> Phase III: études "pivots" (essais cliniques randomisés sur un grand nombre de patients) permettant l'éva-**

**luation du rapport bénéfice/risque des molécules**

Cette phase s'adresse à un grand nombre de patients et dure plusieurs années. Les patients sont sélectionnés selon des critères précis qui permettront de répondre à la question de l'efficacité du médicament testé comme nouveau traitement standard de la maladie concernée. Les essais de phase III permettent également

d'identifier les risques potentiels du nouveau médicament.

Durant cette phase, se déroulent également des essais relatifs au développement industriel et au mode d'administration et de conditionnement (gélules, comprimés, sirop).

**>>> Phase IV : études réalisées après la mise sur le marché**

Elles permettent d'approfondir la connaissance du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et d'évaluer à grande échelle et sur le long terme

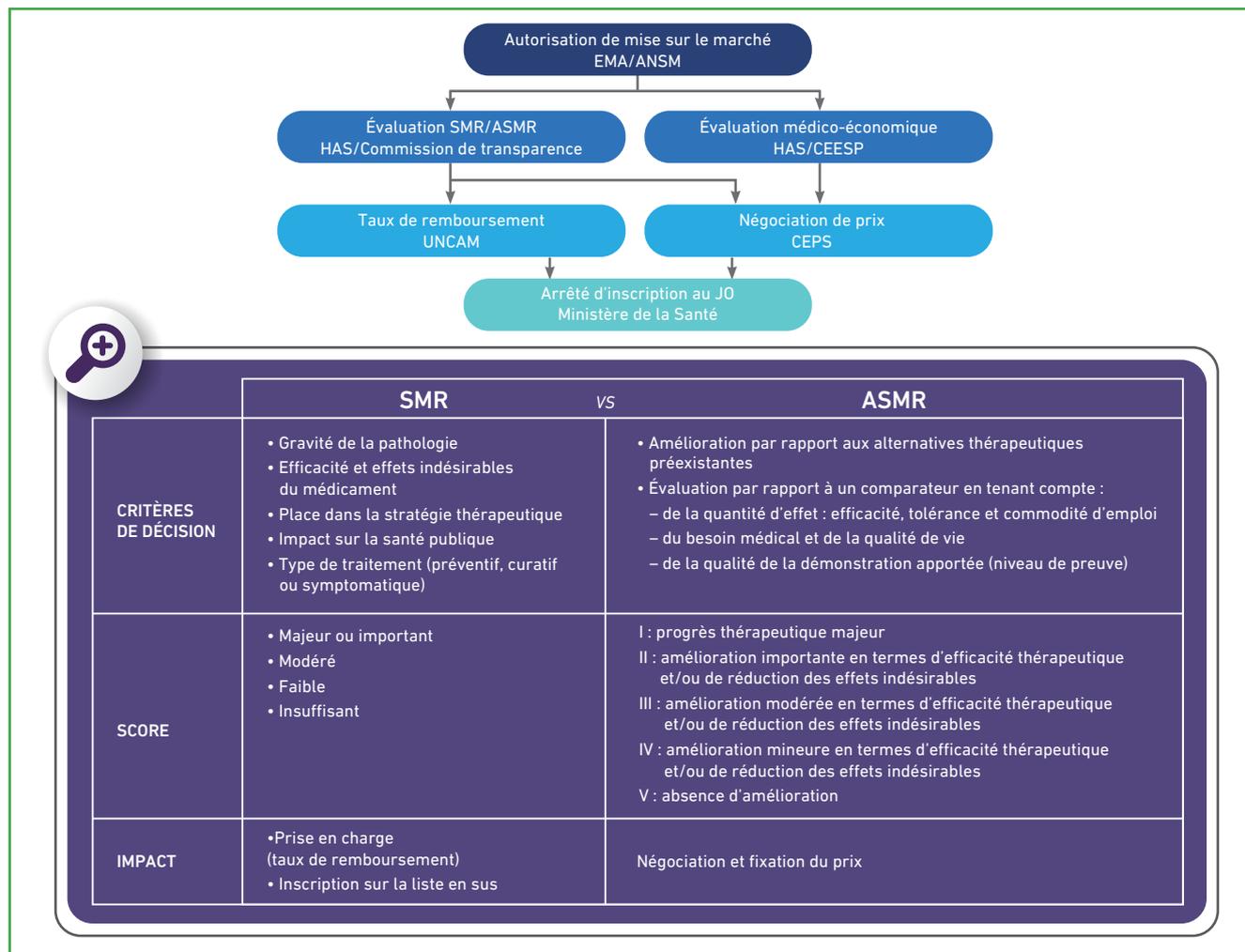
son efficacité et sa tolérance, ses effets dans des sous-groupes de patients spécifiques non étudiés auparavant ou en comparaison à de nouveaux produits de référence. Cette phase se déroule en parallèle du suivi de sécurité du produit par les programmes de pharmacovigilance.

De même que les professionnels de santé doivent remonter les effets indésirables aux autorités, les laboratoires pharmaceutiques sont dans l'obligation de déclarer aux autorités réglementaires toutes les informations post-commercialisation relatives à la sécurité de chaque produit pour lequel ils sont titulaires et exploitants

de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ces informations sont résumées dans un rapport périodique à soumettre aux autorités de santé tous les 6 mois pendant les 2 premières années de la vie du médicament, puis tous les ans pendant les 3 années suivantes et enfin tous les 5 ans tant que ce dernier est commercialisé.

**2. Accès au marché (fig. 2)**

Suite aux différentes étapes du développement clinique, un dossier de demande d'AMM pour une nouvelle molécule est ensuite soumis aux autorités réglementaires qui en évaluent le rapport



**Fig. 2 :** Accès au marché d'une nouvelle molécule. ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; ASMR: amélioration du service médical rendu; CEESP: Commission évaluation économique et de santé publique; CEPS: Comité économique des produits de santé; EMA: Agence européenne des médicaments; HAS: Haute Autorité de santé; JO: journal officiel; SMR: service médical rendu; UNCAM: Union nationale des caisses d'assurance maladie.

bénéfice/risque. Au niveau européen, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Commission européenne (CE) sont en charge de cette évaluation.

Après l'octroi de l'AMM, la Haute Autorité de santé (HAS) réalise une évaluation approfondie en vue de l'accès au remboursement de la nouvelle molécule. La Commission de la transparence (CT) au sein de la HAS attribue ainsi un niveau de service médical rendu (SMR, d'insuffisant à important) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR, de I à V). Le SMR conditionne le taux de remboursement et l'ASMR le prix que le médicament obtiendra. Le prix est donc fixé après négociation avec le Comité économique des produits de santé (CEPS), organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la Santé, de la Sécurité sociale ainsi que de l'Économie.

Ces trois étapes – obtention de l'AMM, fixation du taux de remboursement et du prix – conditionnent donc la mise à disposition d'un médicament et reposent sur des décisions pouvant être décalées dans le temps. À titre d'exemple, nous avons vécu ces dernières années avec l'acétonide de fluocinolone une situation inédite, avec des délais anormalement longs pouvant impacter la disponibilité d'une molécule sur le marché français. En effet, l'AMM a été octroyée en 2012, avec un avis favorable au remboursement accordé en 2013 et le prix fixé en 2019, pour enfin une mise à disposition pour les patients en 2019.

Malgré un programme de développement clinique se déroulant sur plusieurs années, des échecs surviennent pour certaines molécules lors de la réalisation des études de phase III, ne permettant pas à ces molécules de franchir l'étape de l'obtention d'une AMM. Ces échecs sont également très difficilement vécus par les ophtalmologues qui nourrissent avec leurs patients des espoirs et des attentes, notamment dans des indica-

tions pour le moment sans traitement. Parmi des exemples récents en rétine médicale :

>>> **Le lampalizumab** est un fragment de liaison d'antigène (Fab) d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le facteur D du complément (CFD). Il a été développé comme un traitement contre l'atrophie géographique, une forme grave de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sèche. L'étude de phase II (MAHALO) [3] avait montré, au bout de 18 mois, une diminution de 20 % de l'augmentation moyenne de l'aire d'atrophie géographique dans le groupe qui recevait 10 mg de lampalizumab tous les mois comparé avec le groupe placebo ( $p = 0,117$ ).

Les deux essais de phase III SPECTRI et CHROMA, ayant recruté plus de 1 800 patients, avaient pour objectif primaire de démontrer la différence dans l'aire de la lésion d'atrophie géographique chez les patients traités par lampalizumab *versus* placebo, mesurée par autofluorescence du fundus à un an. Les deux études ont été interrompues en 2017 suite à leur échec (objectif primaire d'efficacité non atteint) [4].

>>> **Le pegpleranib** est une autre molécule étudiée pour la DMLA. Il s'agit d'un inhibiteur de facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF en anglais) qui a été étudié en combinaison avec un inhibiteur du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) pour le traitement de la DMLA exsudative. Les études pré-cliniques, les études de phase I ainsi que l'étude clinique de phase II avaient montré des résultats positifs en faveur de cette thérapie combinée pour éviter la néovascularisation choroïdienne de la DMLA exsudative [5, 6]. Après une étude de sous-groupes, il a été conclu que les patients qui bénéficiaient le plus de ce combo étaient ceux qui présentaient un SHRM (*subretinal hyperreflective material*), ce qui s'associe à une forte exsudation des lésions néovasculaires avec un pronostic visuel plus défavorable.

Le design de l'essai clinique de phase III a ensuite été modifié pour inclure des patients avec des lésions néovasculaires qui présentaient un SHRM tel que défini par l'OCT. Ce changement dans les critères de recrutement basé sur une analyse rétrospective de sous-groupes de l'étude de phase II est très probablement à l'origine de l'échec des essais cliniques de phase III [7].

>>> Une troisième molécule étudiée pour la DMLA exsudative, la **squalamine** en collyre ophtalmique, n'a pas pu confirmer en phase III (MAKO) les résultats obtenus dans l'étude de phase II. En effet, la squalamine en collyre ajoutée à des injections de ranibizumab *pro renata* (PRN) avait démontré une meilleure efficacité que le ranibizumab seul chez les patients atteints de DMLA exsudative dans l'étude de phase II [8].

>>> Plus récemment, Boehringer Ingelheim et Pharmaxis Ltd ont annoncé le 7 septembre 2020 l'arrêt du développement de la molécule **BI 1467335** pour le traitement des patients atteints de rétinopathie diabétique non proliférative modérée à sévère (RDNP) en raison de l'absence d'une efficacité évidente et du risque d'interactions médicamenteuses dose-dépendantes de la molécule chez les patients RDNP qui ont été identifiés dans une autre étude de phase I.

Au cours des différentes phases de développement et de commercialisation, le rapport bénéfice/risque d'un médicament, plus que l'efficacité seule, est important pour les différentes molécules. L'échec de la mise sur le marché d'une molécule peut donc également être la conséquence d'un profil de sécurité non favorable.

### Que savons-nous du rapport bénéfice/risque des molécules anti-VEGF actuelles et à venir dans la DMLA exsudative ?

Pour les deux molécules actuellement disponibles dans la prise en charge de

la DMLA, le ranibizumab et l'aflibercept, nous disposons d'un recul d'utilisation et d'une expérience de plusieurs dizaines de millions d'injections qui offrent un ratio bénéfice/risque optimal pour notre pratique.

### 1. Les molécules actuelles : ranibizumab et aflibercept

Le **ranibizumab** est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé contre le VEGF qui inhibe toutes les isoformes de VEGF-A. Il dispose d'une AMM et est commercialisé en France depuis 2007.

L'**aflibercept** est une protéine de fusion composée de fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF (VEGF-1 et VEGF-2) humain fusionnés avec une portion d'anticorps humain. L'aflibercept a obtenu une AMM en France en 2012 pour le traitement de la baisse d'acuité visuelle liée à la néovascularisation choroïdienne de la DMLA exsudative. Son remboursement a été notifié en 2013.

Le rapport bénéfice/risque de ces deux molécules est favorable et bien connu à ce jour, au travers des différentes études cliniques et du suivi de pharmacovigilance post-commercialisation [9]. Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) de ces deux molécules regroupent l'ensemble des données de sécurité qui ont été rapportées à la fois dans les études pivotales mais aussi lors de leur utilisation en conditions réelles. Après autant d'années de commercialisation, aucun nouveau signal de tolérance majeur n'a été mis en évidence pour ces deux anti-VEGF.

Les RCP de l'aflibercept et du ranibizumab mentionnent les effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés après l'injection : hémorragie conjonctivale (25 %), baisse de l'acuité visuelle (11 %), douleur oculaire (10 %), cataracte (8 %), augmentation de la pression intraoculaire (8 %), décollement du vitré (7 %) et corps flottants vitréens (7 %) [10, 11]. La prise en charge des

effets indésirables oculaires connus avec ces deux molécules est désormais bien intégrée dans le parcours patient et des recommandations récentes de bonnes pratiques d'injection décrivent toutes les bonnes mesures d'asepsie et d'anti-asepsie qui doivent toujours être appliquées pour éviter des complications liées au geste technique [12].

### 2. Les nouvelles molécules

Par ailleurs, des questions se posent sur le rapport bénéfice/risque des nouvelles molécules indiquées dans la prise en charge de la DMLA, notamment concernant la survenue d'effets indésirables graves et non connus à ce jour avec les anti-VEGF actuellement commercialisés.

En particulier pour l'**abicipar**, la *Food and Drug Administration* (FDA) a considéré que le rapport bénéfice/risque était négatif [13] suite à l'évaluation des résultats des études pivots de phase III CEDAR et SEQUOIA [14]. Le laboratoire a depuis retiré ses demandes d'AMM en Europe et au Japon le 20 juillet 2020. En effet, ces études montraient un taux d'inflammation intraoculaire de 15,4 %, dont 1,7 % de perte sévère d'acuité visuelle, soit des rapports beaucoup plus élevés que ceux des anti-VEGF déjà utilisés (ranibizumab et aflibercept). L'étude *a posteriori* MAPLE montrait un taux plus modéré d'endophtalmie (8,9 %) qui a été obtenu grâce à un processus de fabrication modifiée : la purification [15].

Pour le **brolucizumab**, les études cliniques de phase III HAWK et HARRIER ont évalué son efficacité et sa tolérance [16]. Il s'agissait d'études de non-infériorité par rapport à l'aflibercept pour le traitement de la DMLA humide. Ces deux études ont recruté respectivement 1 082 et 743 patients âgés de 50 ans ou plus atteints de DMLA exsudative. Concernant les résultats du critère principal d'efficacité, dans les deux études la non-infériorité des régimes de brolucizumab par rapport

à l'aflibercept administré toutes les 8 semaines a été démontrée.

Pour ce qui est du profil de tolérance, une fréquence d'inflammations intraoculaires de 4 % a été observée chez les patients traités par brolucizumab par rapport à 1 % chez les patients traités par aflibercept. Après la commercialisation, des phénomènes de vascularite rétinienne occlusive, avec ou sans inflammation intraoculaire, pouvant entraîner une perte de vision irréversible ont été rapportés avec le brolucizumab [17-19]. La vascularite peut atteindre uniquement la périphérie de la rétine ou évoluer jusqu'à l'occlusion des grosses artères rétiniennes autour du nerf optique ou de la macula.

Le moment de survenue de ces effets ne semble pas prévisible, puisqu'il a été observé que cette inflammation apparaissait dans les 6 premiers mois chez la majorité des patients (74 %) alors qu'elle pouvait se présenter après 6 mois de traitement chez environ 26 % des patients, voire jusqu'à 18 mois après la première injection même si les injections préalables étaient bien tolérées. Les premiers rapports post-commercialisation concernant cet effet indésirable datent de février 2020 [20]. En mars 2020, la Société américaine des spécialistes de la rétine (ASRS) a rendu publics 26 cas de vascularite rétinienne occlusive sur la base de 70 000 injections de brolucizumab réalisées chez 37 000 patients [21]. À ce jour, le taux d'événements indésirables rapportés après commercialisation du brolucizumab correspond à 13,64 pour 10 000 injections, soit 1,36 événement pour 1 000. Ces événements indésirables incluent des vascularites rétiniennes et des occlusions vasculaires rétiniennes rapportées chez des patients traités par du brolucizumab [22].

Ces effets indésirables peuvent être la conséquence d'un événement auto-immun à l'origine d'un processus ischémique. D'autres hypothèses physiopathologiques pourraient expliquer

## POINTS FORTS

- Sur 10 000 molécules testées dans la recherche exploratoire, seule une centaine arrivera à la phase de tests précliniques, dix d'entre elles arriveront peut-être à la phase de tests cliniques et seulement une seule sera mise sur le marché.
- Les essais réalisés dans le cadre du développement clinique se déroulent selon les bonnes pratiques cliniques et peuvent être réalisés en milieu hospitalier ou en cabinet médical, sous la responsabilité de médecins experts.
- Phase I : tolérance ou innocuité (volontaires sains); phase II : efficacité du produit sur de petites populations et recherche de la dose idéale (petit nombre de patients avec une stricte sélection); phase III : études "pivots" (essais cliniques randomisés sur un grand nombre de patients) permettant l'évaluation du rapport bénéfice/risque des molécules; phase IV : études réalisées après la mise sur le marché.
- De même que les professionnels de santé doivent remonter les effets indésirables aux autorités, les laboratoires pharmaceutiques sont dans l'obligation de déclarer aux autorités réglementaires toutes les informations post-commercialisation.
- Le SMR (service médical rendu) conditionne le taux de remboursement et l'ASMR (amélioration du service médical rendu) le prix que le médicament obtiendra.
- Le prix est fixé après négociation avec le Comité économique des produits de santé (CEPS).
- Pour les deux molécules d'anti-VEGF actuellement disponibles dans la prise en charge de la DMLA, nous disposons d'un recul d'utilisation et d'une expérience de plusieurs dizaines de millions d'injections qui offrent un ratio bénéfice/risque optimal pour notre pratique.

aussi ce phénomène comme la conséquence d'un blocage intensif du VEGF ou de la présence d'anticorps locaux dirigés contre le traitement.

Le brolocizumab a obtenu une AMM européenne en février 2020. En France, la décision concernant son accès au remboursement est actuellement en cours d'évaluation auprès de la HAS. En juillet 2020, une mise à jour du RCP du brolocizumab a été approuvée par la FDA afin d'inclure une information relative à ces événements indésirables rapportés lors de son utilisation. En date du 14 septembre 2020, un com-

munié de presse a rapporté que le Comité des médicaments à usage humain (CMUH) de l'EMA avait également approuvé une mise à jour du RCP du brolocizumab pour le traitement de la DMLA suite à la survenue rare de vascularite rétinienne et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne, généralement en présence d'une inflammation intraoculaire [23].

Les préoccupations concernant le profil de sécurité du brolocizumab ont mis en garde également certains ophtalmologues américains qui demandent un moratoire avant la communication de

nouvelles informations sur ces effets indésirables et leur gestion avant une nouvelle utilisation [24]. Ces effets indésirables, jusqu'alors inconnus avec les anti-VEGF disponibles, modifient le circuit patient dans les différents centres et demandent de réadapter le suivi et les examens.

## Conclusion et perspectives

Notre pratique en rétine médicale s'est souvent concentrée sur l'évaluation de l'efficacité du traitement pour les molécules anti-VEGF. Puis, au-delà de l'efficacité, nos discussions se sont axées sur l'évolution des schémas de traitement et l'allègement du fardeau du traitement avec l'espacement des injections, tant pour le patient que pour l'optimisation de nos pratiques et de nos centres.

À l'instauration d'un traitement, plusieurs questions devront désormais être adressées pour intégrer en pratique l'équilibre que l'on pourrait nommer "rapport risque/bénéfice". Comment pourrions-nous identifier les patients éligibles à ces nouveaux traitements ? Pour ces patients éligibles, une communication précise et éclairée sur les risques et les alternatives thérapeutiques devra être instaurée. Pour le suivi de mon patient, quels examens complémentaires et à quelle fréquence devront-ils être réalisés pour anticiper les effets indésirables qui émergent, notamment en périphérie ? Dans nos pratiques, comment intégrer ces changements nécessaires dans un circuit qui tend à être optimisé et raccourci ces dernières années avec des molécules actuelles ayant un rapport risque/bénéfice favorable ?

## BIBLIOGRAPHIE

1. Information Hospitalière. iH Lavoisier. [www.informationhospitaliere.com/pharma-11583-tolerance.html](http://www.informationhospitaliere.com/pharma-11583-tolerance.html) (site consulté le 05-08-2020).

2. Les bonnes pratiques cliniques : avis aux promoteurs et aux investigateurs. [www.inserm.fr/sites/default/files/2017-09/ANSM\\_BonnesPratiquesCliniques\\_RecherchePersonneHumaine.pdf](http://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-09/ANSM_BonnesPratiquesCliniques_RecherchePersonneHumaine.pdf) (site consulté le 05-08-2020).
3. YASPA BL, WILLIAMS DF, HOLZ FG *et al.* Targeting factor D of the alternative complement pathway reduces geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration. *Sci Transl Med*, 2017;9:eaaf1443.
4. HOLZ FG, SADDI SR, BUSBEE B *et al.* Efficacy and safety of lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: CHROMA and SPECTRI phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:666-677.
5. JAFFE GJ, ELLIOTT D, WELLS JA *et al.* A Phase 1 study of intravitreal E10030 in combination with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2016;123:78-85.
6. JAFFE GJ, CIULLA TA, CIARDELLA AP *et al.* Dual antagonism of PDGF and VEGF in neovascular age-related macular degeneration: a phase IIb, multicenter, randomized controlled trial. *Ophthalmology*, 2017;124:224-234.
7. ROSENFELD PJ, FEUER WJ. Lessons from recent phase III trial failures: don't design phase III trials based on retrospective subgroup analyses from phase II trials. *Ophthalmology*, 2018;125:1488-1491.
8. Ohr Pharmaceuticals Press release. Ohr Pharmaceutical Presents New Data From OHR-102 Phase II IMPACT Study in Wet-AMD at American Academy of Ophthalmology Annual Meeting. [www.biospace.com/article/releases/ohr-pharma-presents-new-data-from-ohr-102-phase-ii-impact-study-in-wet-amd-at-american-academy-of-ophthalmology-annual-meeting/](http://www.biospace.com/article/releases/ohr-pharma-presents-new-data-from-ohr-102-phase-ii-impact-study-in-wet-amd-at-american-academy-of-ophthalmology-annual-meeting/) (site consulté le 01-10-2020).
9. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Recommandations pour la pratique clinique. HAS 2012. [www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-09/09r09\\_reco\\_dmld.pdf](http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-09/09r09_reco_dmld.pdf) (site consulté le 05-08-2020).
10. Avis de la commission de transparence. HAS. 2013. [www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12557\\_EYLEA\\_Ins\\_avis3\\_CT12557\\_revuAA.pdf](http://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12557_EYLEA_Ins_avis3_CT12557_revuAA.pdf) (site consulté le 05-08-2020).
11. Avis de la commission de transparence. HAS. 2012. [www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-11934\\_LUCENTIS\\_21112012\\_AVIS\\_CT11934.pdf](http://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-11934_LUCENTIS_21112012_AVIS_CT11934.pdf) (site consulté le 05-08-2020).
12. COHEN SY, KODJIKIAN L, DEVIN F *et al.* Recommandation : actualisation des bonnes pratiques des injections intravitréennes. SFO/SF2H. [www.sfo.asso.fr/professionnels/recommandation-actualisation-des-bonnes-pratiques-des-injections-intravitreennes](http://www.sfo.asso.fr/professionnels/recommandation-actualisation-des-bonnes-pratiques-des-injections-intravitreennes) (site consulté le 05-08-2020).
13. [www.biospace.com/employer/401530/food-and-drug-administration-fda](http://www.biospace.com/employer/401530/food-and-drug-administration-fda) (site consulté le 05-08-2020).
14. KUNIMOTO D, YOON YH, WYKOFF CC *et al.* Efficacy and safety of abicipar in neovascular age-related macular degeneration: 52-week results of phase 3 randomized controlled study. *Ophthalmology*, 2020;127:1331-1344.
15. Allergan and Molecular Partners announce topline safety results from MAPLE study of Abicipar Pegol 2019. [www.molecularpartners.com/allergan-and-molecular-partners-announce-topline-safety-results-from-maple-study-of-abicipar-pegol/](http://www.molecularpartners.com/allergan-and-molecular-partners-announce-topline-safety-results-from-maple-study-of-abicipar-pegol/) (site consulté le 01-10-2020).
16. DUGEL PU, KOH A, OGURA Y *et al.* HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2020;127:72-84.
17. HAUG SJ, HIEN DL, ULUDAG G *et al.* Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal brolocizumab administration. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2020;18:100680.
18. BAUMAL CR, SPAIDE RF, VAJZOVIC L *et al.* Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolocizumab. *Ophthalmology*, 2020;127:1345-1359.
19. JAIN A, CHEA S, MATSUMIYA W *et al.* Severe vision loss secondary to retinal arteriolar occlusions after multiple intravitreal brolocizumab administrations. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2020;18:100687.
20. WITKIN AJ, HAHN P, MURRAY TG *et al.* Occlusive retinal vasculitis following intravitreal brolocizumab. *J Vitreoretin Dis*, 2020;4:269-279.
21. American Society of Retina Specialists Research and Safety in Therapeutics Committee.
22. Brolocizumab safety – information for Healthcare Professionals. [www.brolocizumab.info](http://www.brolocizumab.info) (site consulté le 16-10-2020).
23. Communiqué de presse APMnews Bâle, 14 septembre 2020.
24. ROSENFELD PJ, BROWNING DJ. Is this a 737 max moment for brolocizumab? *Am J Ophthalmol*, 2020;216:A7-A8.

**M. STREHO**

Centre Explore Vision, PARIS  
et RUEIL-MALMAISON,  
Hôpital Lariboisière, PARIS,  
HIA Bégin, SAINT-MANDÉ.

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

# Stellaris Elite™

Vision Enhancement System



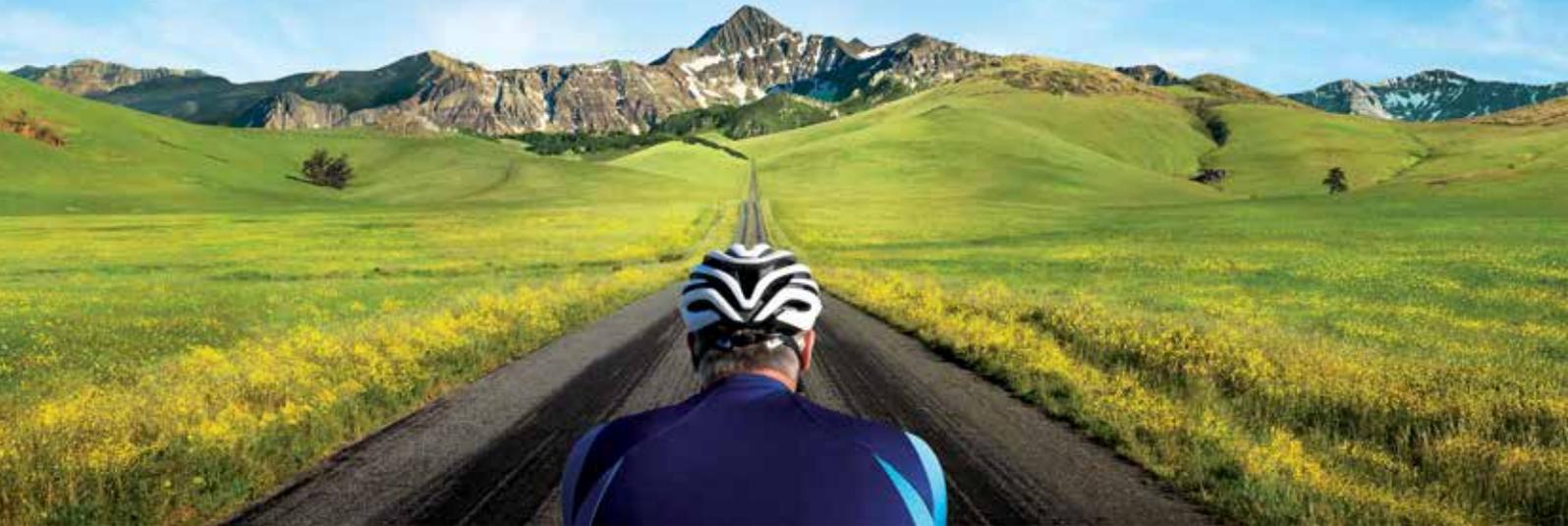
## TAKING PERFORMANCE FURTHER

### 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



# CE QUI COMPTE EST À L'INTÉRIEUR SOYEZ VISIONNAIRE



**BIENTÔT DISPONIBLE  
EN SERINGUE PRÉREMPLIE**



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

**OMD** Indiqué en **1<sup>ère</sup> 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.<sup>1,4\*</sup>

**OVR** Indiqué en **1<sup>ère</sup> 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).<sup>1,5,6\*</sup> Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écartier 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.<sup>5,6\*</sup>

**NVCm** Indiqué en **1<sup>ère</sup> intention** dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.<sup>1,7\*</sup> 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