Mensuel
Décembre 2020
Cahier 1

réalités

n° 276

OPHTALMOLOGIQUES

Fossette colobomateuse et décollement séreux rétinien maculaire

Les cotations en ophtalmologie : rappels et évolutions de la CCAM

Utilisation des ultrasons lors des vitrectomies : perspectives

Diabète et complications rétiniennes : le point de vue du diabétologue

Les uvéites néoplasiques

Neurotisation cornéenne et kératopathies neurotrophiques réfractaires

Indications du XEN en pratique clinique

www.realites-ophtalmologiques.com

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

LIB3RTÉ

DANS LE TRAITEMENT DE L'OMD* CHRONIQUE

ILUVIEN®

ILUVIEN 190 microgrammes,
implant intravitréen avec applicateur
Acétonide de fluocinolone

REMBOURSÉ
Liste I

*OMD : Œdème Maculaire Diabétique

ILUVIEN® est indiqué dans la prévention de la rechute de l'uvéite non infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'oeil***.

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

*** voir Propriétés pharmacodynamiques

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

ILUVIEN® fait l'objet d'un plan de gestion des risques. Avant de prescrire ILUVIEN®, nous vous invitons à consulter les outils de minimisation des risques (ansm.sante.fr), à consulter la stratégie thérapeutique (www.has.fr) et à remettre à vos patients les documents qui leur sont destinés.

** Le médicament peut être pris en charge ou remboursé par l'Assurance Maladie dans le cas suivant :
- Baisse de la vue entraînée par un œdème maculaire diabétique

Taux de remboursement : 30 %. Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité…). Agréé aux collectivités.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : http://base-donnes-publique.medicaments.gouv.fr.

P/ILV038-04/19 - 19/04/61412157/PM/005

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

Horus PHARMA

Brèves

Des souris retrouvent l'acuité visuelle de leur jeunesse !

Lu Y, Brommer B, Tian X, Krishnan A *et al.* Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature*, 2020;588:124-129.

Le vieillissement peut être décrit comme un processus dégénératif qui entraîne un dysfonctionnement progressif des tissus aboutissant à la mort des individus. L'un des mécanismes impliqués dans le vieillissement repose sur l'accumulation de signaux épigénétiques qui perturbent peu à peu les schémas d'expression des gènes, entraînant une diminution des fonctions tissulaires et de leurs capacités de régénération.

L'épigénétique est habituellement définie comme l'étude des modulations de l'activité des gènes qui peuvent être transmises sans impliquer de mutation de la séquence de l'ADN [1]. Cette régulation de l'activation des gènes explique comment, alors que toutes nos cellules contiennent le même génome, celles-ci se sont différenciées de manières diverses depuis l'embryon. Des modulations plus subtiles de l'activation du génome interviennent aussi au cours de la vie de l'individu, au niveau d'un même tissu avec l'expression plus ou moins importante de certains caractères.

Les modifications des processus de méthylation de l'ADN sont le principal élément impliqué dans l'épigénétique du vieillissement. La méthylation de l'ADN inhibe en effet la transcription et inactive les gènes qui font l'objet de ce processus. Il reste encore difficile de déterminer si les cellules âgées ont conservé l'information qui serait nécessaire pour restaurer un état antérieur et si cela permettrait d'améliorer les fonctions tissulaires.

Le système nerveux central (SNC) perd progressivement ses fonctions et ses capacités de régénération. Les auteurs de cette étude publiée dans *Nature* le 2 décembre ont utilisé l'œil comme un modèle tissulaire du SNC. Ils ont utilisé 3 gènes regroupés sous le terme OSK (*OCT4*, *SOX2* et *KLF4*) qui sont impliqués depuis une dizaine d'années dans des travaux sur la dédifférenciation cellulaire.

Ils montrent que l'expression ectopique de ces 3 gènes dans les cellules ganglionnaires de la rétine de souris a permis de restaurer des schémas de méthylation antérieurs de l'ADN et de moduler les ARN messagers pour régénérer certains processus de synthèse des protéines (***fig. 1***). Trois expérimentations complémentaires réalisées chez la souris leur ont permis de montrer qu'il est possible de favoriser la régénération des axones après un traumatisme, de faire remonter l'acuité visuelle chez des souris âgées et enfin d'inverser les baisses de vision dans un modèle murin de glaucome, comportant l'injection de billes en chambre antérieure pour majorer la pression intraoculaire. Les effets bénéfiques de la reprogrammation cellulaire induite par ces gènes OSK sur la régénération des axones et l'acuité visuelle nécessitent la présence des enzymes ADN déméthylases TET1 et TET2, ce qui confirme l'implication des processus de déméthylation.

Fig. 1 : L'expression des gènes OSK et l'utilisation d'enzymes de déméthylation permettent d'améliorer la fonction de certains tissus et de stimuler les processus de régénération (d'après Juan Carlos Izpisua Belmonte Lab/Salk Institute).

Utilisant le même groupe de gènes OSK, une autre équipe avait montré en 2016 la possibilité d'augmenter la longévité de souris génétiquement modifiées. L'espérance de vie de ces animaux était passée de 18 à 24 semaines, tandis que d'autres souris âgées présentaient des capacités de régénération améliorées après des lésions traumatiques [2].

Ces données montrent donc que les tissus des mammifères conservent une trace des informations épigénétiques antérieures, codée en partie par la méthylation de l'ADN. Des modifications *in vivo* de ces processus de méthylation peuvent permettre d'améliorer la fonction des tissus et de favoriser une certaine régénération qui s'oppose au processus de vieillissement.

Un aspect intéressant de ces études est de montrer que le vieillissement est un processus dynamique et plastique qui n'est pas unidirectionnel, comme on pouvait le penser. La sénescence pourrait donc être ralentie et même inversée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mazzio EA, Soliman KF. Basic concepts of epigenetics: impact of environmental signals on gene expression. *Epigenetics*, 2012;7:119-130.
2. Ocampo A, Reddy P, Martinez-Redondo P *et al. In vivo* amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming. *Cell*, 2016;167:1719-1733.e12.

Brèves

Vin rouge et DMLA

Cornebise C, Courtaut F, Taillandier-Coindard M *et al.* Red wine extract inhibits VEGF secretion and its signaling pathway in retinal ARPE-19 cells to potentially disrupt AMD. *Molecules*, 2020;25:E5564.

Au cours de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), on considère que les cellules de l'épithélium pigmentaire sont le siège d'un déséquilibre entre les facteurs anti-angiogènes et les facteurs pro-angiogènes, principalement le VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Plusieurs études ont déjà montré que le resvératrol, un polyphénol contenu dans le vin et en particulier le vin rouge, pouvait diminuer l'expression du VEGF induite par le stress des cellules de la rétine [1].

Cette étude représente une collaboration entre plusieurs centres, parmi lesquels on note l'université de Bourgogne-Franche-Comté, l'unité de recherche en œnologie de Bordeaux et le centre anti-cancéreux de Dijon. Elle visait à évaluer l'intérêt et les mécanismes d'action d'extraits de vin rouge sur l'expression du VEGF dans des cellules d'épithélium pigmentaire (ARPE-19) en culture.

Les auteurs montrent que des extraits de vin rouge diminuent l'expression du VEGF-A au niveau des cellules ARPE-19. Les extraits de vin rouge ont permis de réduire l'activation du récepteur au VEFF2 et de sa protéine d'expression avec un effet dépendant de la concentration. La voie intracellulaire de synthèse du VEGF était inhibée à plusieurs niveaux avec la diminution de la phosphorylation des MEK (MAPK/*extracellular signal-regulated kinases*) et des ERK (*extracellular signal-regulated kinases*, ***fig. 1***).

Les mêmes auteurs ont montré la possibilité de diminuer l'inflammation systémique chez des patients atteints de cancer colorectal [2]. Un effet anti-VEGF avait déjà été observé chez des patients atteints de cancer.

Cette étude ouvre peut-être la voie à un traitement préventif des phénomènes d'angiogenèse chez nos patients atteints de DMLA avec l'utilisation de cocktails polyphénoliques.

La période de fin d'année était probablement propice à la publication de cet article. On peut cependant espérer que les auteurs bourguignons et bordelais n'ont pas sacrifié leurs meilleures bouteilles pour préparer ces extraits de vin rouge.

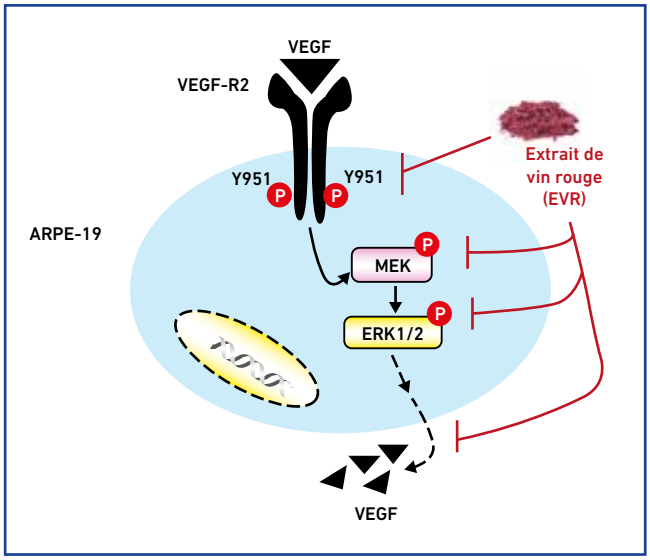

Fig. 1 : Cibles potentielles pour l'action anti-VEGF des polyphénols des extraits de vin rouge. ERK : *extracellular signal-regulated kinases* ; MEK : MAPK/*extracellular signal-regulated kinase* ; PKC : protéine kinase C ; VEGF : *vascular endothelial growth factor* ; VEGF-R : récepteur du VEGF (d'après Cornebise C *et al. Molecules*, 2020;25:E5564).

BIBLIOGRAPHIE

1. Sheu SJ, Liu NC, Chen JL. Resveratrol protects human retinal pigment epithelial cells from acrolein-induced damage. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2010;26:231-236.
2. Chalons P, Courtaut F, Limagne E *et al.* Red wine extract disrupts th17 lymphocyte differentiation in a colorectal cancer context. *Mol, Nutr Food Res*, 2020:e1901286.

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

Maintenant disponible en replay

Vision glaucome

Au cas par cas

Bausch et Lomb et le Groupe Glaucome, en partenariat avec **Réalités Ophtalmologiques**, vous invitent à voir ou revoir la **webconférence interactive Vision Glaucome – Au cas par cas.**

9 experts

Pr F. Aptel, Pr C. Baudouin, Pr P. Denis, Pr A. Labbé, Dr Y. Lachkar, Pr J.-P. Nordmann, Pr J.-P. Renard, Pr J.-F. Rouland et Dr E. Sellem

5 cas cliniques de pratique quotidienne

Dr A. Benmebarek, Dr C. Chamard, Pr P. Denis, Dr J.-L. Diaz, Dr F. Hayate

Des débats riches d'enseignements

2011 GLAUC DLI PM 002

Pour vous inscrire rendez-vous sur le site

www.visionglaucome.com

Inscription obligatoire. Site réservé aux professionnels de santé.

EN PARTENARIAT AVEC

réalités OPHTALMOLOGIQUES

BAUSCH + LOMB

SÉCHERESSE OCULAIRE MODÉRÉE À SÉVÈRE

VISMED® GEL MULTI

Hyaluronate de sodium 0,30 %

Hydrater dès la soirée pour apaiser jusqu'au matin.

NOUVEAU

FORMAT **15ml**

1er lubrifiant oculaire d'acide hyaluronique 0,30 % en flacon 15ml sans conservateur [1]

DM classe IIb – CE0123. Fabricant : TRB Chemedica. Distributeur France : Horus Pharma. Voir notice pour plus d'informations.
Code ACL : 3664490000222. Tarif LPPR : 10,22 € ; Prix limite de vente : 12,78 €.
Conditions de prise en charge : prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement.
A l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription. L'utilisation de VISMED® GEL MULTI n'est pas indiquée chez les porteurs de lentilles de contact dans le cadre du remboursement.

1. HAS Vismed® Gel Multi – Avis de la CNEDiMTS – 10 mars 2020.

Horus PHARMA

148, avenue Guynemer Cap Var – 06700 St Laurent du Var

MKT-DM-VIS-APR-0001-032020

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

COMITÉ DE RÉDACTION

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr T. Desmettre, Dr D. Gatinel

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr T. Amzallag

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Anglade, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

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

IMPRIMERIE

Impression: bialec
23, allée des Grands-Pâquis
54180 Heillecourt
Commission paritaire: 0121 T 81115
ISSN: 1242 – 0018
Dépôt légal: 4e trimestre 2020

Sommaire

Décembre 2020
Cahier 1
n° 276

Brèves

5 **Des souris retrouvent l'acuité visuelle de leur jeunesse !**

Vin rouge et DMLA
T. Desmettre

Revues générales

11 **Les cotations en ophtalmologie : rappels et évolutions de la CCAM**
C. Novel

17 **Fossette colobomateuse : un diagnostic à ne pas manquer en cas de décollement séreux rétinien maculaire**
P-H. Gabrielle

25 **Utilisation des ultrasons lors des vitrectomies : quelles perspectives ?**
É. Philippakis

30 **Indications du XEN en pratique clinique**
A. Grise-Dulac

36 **Diabète et complications rétiniennes : le point de vue du diabétologue**
S. Feldman-Billard

43 **Neurotisation cornéenne pour la prise en charge des kératopathies neurotrophiques réfractaires**
N. Bouheraoua

47 **Les uvéites néoplasiques**
C. Titah, I. Cochereau

Un cahier 2 "Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine" n° 30 est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 29.

Image de couverture
©3rdtimeluckystudio@shutterstock.

Novartis
Ophtalmologie

Envisioning the future*

Innover dans la recherche de nouvelles solutions thérapeutiques.

Préserver la vue, c'est aussi proposer sans relâche de nouvelles révolutions thérapeutiques pour améliorer l'autonomie et la qualité de vie de millions de patients dans le monde.

Nous continuerons demain à repousser les limites de la science grâce à un développement clinique audacieux en cours dans les pathologies rétiniennes et le segment antérieur.

NOVARTIS | Reimagining Medicine

* Inventons l'ophtalmologie de demain. I65146 - Mars 2020 - © NOVARTIS PHARMA SAS

Revues générales

Les cotations en ophtalmologie : rappels et évolutions de la CCAM

RÉSUMÉ : Après avoir traité des cotations de la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP, *Réalités Ophtalmologiques n° 273*), nous abordons les cotations de la classification commune des actes médicaux (CCAM). Certaines notions qui sont communes à la NGAP et à la CCAM seront parfois répétées dans cet article. Seules les situations de cotation les plus fréquentes seront détaillées.

→ **C. NOVEL**
Élue au CA
et membre de la commission SS du SNOF,
Ophtalmologiste, SAINT-VALLIER.

Comprendre la CCAM

Créée il y a 15 ans, la classification commune des actes médicaux (CCAM) est une liste de libellés codés décrivant les actes médicaux, auxquels on peut adjoindre des gestes complémentaires et des modificateurs. Elle est commune au secteur privé et public. Elle décrit les actes techniques médicaux validés, qu'ils soient tarifés ou non. À chaque code correspond un seul libellé et réciproquement [1, 2]. Actuellement, elle regroupe plus de 8 000 actes techniques. Ces actes concernent l'activité des médecins, des chirurgiens-dentistes et des sages-femmes. La CCAM se veut exhaustive et évolutive. Cette classification permet donc la description (et la surveillance…) de l'activité médicale en France.

Le fichier CCAM indique aussi le tarif opposable (TO), base de remboursement de l'acte par l'Assurance Maladie (AM). Ce TO peut varier en fonction de la situation conventionnelle du médecin : secteur 1 (S1), adhérent à l'option de pratique tarifaire maîtrisée (OPTAM) ou secteur 2 (S2). En ophtalmologie, près de 140 actes ont un tarif opposable différent selon le secteur d'exercice.

1. Classement

La CCAM est structurée en chapitres, classés par "grands appareils". Le chapitre 2 concerne l'œil et ses annexes.

Les codes principaux de la CCAM sont des codes alphanumériques à sept caractères. Ils comportent une partie initiale, de quatre caractères alphabétiques en capitales, et une partie terminale, de trois caractères numériques en chiffres arabes. Les caractères numériques n'ont pas de signification particulière. Les caractères alphabétiques :
– la première lettre indique la localisation anatomique globale de l'acte, le code est B pour l'œil et ses annexes ;
– la deuxième lettre indique la fonction ou la localisation précise, par exemple : L pour vision, F pour cristallin ;
– la troisième lettre indique l'action réalisée, par exemple : Q pour examiner, G pour extraire ;
– la quatrième lettre indique le mode d'accès ou la technique utilisée, par exemple : P pour accès non précisé, A pour abord ouvert.

La lecture du code permet donc, dans une certaine mesure, d'identifier la modalité de réalisation de l'acte, par exemple : BLQP = examiner la vision,

Revues générales

BFGA = extraire le cristallin en ouvrant l'œil.

2. Codes de regroupement

Ces codes sont définis par la nature des actes. Ils permettent une classification alternative. Ils sont normalement les seules informations transmises par l'Assurance Maladie aux organismes complémentaires d'Assurance Maladie (OCAM), en vue du remboursement du ticket modérateur. Ces codes sont principalement :
- ADC : actes de chirurgie ;
- ADI : actes d'imagerie (hors échographie) ;
- ADE : actes d'échographie ;
- ADA : actes d'anesthésie ;
- ATM : actes techniques médicaux.

Sur une note d'honoraires adressée aux complémentaires santé (pour un acte non remboursable par l'Assurance Maladie), il ne faut pas faire figurer le code CCAM de l'acte. Il faut uniquement indiquer le code de regroupement, pour préserver le secret médical.

3. Notions complémentaires (hors exceptions)

>>> Notion d'acte global : si un acte complémentaire doit systématiquement être réalisé en sus de l'acte principal, alors il fait partie intégrante de l'acte principal sans honoraires supplémentaires.

>>> Notion d'acte "diagnostique" : l'acte diagnostique est coté une seule fois à plein tarif, qu'il soit fait sur un œil sur les deux yeux (acte uni- ou bilatéral).

>>> Notion d'acte "thérapeutique" : réalisé sur les 2 yeux, l'acte thérapeutique peut être coté à plein tarif pour un œil et à demi-tarif pour le deuxième œil (sauf si le libellé comprend les deux yeux).

Où trouver la CCAM ?

La CCAM est en ligne sur le site de l'Assurance Maladie [1-3]. Elle est régulièrement mise à jour. On peut consulter ou télécharger toute la nomenclature. C'est la dernière version complète de la CCAM téléchargeable qui est la référence et qui est opposable. Au 1er octobre 2020, la version applicable porte le n° 64.

On peut aussi faire une recherche ciblée par mot-clé, par code CCAM ou par chapitre, mais les informations ne sont alors pas toujours réactualisées en temps réel (***fig. 1 et 2***). Par code, on accède à la fiche abrégée de l'acte, qui donne accès

Fiche d'acte détaillée — > Voir la fiche abrégée

Imprimer | Exporter | Mémoriser

CODE : BZQK001
LIBELLE : Tomographie unilatérale ou bilatérale de l'oeil par scanographie à cohérence optique
Libellé court : TOMOGRAPHIE UNI / BILAT DE L'OEIL PAR SCANOGRAPHIE À COHÉRENCE OPTIQUE

Code regroupement : ATM - Acte technique medical

Date d'effet : 01/01/2019 ok

Activité : Activité 1 ok **Phase :** Phase 0 ok
Convention PS: Spé chir et gynéco-obst, s1 / s1 OPTA ok

Notes et description | Prise en charge | Tarification | Associations | Historique | Actes voisins

Tarification

Prix de l'acte : 56,54 euros
Suppléments de charges en cabinet : 0,0 euros

Modificateurs

Code	Libellé	Montant
F	Actes en urgence dimanche ou jour ferie	40.0 euros
S	Urgence nuit 00h-08h pediatres, SF et med. gen. ou autres med. pr acte thérapeutique sous anesthésie	80.0 euros
U	Urgence hors pediatres, SF et omnipraticiens nuit 20 h - 8 h	50.0 euros

Fig. 2 : Extrait de la fiche détaillée de la CCAM, tarif S1 et OPTAM pour OCT, onglet tarification [1].

CNAMTS - CCAM version 61 applicable au 01.01.2020

Code	Texte	Activité	Phase	Tarif Secteur 1 / adhérent OPTAM/OPTAM-CO (en euro)	Tarif Hors secteur 1 / hors adhérent OPTAM/OPTAM-CO (en euro)	Remb. ss Cotions	Accord Préalable	Exo. TM	Regroupement
02.01.05	Autres actes d'imagerie de l'œil								
BZQK001 (F, P, S, U)	Tomographie unilatérale ou bilatérale de l'œil par scanographie à cohérence optique	1	0	56,54	47,88			2	ATM

Fig. 1 : Extrait de la CCAM en ligne téléchargée pour l'OCT [1].

NOVARTIS | Reimagining Medicine

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

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

Résultats à 2 ans disponibles[1]

DMLA

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

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

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

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

Conditions de prescription et de délivrance

- Liste I
- Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie

Situation du médicament au regard du remboursement par les organismes d'assurance maladie ou de l'agrément pour les collectivités publiques

- Remboursement Sécurité Sociale à 100 %, procédure des médicaments d'exception à suivre pour ouvrir droit au remboursement, prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique
- Agréé aux Collectivités
- Non remboursé Sécurité Sociale et non Agréé aux Collectivités dans l'indication « Traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou que la DMLA » (demande d'admission à l'étude)

*** Méthodologie de l'étude Rival [1] :**

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

1. Gillies Mc, et al. Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: A randomized clinical trial comparing ranibizumab and aflibercept (the RIVAL study). Ophthalmology 2019, doi: https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.08.023. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit LUCENTIS® **3.** HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 17/06/2015. **4.** HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 19 septembre 2018. **5.** HAS. Avis de la Commission de la Transparence. Rapport d'évaluation sur la place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS®, EYLEA® et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) - 11/10/2017.

19/10/64339586/PM/003 - I65244 - Septembre 2020 - © NOVARTIS PHARMA SAS

Revues générales

à la fiche détaillée. Sur cette fiche, pour obtenir le tarif opposable, il faut renseigner dans le menu déroulant le secteur conventionnel du médecin. Les associations impossibles sont, en général, indiquées sur la fiche de l'acte.

Parfois, l'uni- ou la bilatéralité de la cotation n'est pas évidente. Il faut chercher l'information à côté du titre des sous-chapitres, elle y figure *in extenso* ou apparaît en cliquant sur l'icône 🅘.

- Renseignements administratifs (identité du patient, date de l'acte…)
- Renseignements d'ordre médical
- Indication de l'acte
- Modalités techniques précises quand cela est nécessaire
- Résultats quantitatifs et qualitatifs pertinents
- Conclusions motivées
- Iconographie appropriée : CV, OCT, angiographie…
- Ce compte rendu est réalisé et signé par le médecin ayant pratiqué l'acte.

Fig. 3 : Compte rendu type.

Acte médical technique et principes de cotation-facturation

On entend par acte médical technique tout "acte dont la réalisation par des moyens verbaux, écrits, physiques ou instrumentaux est effectué par un membre d'une profession médicale dans le cadre de son exercice et les limites de sa compétence".

1. Cotation-facturation

En pratique quotidienne, pour pouvoir coter un acte technique, celui-ci doit figurer dans la CCAM. **On rappelle que pour coter et facturer sur une feuille de soins, l'acte doit être médicalement justifié, réalisé par le médecin en personne et selon les termes du libellé de la CCAM. La cotation-facturation est effectuée par le médecin, sur la feuille de soins au nom du patient et datée du jour de la réalisation de l'acte.** Chaque acte doit faire l'objet d'un compte rendu inscrit dans le dossier médical. Ce compte rendu, qui peut figurer en abrégé dans le dossier, doit pouvoir être formalisé avec les informations précises réclamées par l'AM (***fig. 3***).

En l'absence de libellé correspondant à l'acte effectué ou à son mode de réalisation, on ne peut en aucun cas procéder à une cotation par assimilation : l'acte est alors dit "hors nomenclature". Pour l'acte hors nomenclature (HN), le patient doit être informé du montant des honoraires (fixés avec tact et mesure) et de l'absence de prise en charge par l'Assurance Maladie. L'acte ne doit pas être facturé sur une feuille de soins, mais doit faire l'objet d'une note d'honoraires que le patient pourra faire valoir auprès de sa complémentaire santé.

2. Les associations

Elles correspondent à la réalisation de plusieurs actes dans la même séance pour un même patient. Pour la facturation, il existe des impossibilités d'associations de cotation :
– on ne peut pas associer une cotation NGAP (nomenclature générale des actes professionnels) à une cotation CCAM (exception CS + biopsie de paupière) ;
– on ne peut pas associer certains actes considérés comme redondants. Par exemple BGQP002 (fond d'œil au verre de contact en biomicroscopie) et BHQP002 (gonioscopie) ne peuvent pas être associés sur la feuille de soins. Ces précisions figurent sur la fiche détaillée de l'acte principal dans la CCAM. Pour BGQP002, on peut lire : "Avec ou sans gonioscopie oculaire".

En règle générale, en CCAM, on peut facturer au maximum 2 actes dans la même séance de soins. Même si 4 actes CCAM sont réalisés lors d'un rendez-vous, l'Assurance Maladie n'accepte la facturation que de 2 actes. Les 2 autres actes sont donc réalisés gracieusement [2]. Les actes doivent être associés grâce à des codes spécifiques dits "codes d'association". Le premier acte, celui qui a le tarif le plus élevé, est inscrit avec le code 1 et est facturé à taux plein. Le deuxième acte est inscrit avec le code 2 et est facturé à 50 % de sa valeur.

Des exceptions sont possibles avec un code 5 qui permet d'associer plus d'actes, sous réserve de raison médicale particulière justifiée et de réalisation à des moments différents et discontinus de la même journée. Attention : cette facturation particulière fait régulièrement l'objet de contrôles et de redressements de la part des caisses.

Évolutions de la CCAM

1. Décotations patentes

La CCAM n'est pas figée. Dans le cadre de l'évolutivité de la CCAM, l'Assurance Maladie a annoncé une refonte prochaine de la classification pour l'ophtalmologie, ce qui fait craindre des décotations à venir.

Unilatéralement, l'Assurance Maladie peut changer des libellés, des codes et des tarifs sans concertation avec les ophtalmologistes. Ces décotations peuvent même se faire contre l'avis des représentants des ophtalmologistes (Académie française d'ophtalmologie [AFO], Syndicat national des ophtalmologistes de France [SNOF]). En pratique, la CHAP (commission de hiérarchisation des actes professionnels), composée à parité de représentants des caisses et des syndicats médicaux représentatifs, ne peut

POINTS **FORTS**

- Toute cotation doit être médicalement justifiée.
- L'acte doit être réalisé par le médecin et selon le libellé de la CCAM.
- C'est le médecin qui effectue la cotation et signe la feuille de soin.
- L'acte doit être coté et facturé en date du jour de sa réalisation et en respectant les règles d'association.
- Pour chaque acte, un compte rendu doit figurer dans le dossier.

pas toujours s'opposer aux décisions des caisses. En effet, il manque souvent des voix syndicales (absence à la réunion ou désaccord) alors que les caisses sont toujours unanimes dans leur choix de vote. C'est un système peu satisfaisant. Il conduit parfois à décider de changements contre l'avis des syndicats médicaux concernés, ce qui pose question sur la pertinence des décisions prises. Ce système devrait changer prochainement, mais sera-t-il meilleur ?

Voici des exemples récents de décotation :

>>> OCT (BZQK001) : suppression de la cotation pour l'examen du deuxième œil en juillet 2018 [4]

Cette suppression a été décidée unilatéralement par l'Assurance Maladie. En janvier 2019, en "compensation" de cette suppression, la cotation BZQK001 a atteint son "tarif cible" (tarif prévu lors de la mise en place de la CCAM) pour les S1 et OPTAM. Le TO est donc de 56,54 € pour les S1 et OPTAM et de 47,88 € pour les S2.

>>> Injection de céfuroxime en chambre antérieure (BELB001) : suppression en août 2018 [5]

Elle ne peut plus être codée en association avec l'extraction du cristallin et avec quelques autres actes. Néanmoins cette antibioprophylaxie est efficace et reste indispensable. Médico-légalement, elle doit être réalisée systématiquement en fin de chirurgie de cataracte, même si l'acte n'est plus rémunéré.

>>> Fluoroscopie (BZQP002) : suppression en août 2020

Cette cotation, qui était utilisée très fréquemment depuis des décennies pour l'examen de la surface oculaire, a été rayée de la CCAM par l'Assurance Maladie, sous prétexte d'obsolescence. Malgré l'intervention du Conseil national professionnel de l'ophtalmologie, la caisse s'est entêtée à interpréter cette cotation comme la fluoroscopie du fond d'œil !

2. Décotations latentes ?

En 2019, l'Assurance Maladie a modifié des codes et libellés pour l'extraction du cristallin [6]. L'AFO et le SNOF s'y sont opposés en vain. Le code BFGA004 (PKE phacoémulsification + ICP implant de chambre postérieure) a disparu, laissant place à BFGA427 = PKE + ICP + sans drain. Le tarif est inchangé à 271,70 €. D'autre part, le code BFGA368 = PKE + ICP + dispositif de drainage trabéculaire *ab interno* a été créé avec un tarif de 252,96 €, soit environ 20 € de moins que pour PKE + ICP ! Au passage, le code anesthésique est devenu facultatif pour BFGA368…

Cette disparité de rémunération, sans fondement sur la charge de travail, fait craindre une baisse de tarification pour la chirurgie de cataracte, car la situation est ubuesque… Pourtant, la cataracte fait partie des actes les plus efficients.

Revalorisations

1. Tarif cible

En janvier 2019, après 7 ans de blocage, 114 actes techniques ont pu atteindre leur tarif cible (tarif prévu lors de l'introduction de la CCAM en 2014). Cela concerne les ophtalmologistes S1 et OPTAM. Par exemple, le tarif de BLQP004 (champ visuel avec mesure seuil) est passé de 33,36 à 39,43 €.

2. Les modificateurs [7]

Ils ont été récemment revalorisés, ce qui explique leur position dans ce paragraphe. Ce sont des codes qui, appliqués à une cotation, augmentent le tarif de l'acte. Ils sont liés à des circonstances (urgence) ou réservés à certains actes (sur liste). Ils sont indiqués sous le code de l'acte dans le fichier téléchargé de la CCAM ou dans l'onglet tarification sur la fiche détaillée de l'acte.

>>> Les modificateurs d'urgence vraie

L'urgence est définie, pour l'Assurance Maladie, comme la réalisation d'un acte non prévu 8 h auparavant. **La notion d'urgence doit être justifiée et les actes réalisés en situation d'urgence médicale vraie doivent être facturés au tarif opposable.** Les majorations d'urgence sont utilisables par les médecins des différents secteurs de la convention. Mais seuls certains actes CCAM sont éligibles aux majorations d'urgence. Les codes des majorations possibles figurent sur la fiche de l'acte, dans la CCAM en ligne.

Pour les actes éligibles aux majorations d'urgence :
– entre 20 h et minuit, le code de majoration est U = 50 € ;
– entre minuit et 8 h, le code est S = 80 € ;
– entre 8 h et 20 h le dimanche ou un jour férié, le code est F = 40 € ;

Revues générales

– urgence d'organe de jour, de 8 h à 20 h, le code est O = 80 € pour un acte chirurgical réalisé en urgence dans un délai maximum de 6 h après l'admission et pratiqué dans un établissement privé disposant d'une autorisation de service d'urgence délivrée par l'ARS (agence régionale de santé) ou en cas de patient non transférable.

Un seul acte était éligible au code O : suture de plaies multiples de paupières BACA007. Le SNOF a obtenu de l'Assurance Maladie que 17 actes supplémentaires (notamment les plaies du globe et les plaies des muscles oculomoteurs) soient bénéficiaires de ce coefficient O. Cela est effectif depuis le 21 février 2020.

Les codes O, U, S et F sont exclusifs les uns des autres et ne peuvent être facturés qu'une fois par intervenant et par patient, quel que soit le nombre d'actes réalisés.

En dehors de ces créneaux horaires ou situations, il n'existe pas de majoration pour les demandes de prise en charge en urgence appelées "soins non programmés". Comme pour la NGAP, le SNOF demande que ces urgences vues en accès direct bénéficient de majorations spécifiques.

>>> Modificateurs pour des actes de chirurgie strabologique

Toujours à l'initiative du SNOF, une quinzaine d'actes de strabologie ont été revalorisés au 21 février 2020. Cette revalorisation se fait *via* des coefficients multiplicateurs :
– le coefficient J : +6,5 % utilisable par tous les secteurs ;
– le coefficient K : +20 % utilisable par les médecins S1 ou OPTAM-CO et utilisable par tous les médecins pour les bénéficiaires de la complémentaire santé solidaire (CSS) ;
– le coefficient T : +11,5 % pour le secteur OPTAM.

Cotation CCAM et cotation AMY

>>> Ophtalmologiste en "travail aidé" avec un orthoptiste

Les règles tarifaires ont été clarifiées [8] et, dans le cadre du travail aidé, on ne peut pas facturer le même jour :
– AMY 8,5 et BLQP010 (vision binoculaire) ;
– AMY 8,5 et BLQP010 (vision binoculaire) + BJQP002 (motricité oculaire) ;
– bilan orthoptique et CS ou APC (moratoire pour l'application) ;
– bilan orthoptique et BLQP010 (vision binoculaire) ;
– bilan orthoptique et BLQP010 + BJQP002 (vision binoculaire + motricité oculaire).

Ces règles s'appliquent quel que soit le mode d'exercice de l'orthoptiste, salarié ou libéral, et quel que soit le lieu d'exercice de l'ophtalmologiste, en libéral ou en établissement.

On rappelle que, sur une même séance, les cotations de l'orthoptiste et de l'ophtalmologiste ne doivent jamais être redondantes.

>>> Dépistage à distance de la rétinopathie diabétique

Ce dépistage par télémédecine associe l'acte de rétinographies par l'orthoptiste, coté AMY 6,1 ou AMY 6,7 avec BGQP140, acte de lecture différée des clichés par l'ophtalmologiste. Cette association a été traitée dans l'article sur la NGAP.

Conclusion

Les cotations se complexifient à outrance. L'Assurance Maladie, plutôt que de revaloriser les actes, ajoute des modificateurs et des majorations dont l'usage est lié à des critères précis. Cette évolution de la nomenclature la rend de plus en plus difficile à appliquer.

En fait, le but de l'AM est de diminuer la part du paiement à l'acte dans la rémunération du médecin pour aller progressivement vers un "paiement combiné". Les médecins, en majorité, y sont opposés. Pour l'AM, il s'agit de mettre en place une rémunération toujours plus forfaitisée : forfait structure, forfait patientèle, forfait sur objectif, forfait pour suivi des pathologies chroniques, paiement forfaitaire groupé pour plusieurs acteurs d'une séquence de soins, par exemple pour une intervention chirurgicale. Néanmoins, pour les prochaines années, la part du paiement à l'acte devrait rester prédominante en médecine de ville.

SITOGRAPHIE

1. www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php
2. www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/1678/guide_lecture_complet_01082008.pdf
3. www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/ccam-manuel.pdf
4. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037058024&categorieLien=id
5. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037285168&categorieLien=id
6. www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do?idArticle=JORFARTI000038359055&cidTexte=JORFTEXT000038359053&categorieLien=id
7. www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/LISTE_DES_ACTES_ET_DES_PRESTATIONS_-_29_aout_2020.pdf
8. www.mediam.ext.cnamts.fr/ameli/cons/CIRCC/2019/CIR-39-2019.PDF

L'auteure a déclaré être élue au CA et membre de la commission SS du SNOF.

Revues générales

Fossette colobomateuse : un diagnostic à ne pas manquer en cas de décollement séreux rétinien maculaire

RÉSUMÉ : Pathologie rare et congénitale, la fossette colobomateuse (FC) apparaît comme une dépression grisâtre circonscrite au niveau la lame criblée de la papille optique au fond d'œil. Une maculopathie secondaire à la FC (M-FC) peut apparaître dans 25 à 75 % des cas. Une étude récente de l'*International Retina Group* montre que la M-FC peut survenir à tout âge, en particulier chez la personne âgée, et ainsi être confondue avec d'autres diagnostics, entraînant un retard de prise en charge. En cas de décollement séreux rétinien et/ou de schisis maculaire, un examen de la papille au fond d'œil combiné à la réalisation de coupes OCT passant au niveau de la macula et du nerf optique peut aider à mieux dépister la M-FC.
En l'absence de symptôme, un suivi régulier et une auto-surveillance sont recommandés. En cas de baisse d'acuité visuelle, une chirurgie par vitrectomie (associée ou non à divers gestes chirurgicaux) semble être la technique recommandée en première intention.

P.-H. GABRIELLE
Service d'Ophtalmologie, CHU DIJON, Save Sight Institute, The University of Sydney, Australie.

La fossette colobomateuse (FC) est un anomalie congénitale rare visible au fond d'œil comme une dépression grisâtre du nerf optique, localisée au niveau de la lame criblée [1]. On estime sa prévalence à 0,01-0,19 % de la population [2].

La FC (ou *optic disk pit* en anglais) correspond à une fermeture incomplète de la fente embryonnaire associée à une hernie de la rétine à travers la lame criblée de la papille. Elle est souvent décrite comme "un colobome atypique et incomplet de la tête du nerf optique" [1]. Contrairement à un colobome qui affecte généralement la partie inféronasale du nerf optique, la FC touche généralement le bord temporal du nerf optique. Elle est d'apparition sporadique et unilatérale dans 85 à 90 % des cas [3]. Elle est habituellement asymptomatique en l'absence de complication et découverte lors d'un examen systématique du fond d'œil.

Elle peut se compliquer dans 25 à 75 % des cas d'un décollement séreux rétinien (DSR) et d'un schisis rétinien maculaire responsable d'une baisse d'acuité visuelle (AV). Alors appelée maculopathie secondaire à une fossette colobomateuse (M-FC) ou *optic disk pit maculopathy* en anglais, elle surviendrait le plus souvent entre 30 et 40 ans [3]. Une étude récente de l'*International Retina Group* (IRG) montre que la M-FC peut survenir à tout âge, en particulier chez la personne âgée, et être confondue avec d'autres diagnostics comme par exemple la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative [4].

Les hypothèses physiopathologiques

L'origine du liquide dans la M-FC n'est pas encore claire. L'angiographie à la fluorescéine dans les cas de M-FC ne montre pas de fuite de liquide d'origine

Revues générales

vasculaire dans l'espace sous-rétinien ou la cavité schisique [5]. Plusieurs barrières anatomiques bloquent normalement la libre circulation du liquide cérébrospinal au niveau de la papille : la barrière hémato-encéphalique, la lame criblée du nerf optique, le tissu intermédiaire de Kuhnt et les jonctions serrées de l'épithélium pigmentaire (EP) de la rétine. Aucune barrière ne s'oppose en revanche à la libre circulation du liquide d'origine vitréenne. Deux principales hypothèses ont été proposées sur l'origine du liquide : une origine cérébrospinale et une origine vitréenne.

Une micro-communication entre la cavité schisique/l'espace sous-rétinien et la fosse du nerf optique a été démontrée par OCT chez des patients présentant une M-FC. Mais cette communication n'était pas présente en l'absence de complication de type M-FC, soutenant un rôle du liquide céphalo-rachidien (LCR) dans la formation de la maculopathie [6, 7]. De plus, une étude a montré que la composition du liquide sous-rétinien était comparable avec celle du LCR [8].

L'origine vitréenne du liquide a été évoquée par des études histopathologiques qui ont montré la présence de mucopolysaccharides vitréens au sein de la FC [9]. Le passage de gaz ou d'huile de silicone intraoculaire sous la rétine à travers la fossette ou la possibilité de drainer le liquide sous-rétinien par aspiration devant la fossette pendant la chirurgie étayent cette hypothèse [10]. Une théorie de Johnson *et al.* suggère que le liquide d'origine vitréenne s'accumulerait dans une cavité papillaire sous la lame criblée en passant à travers la FC et que les variations de pression trans-papillaire, liées à la fluctuation de la pression intracrânienne, entraîneraient le passage du fluide au niveau de la rétine, tout d'abord sous forme de schisis intrarétinien puis sous forme de liquide sous-rétinien (***fig. 1***) [11].

Le rôle d'une traction vitréenne dans la formation de la maculopathie reste

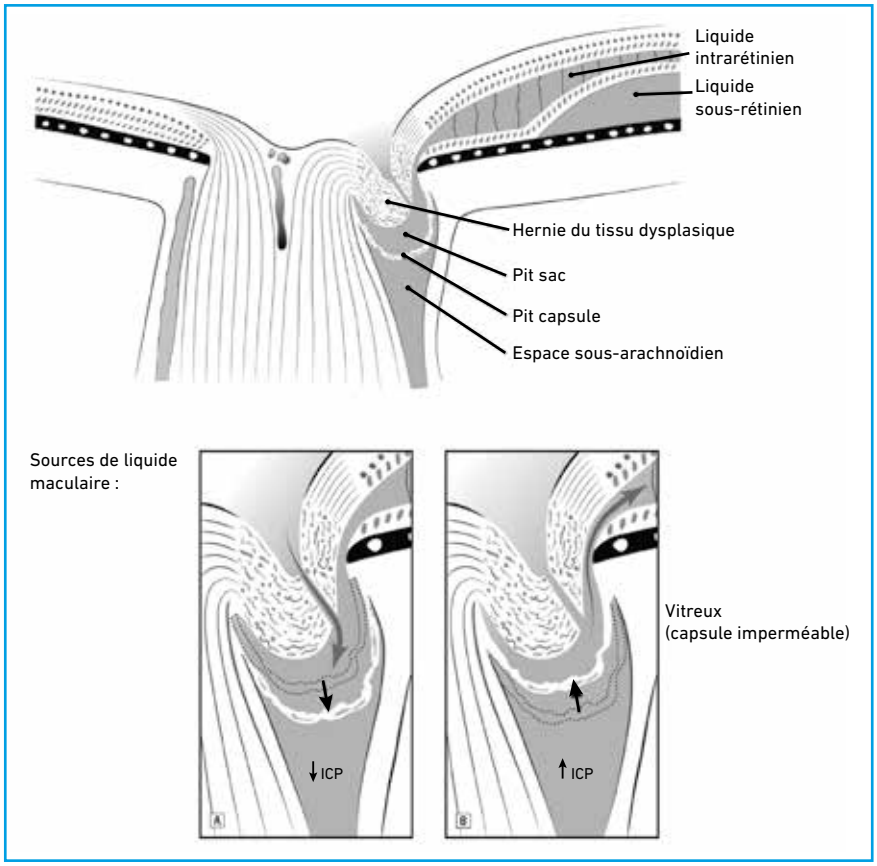

Fig. 1 : Schéma résumant la théorie selon Johnson *et al.* [11].

controversé [12]. L'argument est que la maculopathie s'améliore généralement après libération chirurgicale par vitrectomie d'une potentielle traction vitréenne anormale avec l'induction du décollement postérieur du vitré (DPV) et le pelage de la membrane limitante interne (MLI). Cependant, l'imagerie par OCT des patients atteints de M-FC ne révèle généralement aucune traction vitréomaculaire significative pour étayer cette théorie [13].

La présentation clinique et le diagnostic

La FC apparaît sous la forme d'une dépression focale grise, blanche ou jaune le plus souvent localisée dans la partie inféro-temporale de la papille (***fig. 2***). Cette variation de couleur serait liée à la présence d'un tissu fibroglial recouvrant le toit de la FC.

Elle est habituellement asymptomatique en l'absence de complications, la principale cause de baisse de vision est liée à la survenue dans 25 à 75 % des cas d'une

Fig. 2 : Fossette colobomateuse compliquée d'un décollement séreux rétinien (**flèche blanche**).

ANESTHÉSIE TOPIQUE PENDANT LES PROCÉDURES OPHTALMIQUES

NOUVEAU
LIDOCAÏNE TOPIQUE OPHTALMIQUE

Ophtesic® 20 MG/G

Chlorhydrate de Lidocaïne | Gel ophtalmique en récipient unidose

LE SEUL*

ANESTHÉSIANT OCULAIRE

EN GEL

- 5 minutes avant la procédure, 1 g de gel sur la surface de l'œil après désinfection.
- Boite de 20 tubes
  Prix catalogue : 99,80 € HT
- Agréé aux collectivités
- Liste I
- Médicament réservé à l'usage professionnel selon l'article R.5121-80 du code de la santé publique.
- Code CIP : 34009 550 682 8 0

Boite de 20 tubes

SANS CONSERVATEUR

Horus PHARMA

* ANSM; Base de données publique des médicaments (Tétracaïne 1% THEA, Cebesine 0,4%) consultée en date du 17 juin 2019.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur internet : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

SCANNEZ MOI

P/OPH018-01/20 - 20/01/6194544/PM/002

Revues générales

infiltration rétinienne visible sous la forme d'un décollement séreux rétinien maculaire parfois associé à une dégénérescence kystique de la rétine (***fig. 2***). Un patient présentant une M-FC présente généralement une AV inférieure à 3/10.

L'OCT est devenu le principal outil diagnostique et de suivi des M-FC. Le concept de structure bi-laminaire proposé par Lincoff [14] a été confirmé par plusieurs études montrant la présence d'un schisis de la rétine et d'un soulèvement rétinien maculaire s'étendant de la FC à la zone maculaire (***fig. 3***). Le fluide intrarétinien accéderait donc secondairement à l'espace sous-rétinien à travers une déhiscence située dans les couches externes, parfois visible à l'OCT (***fig. 3***).

Dans une série de cas, environ 40 % des patients présentaient seulement du liquide intrarétinien (***fig. 4***) [15]. En revanche, les patients présentant du liquide sous-rétinien étaient plus susceptibles de présenter une vision abaissée par rapport à ceux qui n'avaient que du liquide intrarétinien.

Le signe OCT typique de M-FC est la présence d'une communication entre la cavité du nerf optique et l'espace intrarétinien et/ou sous-rétinien (***fig. 5***). Dans certains cas, une cavité intra-papillaire est visible, correspondant à une zone hyporéflective à l'intérieur de la papille optique, et serait en faveur d'une accumulation liquidienne intra-papillaire comme proposé par Johnson *et al.* (***fig. 6***) [16]. Les nouvelles technologies OCT de type EDI (*enhanced-depth imaging*) et SS (*swept source*) peuvent améliorer la visualisation de cette communication entre la rétine et la cavité intra-papillaire.

L'étude de l'IRG a montré que cette maculopathie pouvait être malheureusement confondue avec d'autres diagnostics [4]. Sur 59 cas rapportés de M-FC dans notre étude, le diagnostic initial était erroné dans 44 cas et le traitement inapproprié dans 40 cas (92 % d'entre eux ont eu des injections intravitréennes anti-VEGF). Mais surtout, les patients qui avaient été initialement mal diagnostiqués présentaient beaucoup plus de remaniements de l'épithélium pigmentaire de la rétine 6 mois après la chirurgie, donc des signes de chronicité liés au retard de prise en charge.

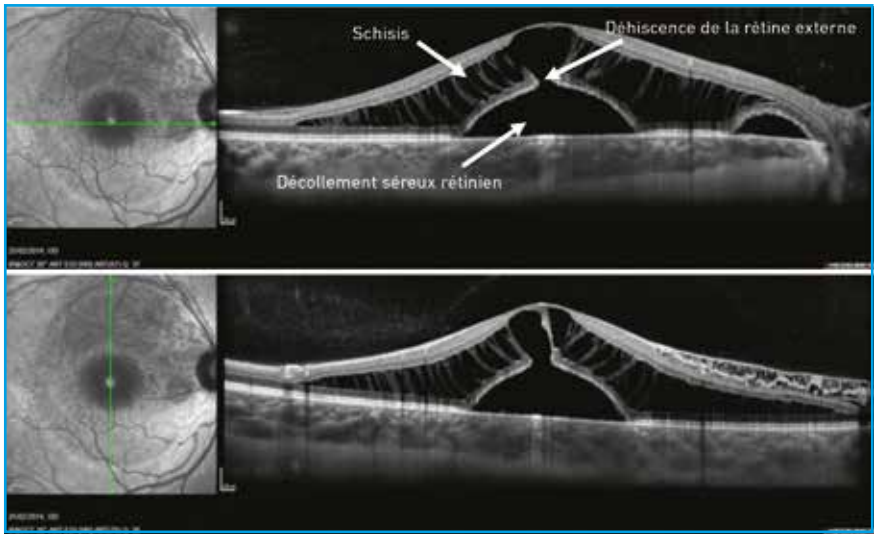

Fig. 3 : Aspect OCT d'une maculopathie secondaire à une fossette colobomateuse avec schisis des couches internes et décollement séreux rétinien. On peut observer la présence d'une déhiscence des couches de la rétine externe.

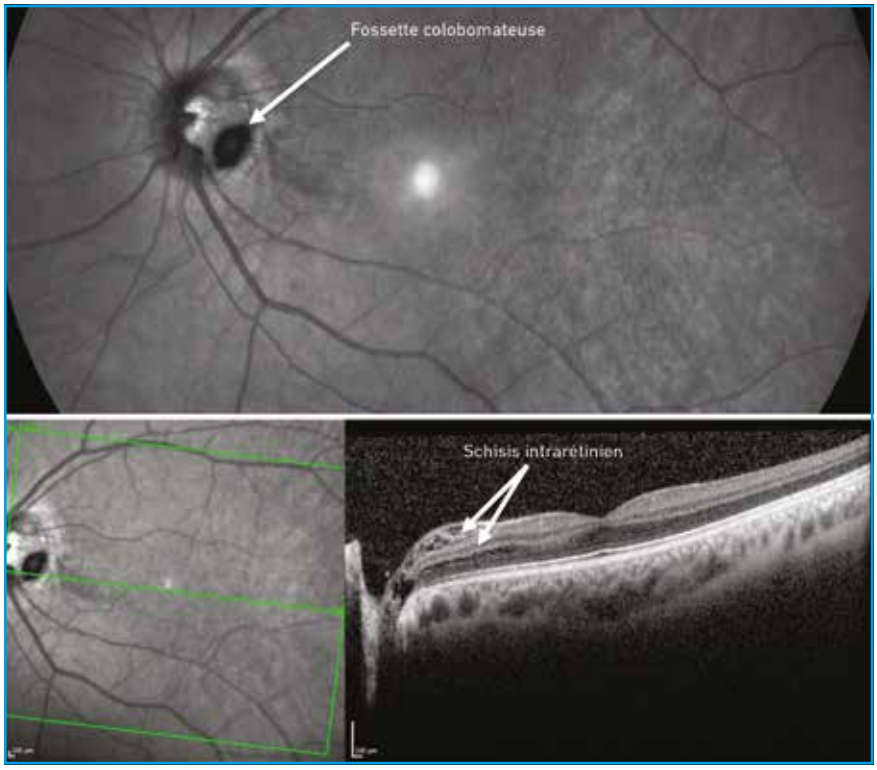

Fig. 4 : Cas asymptomatique de maculopathie secondaire à une fossette colobomateuse. Photographie infrarouge du fond d'œil (**en haut**) et OCT de la macula (**en bas**). On notera l'absence de décollement séreux rétinien.

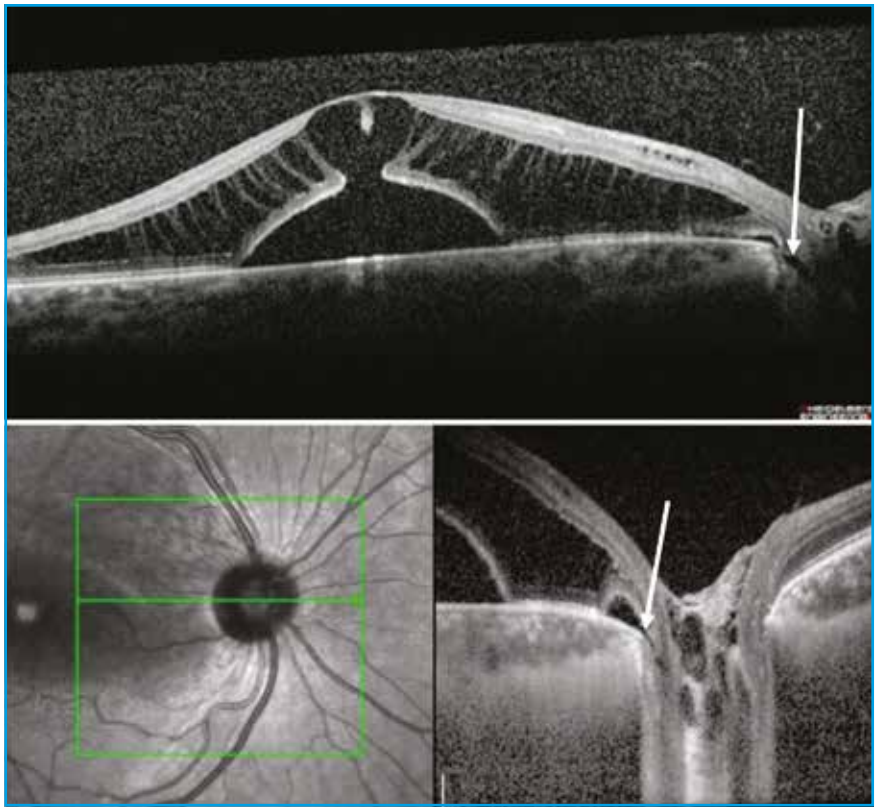

Fig. 5 : Coupes OCT passant par la macula et le nerf optique (**en haut**) et sur le nerf optique (**en bas**) permettant de visualiser la communication entre la cavité du nerf optique et l'espace intra- et/ou sous-rétinien (**flèches blanches**).

Fig. 6 : Coupe OCT au niveau du nerf optique permettant de visualiser la cavité intra-papillaire (**flèche blanche**).

On note la présence d'un schisis de la rétine externe plus fréquent lors de l'examen initial dans les cas mal diagnostiqués. Cet aspect OCT peut ressembler à un œdème maculaire cystoïde et représente donc un piège diagnostique, en particulier chez les patients plus âgés pour lesquels la suspicion de M-FC est plus faible. Il est donc important de réaliser des coupes OCT horizontales passant par la macula et la papille pour détecter la présence d'une communication et ne pas passer à côté d'une M-FC.

La prise en charge

Une surveillance régulière est indiquée dans les cas asymptomatiques afin de dépister une possible complication maculaire. Le patient doit être informé sur la symptomatologie des complications maculaires et éduqué sur l'autosurveillance (grille Amsler). Dans le cas de M-FC symptomatique, il n'existe pour le moment aucun consensus sur la prise en charge et diverses modalités de traitement ont été tentées avec des succès variables.

Gass a proposé la photocoagulation laser du bord temporal de la papille dans le but de réaliser une cicatrice choriorétinienne étanche entre la FC et l'espace sous-rétinien [5]. La technique consiste à appliquer plusieurs rangées d'impacts lasers confluents en temporal de la papille, dans la zone de soulèvement, avec une puissance suffisante pour obtenir des impacts blanc-jaune (***fig. 7***). Ce traitement à lui seul ne produit généralement que des résultats limités.

L'injection intravitréenne de gaz avec positionnement a ensuite été proposée par Lincoff comme alternative thérapeutique afin de déplacer "pneumatiquement" le liquide sous-rétinien en dehors de la macula et d'améliorer l'acuité visuelle [17]. Cette technique a été utilisée dans de petites séries et s'est traduite par une amélioration visuelle, bien que le rattachement rétinien ne se soit produit que dans la moitié des cas [17, 18]. Une petite série de patients traités par une combinaison d'injection intravitréenne de gaz et de photocoagulation laser a rapporté une amélioration visuelle associée à une réduction du liquide dans tous les yeux, mais une résolution complète du fluide dans seulement 75 % des cas [19].

Une autre approche proposée est l'indentation sclérale maculaire. Cette

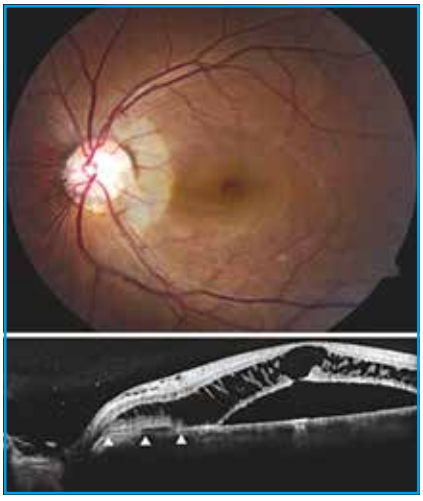

Fig. 7 : Aspect après traitement par photocoagulation laser du bord temporal de la papille. Cliché du fond d'œil (**en haut**) et OCT (**en bas**).

Revues générales

procédure consiste à placer une éponge sclérale au pôle postérieur pour limiter la migration du liquide intrarétinien et diminuer les tractions du vitré sur la rétine juxta-papillaire. Les résultats anatomiques et visuels sont excellents avec un taux de résolution complète du liquide dans environ 85 % des cas, associée à une amélioration significative de l'AV [20]. Le suivi à long terme de ces patients a montré que le succès était maintenu pendant plus de 10 ans, avec des taux de complications ou de récidives très faibles [21]. De plus, la restauration de la rétine externe fovéolaire a été documentée par OCT avec le temps [22]. Ces résultats sont impressionnants, mais il convient de noter que la technique chirurgicale est complexe (avec un apprentissage nécessaire sur la technique opératoire elle-même et sur le positionnement exact de l'éponge sclérale par échographie B préopératoire). La technique n'a pas gagné en popularité depuis son introduction il y a 20 ans et toutes les études sont issues de la même équipe.

Actuellement, l'approche chirurgicale prédominante pour le traitement de la M-FC est la vitrectomie par la pars plana (ou VPP). L'efficacité relative des techniques précédemment décrites et le rôle présumé de tractions du vitré dans la survenue initiale et les récidives du décollement séreux rétinien ont conduit à proposer la VPP en première intention pour le traitement des M-FC. La vitrectomie doit être complète avec induction du DPV. La majorité des publications se concentrent sur les diverses techniques de VPP proposées et leurs évolutions avec les progrès technologiques. Il faut également souligner que, dans tous les cas, la résorption du liquide intra- et sous-rétinien est longue et peut prendre plusieurs mois.

L'induction chirurgicale du décollement postérieur du vitré semble être essentielle pour obtenir un rattachement maculaire [12]. D'autres auteurs préconisent d'associer la vitrectomie à une photocoagulation laser et à un tamponnement par gaz avec des résultats très satisfaisants (80 à 100 % de succès) [23].

Certaines études ont décrit également la nécessité de réaliser un drainage interne du liquide sous-maculaire [24]. Une technique de drainage sous-rétinien utilisant une aiguille de 42 G sans nécessiter de rétinotomie a aussi été décrite et utilisée avec succès [25]. Récemment, la technologie OCT peropératoire s'est avérée capable d'aider le chirurgien à effectuer un drainage sous-rétinien efficace [26].

Une option controversée est la possibilité d'un pelage de la MLI [27, 28]. Il a été suggéré que les patients dont la M-FC présente un schisis touchant toutes les couches rétiniennes sont plus difficiles à traiter que ceux dont la maculopathie se compose principalement de liquide sous-rétinien. Ainsi, dans de tels cas, un pelage de la MLI doit être effectué pour obtenir de meilleurs résultats [29].

D'autres auteurs ont proposé que tout tissu glial recouvrant la FC soit recherché et retiré soigneusement pendant la chirurgie. Cette manœuvre est rarement décrite dans la littérature [30].

Enfin, plusieurs séries suggèrent de recouvrir la FC pendant la chirurgie pour empêcher le passage de liquide dans les espaces intra- et sous-rétinien. La première description concernait un cas traité avec succès par injection de plasma riche en plaquettes (PRP) dans la FC [31]. D'autres techniques incluent l'utilisation d'un lambeau scléral autologue [32], la technique du *flap* inversé de MLI sur la FC [33] ou encore carrément la mise en place d'un bouchon lacrymal en silicone dans la FC [34].

POINTS **FORTS**

- La fossette colobomateuse est une pathologie rare et congénitale.
- Une maculopathie peut compliquer la fossette colobomateuse dans 25 à 75 % des cas.
- En cas de décollement séreux rétinien et/ou de schisis maculaire, un examen de la papille au fond d'œil combiné à la réalisation de coupes OCT passant au niveau de la macula et du nerf optique peut aider à mieux dépister cette maculopathie.
- Si asymptomatique, un suivi régulier et une autosurveillance sont recommandés.
- En cas de baisse d'acuité visuelle, une chirurgie par vitrectomie (associée ou non à divers gestes chirurgicaux) semble être la technique recommandée en première intention.

Conclusion

Bien que les FC soient rares, il est probable qu'un ophtalmologiste rencontrera plusieurs patients atteints de M-FC au cours de sa carrière. Ces cas sont difficiles à diagnostiquer mais constituent l'une des étiologies des phénomènes exsudatifs rétiniens et/ou sous-rétiniens du sujet âgé. En cas de décollement séreux rétinien et/ou de schisis maculaire, un examen précis du nerf optique au fond d'œil et la réalisation de coupes OCT passant au niveau de la macula et du nerf optique peuvent aider à mieux dépister la M-FC et éviter un retard de prise en charge.

La prise en charge de la M-FC est également complexe. Pour les patients

Accompagnement des jeunes praticiens

Dépistage des pathologies de la rétine

Transformation des pratiques

Expérience patient & alliance thérapeutique

Intelligence artificielle & nouvelles technologies

“Ensemble, osons le futur de l’ophtalmologie”

28313 - PP-PF-OPHT-FR-0196-1 - Bayer Healthcare SAS – SAS au capital de 47.857.291,14 € - RCS Lille Métropole 706 580 149

Revues générales

asymptomatiques, un suivi clinique régulier avec OCT associé à une autosurveillance est nécessaire. En cas de baisse d'acuité visuelle, la chirurgie par vitrectomie potentiellement associée à divers autres gestes chirurgicaux semble être la technique à recommander en première intention.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kranenburg EW. Crater-like holes in the optic disc and central serous retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 1960;64:912-924.
2. Wang Y, Xu L, Jonas JB. Prevalence of congenital optic disc pits in adult chinese: the Beijing eye study. *Eur J Ophthalmol*, 2006;16:863-864.
3. Georgalas I, Ladas I, Georgopoulos G *et al.* Optic disc pit: a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011;249:1113-1122.
4. Iglicki M, Busch C, Loewenstein A *et al.* Underdiagnosed optic disk pit maculopathy: spectral domain optical coherence tomography features for accurate diagnosis. *Retina*, 2019;39:2161-2166.
5. Gass JDM. Serous detachment of the macula. *Am J Ophthalmol*, 1969;67: 821-841.
6. Krivoy D, Gentile R, Liebmann JM *et al.* Imaging congenital optic disc pits and associated maculopathy using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 1996;114:165-170.
7. Gowdar JP, Rajesh B, Giridhar A *et al.* An insight into the pathogenesis of optic disc pit-associated maculopathy with enhanced depth imaging. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:466.
8. Türkçüoğlu P, Taskapan C. The origin of subretinal fluid in optic disc pit maculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2016;47:294-298.
9. Ferry AP. Macular detachment associated with congenital pit of the optic nerve head: pathologic findings in two cases simulating malignant melanoma of the choroid. *Arch Ophthalmol*, 1963;70:346.
10. Jain N, Johnson MW. Pathogenesis and treatment of maculopathy associated with cavitary optic disc anomalies. *Am J Ophthalmol*, 2014;158:423-435.
11. Johnson TM, Johnson MW. Pathogenic implications of subretinal gas migration through pits andatypical colobomas of the optic nerve. *Arch Ophthalmol*, 2004;122:1793-1800.
12. Bartz-Schmidt KU, Heimann K, Esser P. Vitrectomy for macular detachment associated with optic nerve pits. *Int Ophthalmol*, 1995;19:323-329.
13. Theodossiadis PG, Grigoropoulos VG, Emfietzoglou J *et al.* Vitreous findings in optic disc pit maculopathy based on optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007;245:1311-1318.
14. Lincoff H, Lopez R, Kreissig I *et al.* Retinoschisis associated with optic nerve pits. *Arch Ophtalmol*, 1988; 106:61-67.
15. Steel DHW, Suleman J, Murphy DC *et al.* Optic disc pit maculopathy. *Ophthalmology*, 2018;125:1757-1764.
16. Michalewski J, Michalewska Z, Nawrocki J. Spectral domain optical coherence tomography morphology in optic disc pit associated maculopathy. *Indian J Ophthalmol*, 2014;62:777-781.
17. Lincoff H, Kreissig I. Optical coherence tomography of pneumatic displacement of optic disc pit maculopathy. *Br J Ophthalmol*, 1998;82:367-372.
18. Akiyama H, Shimoda Y, Fukuchi M *et al.* Intravitreal gas injection without vitrectomy for macular detachment associated with an optic disk pit. *Retina*, 2014;34:222-227.
19. Lei L, Li T, Ding X *et al.* Gas tamponade combined with laser photocoagulation therapy for congenital optic disc pit maculopathy. *Eye*, 2015;29:106-114.
20. Theodossiadis GP, Theodossiadis PG. The macular buckling technique in the treatment of optic disk pit maculopathy. *Semin Ophthalmol*, 2000;15:108-115.
21. Theodossiadis GP, Chatziralli IP, Theodossiadis PG. Macular buckling in optic disc pit maculopathy in association with the origin of macular elevation: 13-year mean postoperative results. *Eur J Ophthalmol*, 2015;25:241-248.
22. Theodossiadis GP, Grigoropoulos VG, Liarakos VS *et al.* Restoration of the photoreceptor layer and improvement of visual acuity in successfully treated optic disc pit maculopathy: a long follow-up study by optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012;250:971-979.
23. Sandali O, Barale P-O, Bui Quoc E *et al.* Résultats à long terme du traitement des fossettes colobomateuses de la papille compliquées de décollement séreux rétinien maculaire : à propos de 20 cas. *J Fr Ophtalmol*, 2011;34:532-538.
24. Lee KJ, Peyman GA. Surgical management of retinal detachment associated with optic nerve pit. *Int Ophthalmol*, 1993;17:105-107.
25. Ishikawa K, Terasaki H, Mori M *et al.* Optical coherence tomography before and after vitrectomy with internal limiting membrane removal in a child with optic disc pit maculopathy. *Jpn J Ophthalmol*, 2005;49:411-413.
26. Ehlers JP. Analysis of pars plana vitrectomy for optic pit–related maculopathy with intraoperative optical coherence tomography: a possible connection with the vitreous cavity. *Arch Ophthalmol*, 2011;129:1483.
27. Georgalas I, Petrou P, Koutsandrea C *et al.* Optic Disc Pit Maculopathy Treated with Vitrectomy, Internal Limiting Membrane Peeling, and Gas Tamponade: A Report of Two Cases. *Eur J Ophtalmol*, 2009;19:324-326.
28. Marticorena J, Gómez-Ulla F, Romano MR *et al.* Dye-guided retinal laser and internal drainage for optic pit maculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:381-382.
29. Skaat A, Moroz I, Moisseiev J. Macular detachment associated with an optic pit: optical coherence tomography patterns and surgical outcomes. *Eur J Ophthalmol*, 2013;23:385-393.
30. Gregory-Roberts EM, Mateo C, Corcóstegui B *et al.* Optic disk pit morphology and retinal detachment: optical coherence tomography with intraoperative correlation. *Retina*, 2013;33:363-370.
31. Rosenthal G, Bartz-Schmidt KU, Walter P *et al.* Autologous platelet treatment for optic disc pit associated with persistent macular detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1998;236:151-153.
32. Travassos AS, Regadas I, Alfaiate M *et al.* Optic pit: novel surgical management of complicated cases. *Retina*, 2013;33:1708-1714.
33. Mohammed O, Pai A. Inverted autologous internal limiting membrane for management of optic disc pit with macular detachment. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2013;20:357-359.
34. Deltour J-B, Masse H, Lebreton O *et al.* Successful use of a silicone lacrimal plug to treat a case of refractory macular detachment associated with a large optic disc pit. *Acta Ophthalmol*, 2020;98:e126-e127.

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

Revues générales

Utilisation des ultrasons lors des vitrectomies : quelles perspectives ?

RÉSUMÉ : La vitrectomie hypersonique est une nouvelle technique de vitrectomie basée sur l'utilisation des ultrasons. Développée en 23 G depuis 2017, elle représente une alternative potentielle à la vitrectomie à la guillotine : elle montre des performances physiques supérieures à la vitrectomie traditionnelle pour une sécurité similaire, mais n'a pas monté de supériorité en utilisation clinique, hormis en cas de luxation du cristallin ou d'ablation de silicone.
Néanmoins, une meilleure connaissance des phénomènes physiques et de la manipulation des paramètres ainsi qu'une réduction de son calibre paraissent essentiels pour son utilisation en pratique courante.

É. PHILIPPAKIS
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

Depuis la naissance de la vitrectomie dans les années 1970, les progrès techniques en chirurgie vitréorétinienne ont principalement consisté en l'amélioration de la performance et de la sécurité des technologies existantes : amélioration des pompes et de la fluidique, réduction de la taille des trocarts et mise en place de valves, accélération des vitesses de coupe, amélioration de l'ergonomie du matériel et des interfaces. L'objectif est celui de combiner efficacité, rapidité et sécurité du geste opératoire. Depuis 2017, l'utilisation des ultrasons en vitrectomie a été proposée et a reçu l'approbation de la *Food and Drug Administration* (FDA). Cette technique est appelée vitrectomie "hypersonique" (VH).

Aspects techniques

La technologie de vitrectomie "classique" est fondée sur le principe de la guillotine. Le vitréotome est un système à double aiguille, qui aspire les fibres vitréennes, les coupe, puis les aspire définitivement. L'efficacité de la vitrectomie est liée au calibre du vitréotome et au flux d'aspiration, alors que la sécurité est apportée par l'accélération de la vitesse de coupe, qui limite la traction, et la diminution du calibre des trocarts [1]. Certains générateurs ont proposé un système basé sur la double coupe (Bausch + Lomb, DORC) alors que d'autres ont développé l'accélération de la vitesse de coupe (Alcon). En effet, le mécanisme de coupe interrompt transitoirement l'effet tractionnel de l'aspiration sur le vitré et la rétine, risque principal de la vitrectomie [2]. Les chirurgiens vitréorétiniens utilisent aujourd'hui principalement des vitréotomes 25 G avec des coupes simples ou doubles de 5 000 à 10 000 cpm. Les limites du vitréotome à guillotine sont mécaniques : l'accélération de la vitesse de coupe est plafonnée par le besoin de maintenir le port ouvert afin de maintenir l'aspiration et la turbulence créée par l'alternance ouverture/fermeture du port d'aspiration.

La vitrectomie hypersonique est une technologie conceptualisée depuis 40 ans [3]. Les laboratoires Bausch + Lomb ont récemment développé la VH en 23 G. Elle implique un nouveau vitréotome qui est une aiguille simple

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La vitrectomie hypersonique est basée sur les ultrasons de faible puissance et liquéfie le vitré avant de l'aspirer.
- Elle produit une vitesse de flux plus importante (efficacité) pour une accélération moindre (sécurité) que la vitrectomie à guillotine.
- Elle est faisable, efficace et sécurisée mais pas supérieure à la vitrectomie à guillotine et nécessite un temps d'apprentissage.
- Elle représente une alternative à la vitrectomie traditionnelle à guillotine.

avec un port distal latéral (***fig. 1***). Son oscillation à 1,7 million de cycles par minute induit un flux élevé et une liquéfaction vitréenne au niveau de la pointe du vitréotome, et permet l'aspiration du vitré par l'orifice distal latéral avec une traction minimisée. Le vitréotome est ainsi une aiguille à une seule lumière, contrairement au système guillotine. Le calibre efficace est donc plus grand qu'un vitréotome à guillotine 23 G. Aussi, l'aspiration est ininterrompue et induit une moindre résistance au flux, moins de pression d'infusion et moins de turbulences, responsables de traction vitréenne (***fig. 2***).

Le vitréotome hypersonique, à l'inverse des autres appareils de chirurgie hypersonique, vibre avec une puissance faible (10 % de celle d'une phacofragmentation) et une fréquence fixe de 28,5 kHz induisant des variations d'amplitude entre 10 et 50 µm. Ces réglages sont essentiels à la sécurité de la VH car, lors des premières utilisations des fragmatomes pour la vitrectomie, l'énergie délivrée à proximité de la rétine est pourvoyeuse de lésions et déchirures rétiniennes [4].

Fig. 1 : Aspects schématiques de l'extrémité des vitréotomes. **À gauche**, vitréotome à guillotine simple et guillotine double. L'aiguille interne se déplace dans l'aiguille externe. **À droite**, vitréotome hypersonique. L'aiguille est simple et le port toujours ouvert.

Fig. 2 : Image du vitré en regard de l'orifice du vitréotome (adaptée de Garcia Arumi J, Euretina 2019). Capture d'une vidéo ralentie 166 fois sur des yeux de porc. **À gauche**, vitréotome à guillotine 23 G, 5 000 cpm et 300 mmHg d'aspiration, montrant une image d'interruption de l'aspiration du vitré. **À droite**, vitréotome hypersonique 23 G, 40 µm d'amplitude, 300 mmHg d'aspiration, montrant un flux continu de vitré liquéfié.

Sécurité et performance : études précliniques

1. Sécurité

Une des préoccupations principales de la VH est le potentiel lésionnel de l'énergie ultrasonique sur le vitré et la rétine. Les mécanismes de telles lésions sont inconnus. L'hypothèse principale est que l'énergie acoustique est absorbée par les tissus et pourrait être convertie en chaleur, générant ainsi une brûlure rétinienne. L'autre hypothèse est que l'énergie dans les milieux liquide induit des cavitations par micro-explosions [5].

Les études histopathologiques comparant les effets de la VH et de la vitrectomie à guillotine sur la macula et le nerf optique ont retrouvé des lésions des couches internes dans les deux groupes : une légère vacuolisation de la couche des fibres nerveuses et une séparation entre les cellules ganglionnaires et la membrane limitante interne, attribuée aux phénomènes de cavitation [6]. L'évolution dans le temps de ces changements morphologiques est similaire dans les deux groupes [7]. En conclusion, **la VH avec les réglages actuels n'induit pas de lésions rétiniennes spécifiques.**

2. Performances physiques

Une étude récente de Ferrara, présentée au congrès Euretina 2019, a comparé les données fluidiques de flux et d'aspiration entre les vitréotomes à guillotine et les vitréotomes hypersoniques, en comparant les données de vélocimétrie en image frontale et latérale. Les paramètres étaient fixes à 28,5 kHz. La vitesse de flux augmentait de manière linéaire avec l'augmentation de l'amplitude ou de la coupe. Le flux était plus important avec la VH mais il existait plus d'irrégularités

Beovu™
brolucizumab

Patients atteints de DMLA humide[1]

LEUR VISION EST PRÉCIEUSE

AMM obtenue*

Beovu® est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). [1]

Beovu® 120 mg/ml (seringue préremplie) : non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de janvier 2020 (demande d'admission à l'étude).

Conditions de prescription et de délivrance :

- Liste I.
- Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.
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.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit Beovu® qui est disponible sur le site de l'European Medicines Agency (EMA) à l'adresse suivante : https://www.ema.europa.eu

* Autorisation de mise sur le marché / décision Commission Européenne obtenue en février 2020.
1. Résumé des Caractéristiques du Produit Beovu®

H145102 - 20/01/65607585//PM/005 - janvier 2020
© NOVARTIS PHARMA SAS

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Revues générales

dans le champ de flux (***fig. 3***). La température augmentait uniquement pour des amplitudes supérieures à 40 µm mais ne dépassait jamais 40 °C.

3. Analyse histologique du vitré

Les fragments vitréens issus de la VH montraient une fragmentation plus importante et une moindre agrégation des résidus de collagène que les fragments issus de la vitrectomie à guillotine. La VH induit des changements rhéologiques majeurs dans le vitré en diminuant son élasticité et sa viscosité, rendant son aspiration plus fluide.

La VH est donc plus performante que la vitrectomie à guillotine car produit une vitesse de flux plus importante (efficacité) pour une accélération moindre (sécurité).

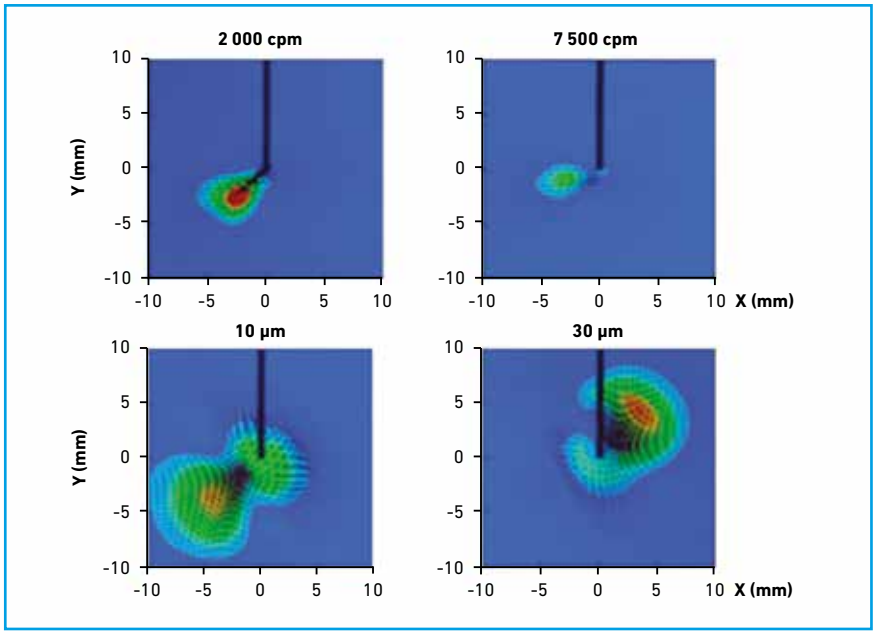

Fig. 3 : Étude vélocimétrique des flux générés par la vitrectomie à guillotine et la vitrectomie hypersonique à des vitesses différentes (d'après Ferrara M, Euretina 2019). **En haut**, images des flux générés par un vitréotome à guillotine 23 G en 2 000 cpm et 7 500 cpm. Le flux est d'autant plus confiné que la coupe augmente. **En bas**, images des flux générés par un vitréotome hypersonique 23 G avec des amplitudes de 10 et 30 µm. Le champ d'action est irrégulier et instable et augmente avec l'amplitude.

Études cliniques

Le premier essai clinique a été réalisé dans le but d'étudier l'efficacité et la tolérance de la vitrectomie hypersonique 23 G [8]. 20 patients ont été inclus (9 trous maculaires, 7 hémorragies intravitréennes, 4 tractions vitréomaculaires). L'efficacité de 3 vitréotomes dont les ports distaux étaient de taille et de forme différentes – en forme de goutte 255 µm, forme ronde 225 et 175 µm – a été évaluée (***fig. 4***). La vitrectomie centrale a été efficacement réalisée chez tous les patients mais la manœuvre du décollement postérieur du vitré n'a pas été effective dans 15 % des yeux, cas présentant une adhérence vitréomaculaire pathologique. La vitrectomie périphérique a été réalisée sans problème dans 90 % des cas mais, dans 1 cas, la survenue d'une déchirure rétinienne a exigé un changement de matériel vers un vitréotome à guillotine. En termes d'effets indésirables imputables à la VH, 2 déchirures rétiniennes et 2 décollements de rétine ont été rapportés. Le vitréotome a également été rapporté comme étant trop court (33 mm). L'aspiration doit être régulée pour permettre au vitré de se liquéfier. L'étude rapporte enfin un meilleure efficacité/sécurité avec le port de 255 µm en forme de goutte. **La VH est donc faisable et efficace**.

Une autre étude récemment publiée reprend les résultats de 64 patients opérés par vitrectomie hypersonique 23 G [9]. La population consistait en 15 décollements de rétine, 17 membranes épirétiniennes, 10 trous maculaires, 8 décollements de rétine tractionnels, 6 hémorragies intravitréennes diabétiques, 4 luxations cristalliniennes dans le vitré, 2 ablations de silicone, 1 vitrectomie pour corps flottants et 1 endophtalmie. Les données techniques ont été comparées à celles d'une vingtaine de vitrectomies à guillotine. Les avantages de la VH sont l'utilisation d'une plus faible aspiration, et une facilitation pour retirer des fragments cristalliniens résiduels et l'ablation de silicone. Néanmoins, dans 13 % des cas, il a été impossible de réaliser une vitrectomie complète (hémorragies denses ou hyaloïde postérieure pathologique). **La VH nécessite donc un temps d'apprentissage avec une meilleure compréhension des relations entre aspiration et puissance des ultrasons** [10].

Fig. 4 : Différents aspects des extrémités distales des vitréotomes hypersoniques et à guillotine 23 G (d'après [8]). **A :** vitréotome hypersonique avec ouverture en forme de goutte de 255 µm de calibre. **B :** vitréotome hypersonique avec ouverture ronde de 225 µm de diamètre. **C :** vitréotome hypersonique avec ouverture ronde de 175 µm de diamètre. **D :** vitréotome à guillotine.

Perspectives

La vitrectomie hypersonique a prouvé sa faisabilité, son efficacité et sa sécurité.

Elle représente aujourd'hui une alternative prometteuse à la vitrectomie à guillotine dont les capacités d'amélioration sont limitées par des aspects mécaniques. De par sa technologie différente, la vitrectomie hypersonique présente des avantages dans les chirurgies nécessitant une aspiration importante ou une fragmentation (ablation de silicone, luxation du cristallin). Néanmoins, une compréhension précise des phénomènes physiques, leur localisation et un apprentissage des relations entre l'aspiration et la puissance des ultrasons sont des prérequis à l'utilisation optimale de la vitrectomie hypersonique en pratique courante. Enfin, à l'ère de la vitrectomie en 25/27 G, le calibre du vitréotome hypersonique proposé doit être comparable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hubschman JP, Gupta A, Bourla DH *et al.* 20-, 23-, and 25- gauge vitreous cutters: performance and characteristics evaluation. *Retina*, 2008;28:249-257.
2. Dugel PU, Zhou J, Abulon DJ *et al.* Tissue attraction associated with 20-gauge, 23-gauge, and enhanced 25-gauge dual-pneumatic vitrectomy probes. *Retina*, 2012;32:1761-1766.
3. Girard LJ, Nieves R, Hawkins RS. Ultrasonic fragmentation for vitrectomy and associated surgical procedures. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1976;81:432-450.
4. Girard LJ, Nieves R, Hawkins RS. The Girard ultrasonic fragmentor. *Adv Ophthalmol*, 1978;37:45-50.
5. Bopp S, El-Hifnawi ES, Bornfeld N *et al.* Retinal lesions experimentally produced by intravitreal ultrasound. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1993;231:295-302.
6. Pastor-Idoate S, Bonshek R, Irion L *et al.* Ultrastructural and histopathologic findings after pars plana vitrectomy with a new hypersonic vitrector system. Qualitative preliminary assessment. *PLoS One*, 2017;12:e0173883.
7. Chang SW, Irion LD, Bonshek R *et al.* Live porcine thirty days delayed recovery surgery: Qualitative findings with the hypersonic vitrectomy. *PLoS One*, 2018;13:e0197038.
8. Stanga PE, Williams JI, Shaarawy SA *et al.* First-in-human clinical study to investigate the effectiveness and safety of pars plana vitrectomy surgery using a new hypersonic technology. *Retina*, 2020;40:16-23.
9. Blinder KJ, Awh CC, Tewari A *et al.* Introduction to hypersonic vitrectomy. *Curr Opin Ophthalmol*, 2019;30:133-137.
10. Rizzo S, Fantoni G, Mucciolo DP *et al.* Ultrasound in vitrectomy: An alternative approach to traditional vitrectomy techniques. *Retina*, 2020;40:24-32.

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

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

☐ oui, je m'abonne à ***Réalités Ophtalmologiques***

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

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

Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : |_|_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :

Revues générales

Indications du XEN en pratique clinique

RÉSUMÉ : La chirurgie mini-invasive du glaucome par implant XEN est une technique récente de chirurgie filtrante. Le XEN est implanté par voie interne et va créer un passage de l'humeur aqueuse directement de la chambre antérieure vers un nouvel espace sous-conjonctival.
Les indications du XEN en 2020 sont les glaucomes à angle ouvert non stabilisés sous traitement médical ou avec des difficultés d'observance. Certains glaucomes secondaires peuvent être implantés également. Le positionnement précis du XEN est indispensable pour obtenir une filtration efficace.
La pression intraoculaire cible atteignable avec cette technique de chirurgie est de 14 mmHg en moyenne. Comme pour toutes les chirurgies filtrantes, la réalisation d'un needling peut s'avérer nécessaire pour 30 % des patients en moyenne. Les complications sont rares et peu graves.

A. GRISE-DULAC
Fondation Ophtalmologique
A. de Rothschild,
Centre Ophtalmologique Saint Paul,
PARIS.

Le traitement médical du glaucome est actuellement la solution thérapeutique la plus employée. Malheureusement, l'observance n'est pas toujours réelle : seulement 10 % des patients renouvelleraient l'utilisation de leur prescription en continu sur 1 an [1] et il est démontré que plus le nombre de traitements est élevé, plus l'observance diminue [2]. La tolérance locale aux collyres diminue elle aussi avec le nombre et la durée des traitements et participe à la baisse de l'observance.

En cas d'échec, la chirurgie devient alors le seul recours. La trabéculectomie, décrite par John Cairns en 1967, et la sclérectomie profonde non perforante, décrite par John Zimmerman en 1974, soit il y a plus de 40 ans, demeurent jusqu'à maintenant les techniques chirurgicales de référence. Elles permettent de faire baisser la pression intraoculaire (PIO) de façon efficace après une phase d'apprentissage chirurgical longue et fastidieuse. Elles sont utilisées depuis de nombreuses années mais présentent des effets secondaires potentiellement dangereux pour le patient (hypotonie, décollement choroïdien, perte du point de fixation…). Enfin, la gestion des suites opératoires peut être délicate (needling, gestion des points…) et est souvent chronophage.

Depuis quelques années ont émergé de nouvelles techniques mini-invasives, dites MIGS (*minimally invasive glaucoma surgery*). Bien qu'il n'y ait pas de définition stricte des MIGS, toutes les techniques partagent comme points communs : une voie d'abord réduite, une dissection tissulaire minimale (sclérale et conjonctivale), un geste opératoire et une instrumentation simple, un temps opératoire court, des suites opératoires plus simples. Plusieurs dispositifs, faits de différents matériaux et avec différentes voies d'abord, ont été développés.

Le XEN est utilisé depuis plusieurs années et est actuellement l'un des dispositifs les plus posés. Il s'agit d'un tube en gélatine recouvert de glutaraldéhyde long de 6 mm et de 45 nm de diamètre de lumière (***fig. 1***). Il est préchargé dans un injecteur et est implanté par voie interne pour créer un passage de l'humeur aqueuse directement de la chambre antérieure vers l'espace sous-conjonctival. La procédure est souvent complétée d'une injection sous-conjonctivale de mitomycine C. Il se rigidifie après quelques minutes en contact avec l'humeur

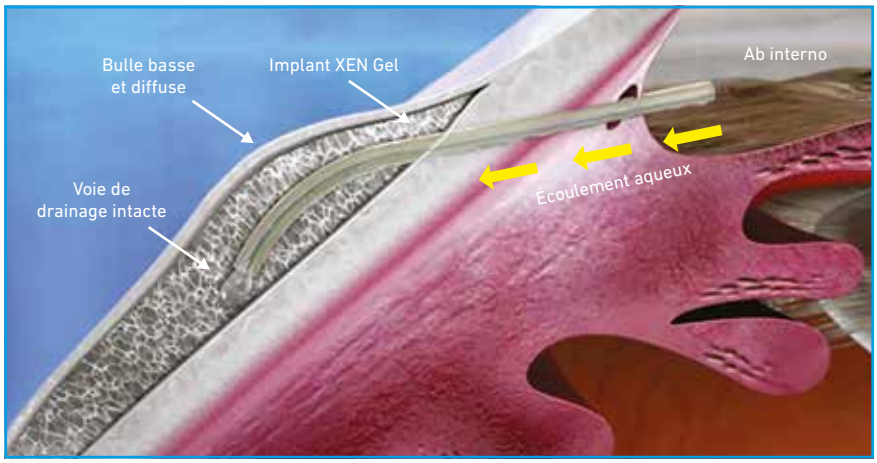

Fig. 1.

aqueuse, lui permettant une fixation parfaite dans l'œil une fois implanté. Le diamètre de la lumière a été calculé pour maintenir, selon l'équation de Hagen-Poiseuille, une PIO stable de 6-3 mmHg dans la chambre antérieure et pour prévenir les hypotonies importantes.

Le choix des bonnes indications ainsi que la réalisation précise du geste technique permettent d'optimiser les résultats pressionnels et les suites opératoires.

Quelles sont les bonnes indications opératoires ?

Les bonnes indications sont les indications en corrélation avec les résultats à attendre.

1. La bonne PIO cible

Les différentes études publiées dans la littérature montrent des résultats pressionnels entre 13 et 16 mmHg en moyenne à 12 mois, ce qui représente une réduction de PIO entre 25 et 56 % (42 % en moyenne). Cette diminution est associée à une réduction des médicaments hypotonisants dans toutes les études [3, 4] (***tableau I***). Par rapport à

Étude	Nombre d'yeux (n)	PIO préop	PIO M12	Réduction de la PIO à 1 an (%)	Nombre de traitements hypotonisants préop	Nombre de traitements hypotonisants à 1 an	Needling/ chirurgie complémentaire (%)
Perez-Torregrosa *et al.*, 2016	30	21 ± 3	15 ± 2,47	29	3,07 ± 0,69	0,17 ± 0,65	23,3
Galal *et al.*, 2017	13	16 ± 4	12 ± 3	25	1,9 ± 1	0,3 ± 0,49	30,7
Grover *et al.*, 2017	65	25 ± 4	16 ± 5	36	3,5 ± 1	1,7 ± 1,5	32,3
Schlenker et al., 2017	185	24	13	46	3 ± 1	0 ± 1	43,2
De Gregorio *et al.*, 2017	41	23 ± 3	13 ± 2	43	2,6 ± 0,9	0,4 ± 0,8	4,8
Hengerer *et al.*, 2017	148	32 ± 9	14 ± 4	56	3,13 ± 1	0,3 ± 0,7	27,7
Mansouri *et al.*, 2018	149	20 ± 7	14 ± 4	31	1,9 ± 1,3	0,5 ± 0,8	37,0
Widder *et al.*, 2018	233	24 ± 7	15 ± 5	37	2,6 ± 1,1	0,2 ± 0,7	34,0
Smith *et al.*, 2018	68	22,1	14,8	33	2,9	1,1	44,1
Karimi *et al.*, 2018	259	19,3 ±6	14,2 ± 4,4	26	2,6 ± 0,1	0,8 ± 1,0	40,9
Tan *et al.*, 2018	39	24,9 ± 7,8	14,5 ± 3,4	42	3	0,7	51,3
Heidinger *et al.*, 2019	199	22,8 ± 6,9	17,1 ± 5,9	22,7	2,9 ± 1,0	1,8 ± 1,4	22,1

Tableau I : Résultats d'études de suivi pour le XEN. PIO : pression intraoculaire.

Revues générales

la trabéculectomie, la réduction de la PIO est moindre (10,5 ± 9,2 *versus* 7,2 ± 8,2 mmHg à 12 mois) [3].

La diminution de la PIO est dans la majorité des études significativement plus importante chez patients ayant été opérés de XEN seul (44 %) que chez ceux ayant eu des procédures combinées à une phacoémulsification (32 %).

Pour éviter toute déception, il faut donc bien sélectionner les patients entrant dans cette fourchette de PIO cible.

2. La possibilité de reprise des hypotonisants en postopératoire

Les études nous rapportent également que la reprise d'un traitement hypotonisant topique peut parfois être nécessaire en postopératoire. En moyenne après un an, les patients XEN ont été retraités par 0,3 ± 0,5 molécules, contre 0,2 ± 0,4 après trabéculectomie (p = 0,17) [3]. Cette hypothèse doit être envisagée comme éventuellement possible. L'information au patient sur ce point devra être claire pour éviter toute déception et une bonne compliance s'il en était besoin.

3. Quels types de glaucome opérer ?

La chirurgie XEN est efficace dans les différents types de glaucome même si les résultats les plus publiés sont pour des glaucomes primitifs à angle ouvert (GPAO). Certaines équipes ont publié des résultats satisfaisants mais sur des petites cohortes de XEN pour des glaucomes juvéniles, pseudoexfoliatifs, ICE syndrome, post-greffe [5]… Les implantations chez des patients préalablement greffés de cornée sont également efficaces [6].

4. La qualité de la conjonctive joue un rôle majeur

Comme dans toute chirurgie filtrante, le succès de la chirurgie est lié à la qualité de la bulle de filtration et donc de la conjonctive. Une conjonctive saine et non inflammatoire en préopératoire augmentera le succès. Pour cela, une préparation par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et arrêt des hypotonisants locaux contenant des conservateurs plusieurs semaines avant la chirurgie est utile.

De même, les patients multi-opérés et traités de longue date avec des conjonctives fines et inflammatoires ne sont pas des candidats idéaux à la chirurgie XEN.

5. Éviter les hémorragies peropératoires

Les hémorragies peropératoires peuvent compromettre la visibilité du geste d'implantation et de vérification du bon positionnement du XEN. Afin de les éviter, on peut arrêter les anticoagulants avant la chirurgie et instiller de l'apraclonidine 15 minutes avant la chirurgie.

6. Chirurgie seule ou combinée

Selon la littérature, il n'existe pas de différence majeure entre les deux procédures mais une tendance à une meilleure efficacité pressionnelle avec les procédures solos.

En peropératoire, comment optimiser le succès de sa chirurgie ?

1. Une bonne installation

L'objectif de la chirurgie est d'avoir une implantation la plus précise possible tant en termes de position externe/interne que d'orientation du XEN dans la chambre antérieure, afin que le XEN ne rentre en contact ni avec l'iris, ni avec l'endothélium cornéen. La tête du patient devra être positionnée bien horizontale ou éventuellement légèrement relevée en cas d'arcade proéminente. Le blépharostat ne devra pas entraver l'avancée du guide. Il est parfois nécessaire d'ajuster sa position en cours d'implantation car il peut être bloquant (***fig. 2 et 3***).

Fig. 2.

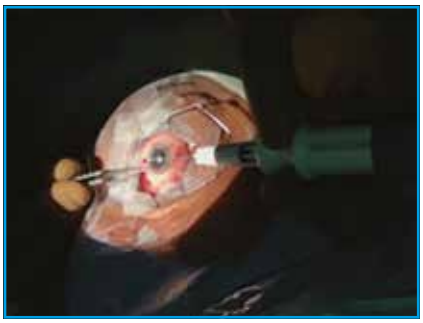

Fig. 3.

La chirurgie XEN peut être réalisée sous anesthésie topique. Une injection de xylocaïne en chambre antérieure rend l'implantation plus agréable pour le patient. Cette technique chirurgicale nécessite l'utilisation des deux mains : main gauche pour les yeux gauches, main droite pour les yeux droits.

2. Chaque étape doit être réalisée avec précision

>>> Une expansion de la conjonctive par une injection de mytomycine C en regard de la zone de sortie sclérale du XEN, soit à 3 mm du limbe en supéro-nasal, sera réalisée. De la xylocaïne pourra être ajoutée pour augmenter le confort du patient.

>>> L'incision cornéenne de 1,8 mm sera positionnée en inférotemporal et permettra d'injecter du Miochol si besoin et du visqueux pour protéger l'endothélium cornéen.

>>> L'implantation du XEN sera douce et continue, sans à-coup. Si petit soit-il, un

Santen

*A Clear Vision For Life**

Traitement de l'augmentation de la pression intra oculaire (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert, ou un glaucome pseudo exfoliatif, lorsqu'une monothérapie topique par bêtabloquant est insuffisante[1]

3 MOIS DE TRAITEMENT DANS UNE BOÎTE

Une observance facilitée

Nouveau conditionnement

SANS CONSERVATEUR

Cosidime®

Dorzolamide 20 mg/ml + Timolol 5 mg/ml
Collyre en solution

POUR UN CONTRÔLE DE LA PIO NUIT ET JOUR

PP-COSDIM-FR-0024 - Juillet 2020 - 20/07/67416486/PM/002

Liste I prix public : 22,27€ TTC. Remboursement sécurité sociale : 65% et collectivités.
Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr • Pour une information complète, se reporter au RCP de Cosidime® disponible sur la base de données publique des médicaments (http://base-donnees-publique-medicaments.fr)

*Une vision claire pour la vie. 1- Résumé des Caractéristiques du Produit Cosidime®.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Chirurgie mini-invasive du glaucome.
- Anesthésie topique, récupération postopératoire rapide.
- GPAO évolutifs avec inefficacité ou inobservance des traitements hypotonisants.
- Indication pour certains glaucomes secondaires.
- Procédure simple ou combinée à la chirurgie de la cataracte.
- Importance du positionnement fin et précis du XEN pour obtenir une filtration efficace.
- Réduction de la PIO de 7 points en moyenne avec PIO postopératoire autour de 14 mmHg.
- Needling pour 30 % des patients en moyenne.
- Complications rares et peu graves.

déplacement latéral de l'injecteur pourra compromettre sa position en le maintenant trop ou pas assez longtemps dans son guide (***fig. 4***). Pour un bon positionnement, le biseau de l'injecteur devra sortir à 3 mm du limbe.

>>> 2 vérifications s'imposent avant la fin de la chirurgie :

Fig. 4.

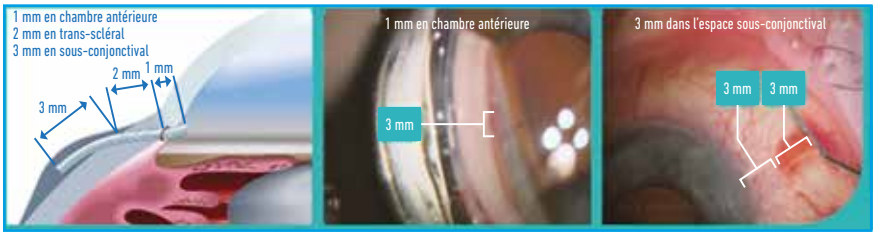

Fig. 5.

– le positionnement du XEN (***fig. 5***) : 1 mm dans la chambre antérieure (sans contact irien ni endothélial), 2 mm en intra-scléral, 3 mm en sous-conjonctival ;
– la mobilité du XEN : le dispositif doit être mobilisé et non coudé dans son espace sous-conjonctival. Ce point est essentiel pour permettre la formation d'une bulle de filtration efficace. Un needling primaire à l'aiguille peut être réalisé en fin de chirurgie en cas de mobilité limitée.

>>> Gérer les événements peropératoires : les événements les plus fréquents pouvant survenir pendant la chirurgie sont les hémorragies. Elles peuvent être angulaires ou sous-conjonctivales. Elles sont généralement peu abondantes et disparaissent avec un lavage au BSS ou avec du visqueux.

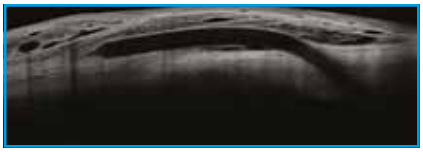

Fig. 6.

Fig. 7.

En postopératoire, quels évènements et comment les gérer ?

Le suivi postopératoire est indispensable avec des contrôles réguliers dans les premiers jours et premiers mois (***fig. 6***). Une PIO basse < 9mmHg à J1 a été mise en évidence comme facteur prédictif de succès de la chirurgie. Le traitement postopératoire est semblable à celui d'une chirurgie filtrante classique avec administration de corticoïdes topiques [7].

Les complications postopératoires précoces sont rares et peu graves le plus souvent :
– hypotonie transitoire précoce (3 %) avec ± décollement choroïdien (1,5 %) ;
– hyphéma (1,9 %) ;
– Seidel (1,1 %) avec ± chambre antérieure peu profonde (1,1 %) ;
– obstruction du XEN par l'iris (cas rapportés, ***fig. 7***). Cette dernière peut être levée par quelques impacts laser sur la zone de contact.

Plus tardivement peut survenir une fibrose de la bulle associée ou non à une remontée de la PIO. En cas de remontée de la PIO associée à une bulle plate, des massages peuvent être tentés dans un 1er temps, mais souvent le needling au bloc, voir une révision complète de la bulle, est la seule option efficace. Le

Fig. 8.

nombre de needling ne semble pas être un facteur compromettant le succès à long terme de la chirurgie [8]. En cas d'échec d'efficacité de plusieurs needling, une nouvelle chirurgie filtrante pourra être envisagée à distance du site et de la bulle du XEN afin de maximiser les chances de filtration. Le taux moyen de needling après chirurgies XEN est de 32 % et une chirurgie complémentaire (filtrante ou cyclodiode) est nécessaire chez 5,7 % des patients.

Les complications graves sont exceptionnelles : glaucome malin et décollement de rétine (cas rapportés). Exceptionnellement, une érosion de la conjonctive pouvant entraîner un Seidel peut survenir [9] (***fig. 8***).

À long terme, la présence d'un XEN dans la chambre antérieure ne semble pas avoir d'impact sur l'endothélium cornéen [10].

BIBLIOGRAPHIE

1. Friedman DS, Quigley HA, Gelb L *et al.* Using pharmacy claims data to study adherence to glaucoma medications: methodology and findings of the Glaucoma Adherence and Persistency Study (GAPS). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007;48:5052-5057.
2. Higginbotham EJ, Hansen J, Davis EJ *et al.* Glaucoma medication persistence with a fixed combination *versus* multiple bottles. *Curr Med Res Opin*, 2009;25:2543-2547.
3. Wagner FM, Schuster AK, Emmerich J *et al.* Efficacy and safety of XEN®-Implantation vs. trabeculectomy: Data of a "real-world" setting. *PLoS One*, 2020;15:e0231614.
4. Buffault J, Baudouin C, Labbé A. XEN® Gel Stent for management of chronic open angle glaucoma: A review of the literature. *J Fr Ophtalmol*, 2019;42:391-403.
5. Lin MM, Morgan WH, Kolomeyer NN *et al.* XEN gel stent to Treat ICE syndrome: 4 cases. *J Glaucoma*, 2020;29:e26.
6. Rahmania N, Rampat R, Moran S *et al.* Outcomes of gel stent implantation for glaucoma in patients with previous corneal graft surgery: a case series. *Cornea*, 2020;39:417-421.
7. Cutolo CA, Iester M, Bagnis A *et al.* Early postoperative intraocular pressure is associated with better pressure control after XEN implantation. *J Glaucoma*, 2020;29:456-460.
8. Midha N, Gillmann K, Chaudhary A *et al.* Efficacy of needling revision after XEN gel stent implantation: a prospective study. *J Glaucoma*, 2020;29:11-14.
9. Arnould L, Theillac V, Moran S *et al.* Recurrent exposure of XEN gel stent implant and conjunctival erosion. *J Glaucoma*, 2019;28:e37-e40.
10. Gillmann K, Bravetti GE, Rao HL *et al.* Impact of phacoemulsification combined with XEN gel stent implantation on corneal endothelial cell density: 2-year results. *J Glaucoma*, 2020;29:155-160.

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

Revues générales

Diabète et complications rétiniennes : le point de vue du diabétologue

RÉSUMÉ : En dépit de l'amélioration du contrôle du diabète, aidée des dernières innovations technologiques et thérapeutiques, la rétinopathie diabétique (RD) concerne encore aujourd'hui plus d'un million de diabétiques en France. Si les nouveaux traitements ophtalmologiques ont permis d'améliorer le pronostic oculaire, ils ne doivent pas faire oublier que l'hyperglycémie et l'hypertension artérielle sont les deux principaux facteurs de risque de RD, à côté de la durée du diabète.
Ainsi, le contrôle de l'ensemble des paramètres métaboliques et tensionnels doit être assuré dès le diagnostic du diabète. Néanmoins, chez un patient au long passé de diabète déséquilibré et atteint d'une RD, une surveillance ophtalmologique se justifie en cas d'intensification thérapeutique, où l'amélioration glycémique rapide peut être associée à une aggravation précoce de la RD.

S. FELDMAN-BILLARD
Service de Médecine interne,
CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.

Nous n'aborderons ici que les complications rétiniennes spécifiques du diabète : la rétinopathie diabétique (RD) et l'œdème maculaire diabétique (OMD). Les autres atteintes oculaires pouvant survenir chez le patient diabétique (cataracte, occlusion artérielle, paralysie oculomotrice…) seront traitées dans un autre article ultérieurement.

Explosion épidémique du diabète

Alors que le diabète représente la principale cause de cécité chez les personnes en âge de travailler et que le nombre d'ophtalmologistes ne cesse de diminuer, nous devons faire face à une explosion épidémique du diabète, conséquence du vieillissement de la population et du changement du mode de vie favorisant obésité et sédentarité. À l'échelon mondial, la Fédération internationale du diabète estimait en 2019 à 469 millions le nombre de patients diabétiques, soit une prévalence moyenne de 9,1 %, avec de fortes différences selon les pays [1]. Si aucune action préventive efficace n'est menée, le nombre de personnes diabétiques pourrait atteindre 700 millions en 2045 [1] et cette progression se fera surtout ressentir dans les pays à faible et moyen revenus.

En France, près de 3,3 millions de personnes étaient traitées pour un diabète en 2015 (prévalence d'environ 5 %), avec de forts écarts géographiques [2]. En effet, le diabète est plus fréquent dans les Hauts-de-France, le Grand-Est et les DOM-TOM. Il concerne plus souvent, à âge égal, l'homme (6,1 %) que la femme (4,2 %) et sa prévalence est plus élevée dans les populations les plus défavorisées. Ces chiffres, déjà alarmants, ne tiennent pas compte des personnes dont le diabète est traité uniquement par mesures hygiéno-diététiques (0,6 %) ou méconnu (1 %). Ainsi, environ 20 % des personnes diabétiques ne seraient pas diagnostiquées en France, justifiant d'une politique de dépistage dans les populations à risque. Néanmoins, alors que la prévalence du diabète n'a cessé d'augmenter en France depuis les premières estimations en 1998, sa progression semble ralentir depuis 2009 [3].

Réduction de moitié des complications du diabète dans les vingt dernières années

Des résultats encourageants concernent aussi les complications du diabète, dont l'incidence a diminué ces vingt dernières années [4]. La réduction de moitié de l'incidence des complications vasculaires, au premier rang desquelles l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux, témoigne du meilleur contrôle du diabète et de ses facteurs de risque associés. Les amputations ont aussi diminué de moitié mais restent, en valeur absolue, encore 7 à 8 fois plus fréquentes dans la population diabétique que non diabétique. La vigilance doit toutefois rester de mise, une étude récente révélant un taux de complications à nouveau en augmentation entre 2010 et 2015 [5], effaçant un tiers de la diminution observée entre 1990 et 2010 en seulement 5 ans !

Les complications rétiniennes ont vu, elles aussi, leurs incidence et progression réduites [6, 7]. La prévalence de la RD a diminué de moitié ces quinze dernières années. Proche de 50 % avant l'an 2000, elle est aujourd'hui de 25 %. Mais, par extrapolation à la population mondiale, près de 100 millions de patients sont aujourd'hui atteints d'une RD dans le monde [6]. Ces progrès sont à mettre sur le compte du développement du dépistage, de l'apparition de nouveaux moyens diagnostiques et de l'amélioration de la prise en charge du diabète (surveillance glycémique continue, insulinothérapie intensifiée) et de ses facteurs de risque associés, principalement le contrôle tensionnel. Enfin, l'avènement des injections intravitréennes (IVT) a aussi largement contribué à améliorer le pronostic oculaire des patients atteints d'OMD, principale cause de malvoyance chez le patient diabétique.

Comment optimiser la prise en charge du patient atteint de RD ?

1. En respectant les principes du dépistage de la RD

Alors qu'en France, les recommandations concernant le dépistage de la RD préconisent une surveillance annuelle du fond d'œil pour tout patient diabétique [8], seuls deux tiers d'entre eux ont bénéficié d'un examen ophtalmologique dans les 2 années précédentes et la fréquence de ce suivi ne s'est guère améliorée en 10 ans [9]. Au-delà de la difficulté d'accès aux ophtalmologistes, le caractère silencieux des manifestations et le manque de connaissance du risque oculaire par les patients limitent leur adhésion à ce dépistage. Des campagnes d'information et des actions de sensibilisation ont été mises en place et les nouvelles méthodes de dépistage devraient permettre d'en élargir la pratique. Enfin, le lien entre diabète et complications oculaires est loin d'être intuitif pour le patient. "Traiter la cause, le diabète, pour limiter les conséquences oculaires" est un message fondamental à transmettre à nos patients.

2. En contrôlant les facteurs de risque de la RD et/ou de l'OMD

Même si tout patient diabétique est à risque de développer une RD et/ou un OMD, des facteurs de risque spécifiques, représentés sur la ***figure 1***, ont été identifiés. Au-delà de la durée du diabète, principal facteur déterminant de la RD avec un risque multiplié par 3 à 4 après 20 ans de diabète, l'hyperglycémie chronique [6, 10] et l'hypertension artérielle représentent les deux autres principaux facteurs impliqués dans l'évolution de la RD [6]. Ainsi, le contrôle de ces facteurs systémiques constitue la pierre angulaire du traitement de la RD et/ou de l'OMD. Les autres facteurs de risque (dyslipidémie, syndrome d'apnées du sommeil…), à l'impact plus modeste, seront abordés plus loin.

>>> Contrôle du diabète : un taux d'HbA1c d'environ 7 % en limitant la variabilité glycémique

Les nombreuses études d'intervention menées chez les patients diabétiques de type 1 (DT1) ou de type 2 (DT2) ont largement démontré le bénéfice du contrôle intensif de la glycémie sur la survenue et

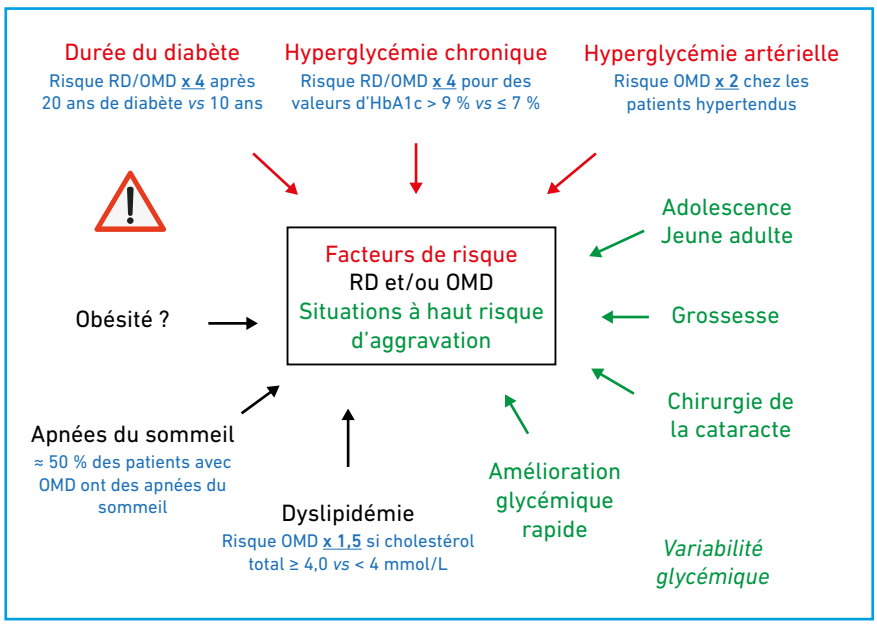

Fig. 1 : Facteurs de risque de rétinopathie diabétique (RD) et/ou d'œdème maculaire diabétique (OMD) et situations à haut risque d'aggravation de la RD.

Revues générales

la progression de la RD. Son instauration dès le diagnostic du diabète a, en outre, une incidence positive à long terme sur l'évolution de la RD en se fondant sur le concept de mémoire glycémique. En témoignent les résultats favorables du suivi prolongé, plusieurs années après la fin de ces études, des patients initialement inclus dans le groupe "intensif" [11, 12]. Ainsi, un objectif d'HbA1c proche de 7 % offre un bénéfice à tous les stades de la RD [8], tout en assurant aussi une meilleure efficacité des IVT [13].

Néanmoins, normaliser le taux d'HbA1c ne suffit pas toujours à freiner l'évolution de la RD et nous avons tous en mémoire le cas de patients aggravant leur état rétinien en dépit d'un taux d'HbA1c d'environ 7 %. Mais n'oublions pas que le taux d'HbA1c, *gold standard* pour évaluer le contrôle glycémique, ne renseigne pas sur la variabilité glycémique, dont l'impact sur le risque de complications est largement discuté aujourd'hui. Le taux d'HbA1c peut être effectivement normal en dépit d'une forte instabilité glycémique. Le développement des nouveaux dispositifs de mesure continue du glucose a permis de construire un nouvel index : le temps passé dans la cible glycémique (entre 0,70 et 1,80 g/L). En donnant une photographie de l'instabilité glycémique et des alternances d'hyper-hypoglycémie, il intègre les fluctuations de la glycémie qui passent inaperçues avec le seul dosage de l'HbA1c.

Deux études récentes soulignent l'impact de cette variabilité glycémique intra-journalière (fluctuations glycémiques aiguës) sur l'évolution de la RD. La première étude concernait les 1 441 patients DT1 inclus dans l'étude DCCT chez lesquels une diminution de 10 % du temps passé à l'objectif était associée à une augmentation de 60 % du risque de RD [14]. Dans la deuxième étude incluant 3 262 patients DT2, la présence d'une RD sévère était inversement corrélée au temps passé à l'objectif [15]. Ainsi, ces variations glycémiques pourraient être le facteur additionnel de risque de RD qui expliquerait ces cas d'aggravation alors que le taux d'HbA1c est proche de l'objectif.

En outre, les patients dont le taux d'HbA1c varie rapidement dans le temps ont un risque majoré de RD [16]. Cette variabilité reflète en premier lieu leur faible adhérence au traitement (rupture thérapeutique ou inobservance), mais peut aussi être la conséquence de l'introduction de thérapeutiques hypoglycémiantes puissantes telles que les agonistes des récepteurs du GLP1. En témoigne l'augmentation des événements oculaires précoces observés sous sémaglutide (agoniste du récepteur GLP1) *vs* placebo dans l'étude SUSTAIN 6 [17]. Ces complications oculaires survenaient principalement chez les patients déjà atteints d'une RD à l'inclusion et dont le diabète était déséquilibré et s'améliorait rapidement (forte amplitude et rapidité de diminution du taux d'HbA1c) [17]. Ces conclusions imposent donc un suivi ophtalmologique rapproché la première année suivant l'instauration d'un traitement par agoniste du récepteur GLP1, notamment chez les patients atteints de RD et au diabète déséquilibré.

Cette vigilance doit être élargie à toutes les thérapeutiques pouvant induire une baisse glycémique rapide (mise sous pompe à insuline chez un patient DT1, intensification thérapeutique chez un patient DT2, greffe pancréatique ou d'îlots et chirurgie bariatrique). En effet, l'amélioration glycémique rapide induite par ces traitements peut s'accompagner d'une aggravation précoce de la RD. Elle concerne 10 à 20 % des patients et survient dans les 3 à 6 mois suivant l'amélioration glycémique, principalement chez les patients au long passé de diabète déséquilibré.

Précisons que l'aggravation est souvent transitoire et limitée à des nodules cotonneux ou des anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) en l'absence de RD préexistante et sans impact sur le pronostic à long terme si une surveillance ophtalmologique et un traitement le cas échéant sont appliqués. En revanche, si la RD est déjà évoluée et non traitée, le risque de lésions irréversibles est réel. Ainsi, un examen ophtalmologique préalable à l'intensification du traitement hypoglycémiant s'impose, puis un suivi ophtalmologique rapproché, d'autant plus que le diabète est ancien et déséquilibré et la RD déjà présente avant l'intensification thérapeutique [18].

>>> Bénéfice et risque oculaire de la chirurgie bariatrique

Si le bénéfice à court terme de la chirurgie bariatrique sur la perte pondérale, l'amélioration des comorbidités et la qualité de vie n'est plus à démontrer aujourd'hui, il ne faut pas négliger que la moitié des patients sont perdus de vue 2 ans après l'intervention. Mais l'avantage remarquable de ce traitement est sa possibilité d'induire une rémission du diabète, définie par un taux d'HbA1c < 6,5 % 2 mois après l'arrêt du traitement hypoglycémiant. En effet, près de 50 % des patients DT2 sont en rémission de leur diabète un an après la chirurgie bariatrique et ce pourcentage s'élève même à 86 % si la perte de poids dépasse 15 kg [19].

Cependant, l'amélioration glycémique survenant très rapidement en postopératoire, il n'est pas étonnant de constater des cas d'aggravation de la RD, notamment chez des patients présentant une RD en préopératoire et dont les taux d'HbA1c sont élevés avec une amplitude de diminution importante. Ainsi, un examen ophtalmologique est requis avant chirurgie bariatrique et un suivi rapproché la première année chez les patients atteints de RD et avec HbA1c élevée [18]. Néanmoins, le bénéfice oculaire est réel à long terme [20] et chaque année passée en rémission du diabète après chirurgie bariatrique réduit le risque microangiopathique de 19 %.

>>> Contrôle tensionnel : une pression artérielle d'environ 130/80 mmHg

Avec 11 millions de patients déclarés hypertendus en France en 2015 et une prévalence qui ne cesse d'augmenter (environ 1 million de nouveaux patients traités pour hypertension artérielle [HTA] en France chaque année), la prise en charge de l'HTA est un enjeu majeur de santé publique, compte tenu de la morbi-mortalité qui lui est attribuable. L'HTA participe notamment à la progression de la RD, au même titre que l'hyperglycémie chronique, et le risque d'OMD est multiplié par 2 chez un patient diabétique hypertendu [6]. En conséquence, l'amélioration tensionnelle est un paramètre déterminant dans la prise en charge thérapeutique.

Alors que la cible tensionnelle est une pression artérielle (PA) d'environ 130/80 mmHg chez un patient diabétique atteint de RD [8], 50 % n'atteignent pas cet objectif, l'inobservance thérapeutique en étant la principale cause. La correction des facteurs liés au mode de vie (obésité, abus de boissons alcoolisées ou apports sodés excessifs) améliore aussi largement le profil tensionnel.

Enfin, pour éviter les erreurs de diagnostic par excès (HTA par effet "blouse blanche" concernant environ 20 % des adultes) ou par défaut plus rares (HTA masquée ou ambulatoire isolée) et s'assurer du contrôle sous traitement, deux compléments à la mesure conventionnelle peuvent être proposés en dehors du cabinet médical. Il s'agit de la mesure de la PA au domicile (automesure tensionnelle) ou en ambulatoire durant 24 h (MAPA). Cette dernière méthode offre l'avantage d'évaluer le profil tensionnel nocturne et une inversion du rythme nycthéméral (PA nocturne > PA diurne) évoquera par exemple des apnées du sommeil.

>>> Contrôle des facteurs de risque vasculaire

La présence d'une RD est un marqueur du risque cardiovasculaire (CV), comme en témoigne l'augmentation du risque CV chez le patient diabétique atteint de RD [21]. Kramer *et al.*, dans une méta-analyse regroupant une vingtaine d'études et près de 20 000 patients, ont montré que le risque de mortalité et/ou d'événements CV était multiplié par 2 chez les patients DT2 et par 4 chez les patients DT1 atteints d'une RD comparés à ceux indemnes de RD [22]. Le niveau de risque CV était aussi corrélé à la sévérité de la RD. Ainsi, une atteinte cardiovasculaire doit être recherchée attentivement chez un patient atteint de RD, notamment si les lésions rétiniennes sont sévères et des IVT d'anti-VEGF envisagées. Enfin, dans ce contexte, l'ensemble des facteurs de risque CV doit être contrôlé et l'activité physique encouragée (***fig. 2***).

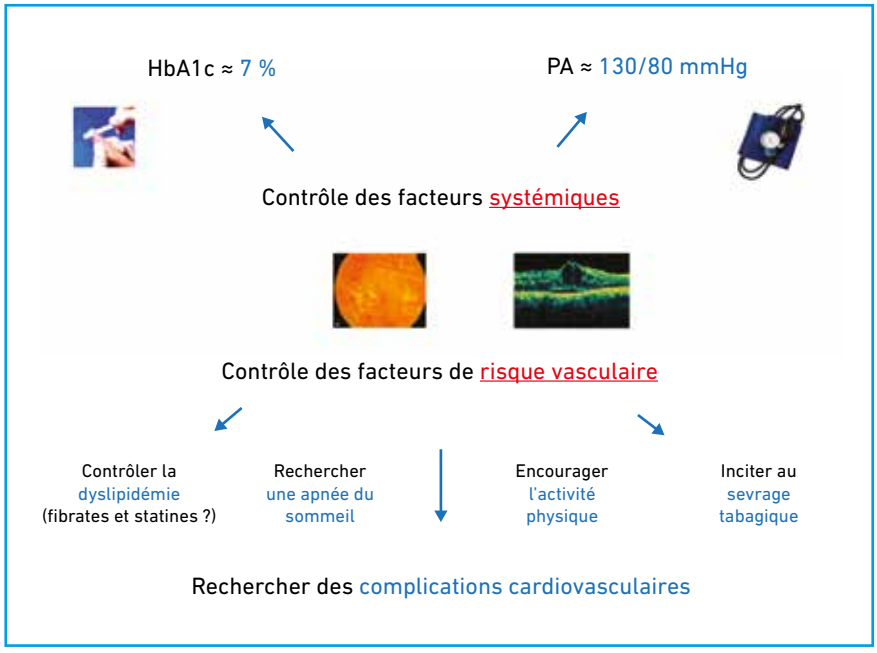

Fig. 2 : Contrôle des facteurs systémiques et de risque vasculaire et leurs objectifs chez le patient atteint de rétinopathie diabétique (RD) et/ou d'œdème maculaire diabétique (OMD).

>>> Bénéfice oculaire des traitements hypolipémiants au-delà de leurs effets lipidiques

Des anomalies lipidiques sont classiquement associées à la présence d'exsudats rétiniens et à une augmentation du risque d'OMD (× 1,5) [6]. Ces constatations justifient de rechercher et de traiter le cas échant une dyslipidémie. Récemment, des études ont suggéré un bénéfice des traitements hypolipémiants au-delà de leurs effets lipidiques, qu'il s'agisse des fibrates ou des statines, pour prévenir la RD ou en freiner son évolution chez le patient DT2.

Dans les études FIELD [23] et ACCORD [12], le fénofibrate réduisait d'un tiers la nécessité d'un traitement par laser chez le patient déjà atteint de RD. Cependant, l'objectif principal de ces études était d'évaluer le bénéfice CV du fénofibrate et le niveau de preuve reste, à ce jour, insuffisant pour proposer cette classe thérapeutique en première intention. Les statines ont, quant à elles, montré leur efficacité à réduire jusqu'à 40 % les complications de la RD (hémorragie intravitréenne, décollement de rétine tractionnel, OMD) et le nombre d'interventions ophtalmologiques nécessaires (laser, IVT ou vitrectomie) dans une vaste étude de cohorte taïwanaise [24]. Cette même étude a aussi démontré qu'un traitement par

Revues générales

statines réduirait de 14 % le risque de développer une RD chez le patient DT2 dyslipidémique comparé à celui non traité par statines. Ainsi, les traitements hypolipémiants pourraient trouver leur place dans l'arsenal thérapeutique de la RD, parallèlement au contrôle glycémique et tensionnel.

>>> Recherche et correction d'un syndrome d'apnées du sommeil (SAS)

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est fréquent chez le patient diabétique, notamment en cas d'obésité associée. Une association entre SAS et RD a été mise en évidence dans plusieurs études, suggérant un rôle potentiel du SAS dans la survenue et/ou l'aggravation de la RD. En effet, l'hypoxémie nocturne majore le stress oxydatif, l'inflammation et la dysfonction endothéliale, un ensemble de désordres incriminés dans la physiopathologie de la RD, alors qu'un traitement par pression positive continue (PPC) réduit l'hypoxémie et la PA et améliore la fonction endothéliale microvasculaire.

Toutefois, aucune étude n'a clairement à ce jour démontré le bénéfice de la correction du SAS sur l'évolution de la RD. Dans l'étude randomisée ROSA menée chez 131 patients atteints d'OMD, aucune amélioration significative de l'acuité visuelle et de l'état rétinien n'a été observée en dépit d'un traitement par PPC pendant 1 an [25]. Mais la faible observance du traitement pourrait expliquer en partie ces résultats en demi-teinte. Dans une étude longitudinale (230 patients DT2 suivis pendant 43 mois), tandis qu'un SAS était associé à une plus forte progression vers une RD sévère (OR : 5,2 [1,2-23] ; p = 0,03), les patients traités par PPC évoluaient moins souvent vers une forme sévère. Néanmoins, l'absence de randomisation de l'allocation du traitement limite la portée de ces résultats [26]. En dépit de ces constatations et compte tenu de la fréquence du SAS chez les patients atteints d'OMD (environ 50 %), sa recherche et son contrôle sont recommandés en cas d'atteinte rétinienne [27].

POINTS FORTS

- Un contrôle glycémique et tensionnel optimal dès le diagnostic du diabète couplé à l'adhérence du patient au programme de dépistage constitue le meilleur traitement préventif de la RD.
- La prudence est recommandée en cas d'intensification thérapeutique et quel qu'en soit le moyen (pompe à insuline, agoniste des récepteurs du GLP1, chirurgie bariatrique ou greffe pancréatique/îlots) chez un patient dont le diabète est ancien, déséquilibré et qui est atteint d'une RD. Le risque d'aggravation précoce de la RD impose une surveillance ophtalmologique rapprochée encadrant l'amélioration glycémique.
- Les nouvelles thérapeutiques hypoglycémiantes contribuent à limiter les fluctuations glycémiques aiguës (alternance hypoglycémie-hyperglycémie), dont le rôle dans l'évolution de la RD est aujourd'hui souligné dans des études récentes.
- La présence d'une RD impose de contrôler l'ensemble des facteurs de risque vasculaire (dyslipidémie, tabac, sédentarité, apnées du sommeil…).

>>> Obésité : facteur protecteur de RD ?

Des études récentes menées sur des populations asiatiques montrent qu'une obésité généralisée, évaluée par l'index de masse corporelle (IMC), serait un facteur protecteur de RD. Le risque de RD était diminué de près de moitié chez les patients obèses (IMC ≥ 30 kg/m^2) comparés à ceux dont l'IMC était inférieur 25 kg/m^2 dans deux études de population [28, 29]. Une réduction de 15 à 20 % du risque de RD ou d'OMD était aussi observée pour une augmentation de l'IMC de 4,3 kg/m^2 dans une étude transversale analysant les paramètres de composition corporelle chez 1 184 patients DT2 [30]. En revanche, une méta-analyse récente incluant 27 études ne retrouve pas d'association entre IMC et RD [31].

Les résultats semblent différents dans les populations européennes ou selon le paramètre étudié, notamment le rapport taille/hanche, marqueur d'obésité abdominale [29]. Aussi, des études sont aujourd'hui nécessaires pour expliquer cette discordance et en comprendre le mécanisme.

3. En instaurant une surveillance ophtalmologique rapprochée dans les situations à haut risque d'aggravation de la RD

Certaines situations ou périodes de la vie sont clairement identifiées à risque d'évolution rapide de la RD. Il s'agit de l'adolescence, de la grossesse, de l'amélioration glycémique rapide détaillée plus haut ou encore après chirurgie de la cataracte [8]. Elles imposent toutes une surveillance ophtalmologique rapprochée assortie d'un éventuel traitement.

>>> Période post-pubertaire : risque d'évolution rapide de la RD

La prévalence de la RD est très faible chez l'enfant (< 10 ans) dans les campagnes de dépistage ou dans une étude où seuls 45/12 535 (0,36 %) enfants DT1 avaient eu un diagnostic de RD sans qu'aucun

n'ait reçu de traitement ophtalmologique [32]. En revanche, cette prévalence augmente franchement après la puberté, imposant une surveillance ophtalmologique renforcée. L'augmentation de la sécrétion d'IGF1 et des autres facteurs de croissance associée à une fréquente diminution de la compliance au traitement à l'adolescence expliquent cette augmentation du risque de RD.

>>> Âge précoce au diagnostic du DT2 : risque majoré de RD

Une étude récente démontre que les patients chez lesquels le diagnostic de DT2 est posé à un âge précoce (< 40 ans) ont un risque de RD multiplié par 2 à 3 comparés à ceux débutant leur diabète après l'âge de 60 ans et cela à durée égale de diabète [33]. La diminution des facteurs de croissance avec l'âge pourrait être une explication. Dans tous les cas, la vigilance est requise chez ces jeunes adultes DT2, comme cela est déjà le cas pour les patients DT1.

>>> Grossesse : facteur de risque de RD

Au même titre que le contrôle glycémique doit être optimal (HbA1c < 6,5 %) avant la conception, le dépistage de la RD est indispensable [34]. Planifier la grossesse en atteignant un équilibre glycémique satisfaisant avant la conception permet aussi de s'affranchir d'une normalisation rapide en début de grossesse, facteur de risque supplémentaire d'aggravation de la RD [18]. La progression de la RD durant la grossesse est associée à la durée du diabète, à l'état de la rétine avant la grossesse, au niveau tensionnel et glycémique ainsi qu'à la baisse de l'HbA1c lorsque celle-ci n'était pas optimale avant la grossesse. Le suivi ophtalmologique durant la grossesse sera donc rapproché, notamment en présence de ces facteurs de risque.

Conclusion

Même si la prévalence des complications oculaires du diabète a diminué ces dernières années, nous devons poursuivre nos actions au sein d'une collaboration étroite entre ophtalmologiste, médecin traitant et/ou endocrinologue, sans attendre la survenue ou l'aggravation de la RD. Les paramètres métaboliques et les facteurs de risque vasculaire, dont les objectifs sont détaillés dans la ***figure 2***, doivent être contrôlés dès le diagnostic du diabète. Couplées au traitement ophtalmologique spécifique, ces mesures contribuent déjà largement à améliorer le pronostic visuel des patients diabétiques, chez lesquels les dernières innovations, tant thérapeutiques que technologiques, ont allégé le "fardeau" que constitue leur maladie tout en réduisant la variabilité glycémique, dont le rôle a été récemment souligné dans l'évolution de la RD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Diabetes Atlas 9th Edition, IDF 2019. Disponible sur www.idf.org/diabetes-atlas
2. Mandereau-Bruno L, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en France en 2015. Disparités territoriales et socio-économiques. *Bull Epidemiol Hebd*, 2017:586-591.
3. Fuentes S, Mandereau-Bruno L, Regnault N *et al.* Is the type 2 diabetes epidemic plateauing in France? A nationwide population-based study. *Diabetes Metab*, 2020;46:472-479.
4. Gregg EW, Lyi Y, Wang J *et al.* Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*, 2014;370:1514-1523.
5. Gregg EW, Hora I, Benoit SR *et al.* Resurgence in diabetes-related complications. *JAMA*, 2019;321:1867-1868.
6. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R *et al.* Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2012;35:556-564.
7. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML *et al.* Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019;7:140-149.
8. Massin P, Feldman-Billard S. Référentiel pour le dépistage et la surveillance des complications oculaires du patient diabétique 2016. *Med Mal Metab*, 2016;10:774-784.
9. Cougnard-Grégoire A, Korobelnik JF, Delyfer MN *et al.* Trends in the use of eye care services in adults treated for diabetes between 2008 and 2017 in France: a nationwide study. *Ophthalmic Res*, 2020,63:452-459.
10. Hainsworth D, Bebu I, Aiello LP *et al.* Risk factors for retinopathy in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*, 2019;42:875-882.
11. Gubitosi-Klug RA, DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: summary and future directions. *Diabetes Care*, 2014;37:44-49.
12. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) follow-on study. *Diabetes Care*, 2016;39:1089-1100.
13. Bressler S, Odia I, Maguire MG *et al.* Factors associated with visual acuity and central subfield thickness changes when treating diabetic macular edema with anti-vascular endothelial growth factor therapy: an exploratory analysis of the protocol T randomized clinical trial. *JAMA*, 2019;137:382-389.
14. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD *et al.* Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*, 2019;42:400-405.
15. Lu J, Ma X, Zhou J *et al.* Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2018;41:2370-2376.
16. Gorst C, Kwok CS, Aslam S *et al.* Long-term glycemic variability and risk of adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2015;38:2354-2369.
17. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA *et al.* Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab*, 2018;20:889-897.
18. Feldman-Billard S, Larger E, Massin P; Standards for screening and surveillance of ocular complications in people with diabetes SFD study group. Early worsening of diabetic retinopathy after rapid improvement of blood glucose control in patients with diabetes. *Diabetes Metab*, 2018;44:4-14.
19. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC *et al.* Primary care-led weight management for

Revues générales

remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*, 2018;391:541-551.

20. O'Brien R, Johnson E, Haneuse S *et al.* Microvascular outcomes in patients with diabetes after bariatric surgery versus usual care: A matched cohort study. *Ann Intern Med*, 2018;169:300-310.
21. Xie J, Ikram MK, Cotch MF *et al.* Association of diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:586-593.
22. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH *et al.* Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*, 2011;34:1238-1244.
23. Keech A, Simes RJ, Barter P *et al.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005;366:1849-1861.
24. Kang EY, Chen TH, Garg SJ *et al.* Association of statin therapy with prevention of vision-threatening diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*, 2019;137:363-371.
25. West SD, Prudon B, Hughes J *et al.* Continuous positive airway pressure effect on visual acuity in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea: a multicentre randomised controlled trial. *Eur Respir J*, 2018;52:1801177.
26. Altaf QA, Dodson P, Ali A *et al.* Obstructive sleep apnea and retinopathy in patients with type 2 diabetes. A longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017;196:892-900.
27. Borel AL, Tamisier R, Böhme P *et al.* Obstructive sleep apnoea syndrome in patients living with diabetes: Which patients should be screened? *Diabetes Metab*, 2019;45:91-101.
28. Chan JCY, Chee ML, Tan NYQ *et al.* Differential effect of body mass index on the incidence of diabetes and diabetic retinopathy in two Asian populations. *Nutr Diabetes*, 2018;8:16.
29. Man RE, Sabanayagam C, Chiang PP *et al.* Differential association of generalized and abdominal obesity with diabetic retinopathy in Asian patients with type 2 diabetes. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:251-257.
30. Sasongko MB, Widyaputri F, Sulistyoningrum DC *et al.* Estimated resting metabolic rate and body composition measures are strongly associated with diabetic retinopathy in Indonesian adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2018;41:2377-2384.
31. Zhou Y, Zhang Y, Shi K *et al.* Body mass index and risk of diabetic retinopathy: A meta-analysis and systematic review. *Medicine*, 2017;96:e6754.
32. Beauchamp G, Boyle CT, Tamborlane WV *et al.* Treatable diabetic retinopathy is extremely rare among pediatric T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*, 2016;39:e218-e219.
33. Middelton TL, Constantino MI, Molyneaux L *et al.* Young-onset type 2 susceptibility to retinopathy in contrast to other complications. *Diabet Med*, 2020;37:991-999.
34. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL *et al.* Management of preexisting diabetes in pregnancy: A review. *JAMA*, 2019;321:1811-1819.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : participation à des activités de conseils et/ou des conférences sur invitation pour les laboratoires Allergan, Lilly, Lifescan, Novartis et la société Optic 2000.

Revues générales

Neurotisation cornéenne pour la prise en charge des kératopathies neurotrophiques réfractaires

RÉSUMÉ : La neurotisation cornéenne mini-invasive est une approche chirurgicale innovante de réinnervation de la cornée. Elle permet de prendre en charge les kératopathies neurotrophiques réfractaires. Une repousse nerveuse est objectivée en microscopie confocale dès le 3e mois postopératoire et une récupération de la sensibilité cornéenne dès le 6e mois. La réhabilitation visuelle par greffe de cornée peut alors être envisagée si nécessaire une fois l'innervation retrouvée chez des patients pour lesquels aucun traitement n'était jusqu'alors envisageable.

N. BOUHERAOUA
CHNO des Quinze-Vingts,
Institut de la Vision,
Sorbonne Université, PARIS.

La cornée est le tissu périphérique le plus densément innervé du corps humain. Cette innervation sensorielle permet des fonctions réflexes importantes de protection de l'œil et joue un rôle important dans la régulation de la sécrétion du film lacrymal. Les nerfs sensoriels participent également à la régulation de l'inflammation locale par la libération de peptides et de neurotransmetteurs à partir de leurs terminaisons. Ils exercent divers effets "trophiques" ou nutritifs sur leurs cellules cibles tels que des rôles dans l'activité métabolique épithéliale, le maintien de l'intégrité cellulaire de l'épithélium et la promotion de la cicatrisation.

Une atteinte de l'innervation cornéenne entraînera des symptômes allant de la diminution de la sensibilité oculaire simple sans lésion cornéenne au syndrome de sécheresse oculaire, jusqu'à la kératite neurotrophique et la perforation cornéenne. Il n'existe pas actuellement de traitement disponible en routine pour la prise en charge des pathologies liées à une atteinte de l'innervation cornéenne. En l'absence de restauration de celle-ci, les traitements habituels ne sont que suspensifs et la réhabilitation visuelle de ces patients est très difficile. La neurotisation cornéenne est une approche chirurgicale innovante qui consiste à transférer un nerf sain (neurotisation directe) ou un greffon nerveux (neurotisation indirecte) à la cornée dénervée afin d'en rétablir la fonction sensitive.

Origine et anatomie de l'innervation cornéenne

L'innervation sensorielle de la surface oculaire provient pour 90 % d'axones périphériques des neurones sensoriels primaires situés dans le ganglion ipsilatéral du trijumeau. Une faible partie, environ 5 %, provient d'axones périphériques sympathiques et parasympathiques issus respectivement des ganglions cervical supérieur et ciliaire ipsilatéraux.

Les faisceaux nerveux pénètrent de façon radiaire à la périphérie de la cornée à peu près au niveau du stroma moyen, vers 300-350 µm de profondeur. Lorsqu'ils pénètrent le stroma cornéen, les faisceaux nerveux perdent leur périnèvre et leur gaine de myéline à environ 1 mm de leur entrée dans le limbe, un des

Revues générales

facteurs permettant de maintenir la transparence de la cornée. Les troncs nerveux du stroma se divisent en direction de la surface épithéliale à plusieurs reprises en branches plus petites pour former un plexus sous-épithélial, qui se trouve à l'interface entre la couche de Bowman et le stroma antérieur. Les fibres nerveuses du plexus sous-épithélial pénètrent dans la couche de Bowman et s'étendent parallèlement à la surface de la cornée, entre la couche de Bowman et la couche de cellules épithéliales basales, et forment le plexus sous-basal. Les fibres forment ensuite des branches perpendiculaires qui pénètrent dans l'épithélium cornéen plus superficiel où elles finissent en terminaisons nerveuses libres (***fig. 1***).

Les études de microscopie confocale *in vivo* réalisées chez l'homme ont révélé que le plexus nerveux contient entre 5 400 à 7 200 fibres pour une surface de 90 mm^2. Ces fibres peuvent se diviser de nouveau en 3 à 7 axones individualisés, eux-mêmes pouvant donner 10 à 20 terminaisons libres. Ainsi, il y aurait approximativement 7 000 nocicepteurs par mm^2. À ce titre, la cornée a une densité nerveuse 40 fois plus riche que la pulpe dentaire et 300 fois plus élevée que le derme [1].

Rôle de l'innervation cornéenne

L'innervation cornéenne est primordiale pour assurer son intégrité et sa transparence en régulant la sensibilité de l'œil aux stimuli extérieurs (température, pression mécanique, etc.). Elle permet d'induire le réflexe de clignement (réflexe palpébral) continu ou protecteur suite à une irritation ou une sensation de douleur. Le réflexe de clignement permet l'étalement du film lacrymal sur le globe oculaire, empêchant l'érosion de l'épithélium cornéen. Le film lacrymal joue un rôle nutritif pour les cellules épithéliales cornéennes (eau, sels minéraux, oxygène et facteurs de croissance), un rôle protecteur vis-à-vis de l'environnement extérieur (élimination des poussières et autres corps étrangers) et un rôle anti-infectieux (propriété antifongique et antibactérienne). Le film lacrymal est lui aussi produit par un système réflexe, le réflexe lacrymal, régulé par l'innervation cornéenne.

Les réflexes de clignement et lacrymaux sont étroitement coordonnés et induits par différents stimuli qui vont activer des fibres nerveuses cornéennes différentes. La stimulation des nerfs sur la surface oculaire est responsable d'un certain nombre de sensations oculaires comme la douleur, la démangeaison, la sécheresse, etc. Le type et l'intensité des stimulations à la surface influeront la ou les réponses oculaires. Enfin, l'innervation possède un rôle trophique direct ainsi qu'un rôle de modulation de la réaction inflammatoire par le relargage de neuropeptides trophiques ou pro- ou anti-inflammatoires.

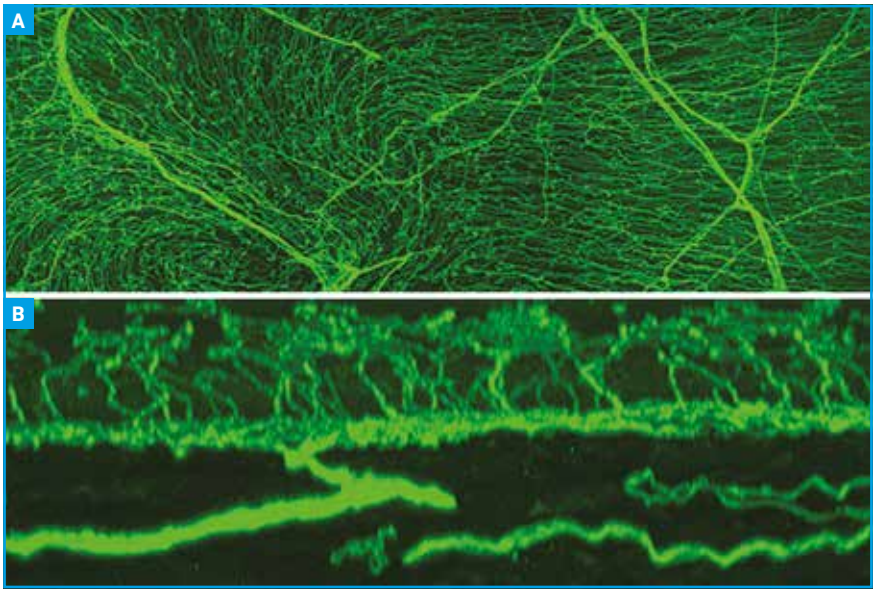

Fig. 1 : Innervation cornéenne vue en microscopie confocale (souris transgénique exprimant une protéine fluorescente dans les axones cornéens). **A :** vue de face. **B :** vue en coupe.

Caractéristiques phénotypiques des nerfs cornéens

Les fibres nerveuses nociceptives de la cornée sont principalement de type C (fibres non myélinisées) et Aδ (faiblement myélinisées). Environ 15 à 20 % des fibres cornéennes périphériques répondent uniquement à de brèves stimulations mécaniques ponctuelles, ce sont les mécano-nocicepteurs. Cette catégorie de fibres Aδ faiblement myélinisées, de diamètre moyen, a une vitesse de conduction rapide.

Les nocicepteurs polymodaux (fibres Aδ et C) répondent à des stimulations mécaniques, thermiques (température supérieure à 37 °C) ou chimiques (substances exogènes et médiateurs de l'inflammation, solutions acides au pH compris entre 5 et 6,5). Ces récepteurs représentent la majorité des fibres cornéennes soit environ 70 % de la population totale des fibres cornéennes.

La 3e catégorie de nocicepteurs est le groupe des récepteurs au froid qui représente environ 10 à 15 % de la population totale des fibres cornéennes. Ces fibres de type Aδ et C vont décharger spontanément au repos et augmenter leur activité électrique quand la température de la surface cornéenne (se situant aux alentours de 33 °C) diminue, alors que ces récepteurs deviennent transitoirement silencieux quand la surface oculaire se réchauffe. Ces fibres participent au réflexe de clignement spontané déclenché

par le refroidissement lié à l'évaporation des larmes, constituant de véritables sentinelles de l'intégrité du film lacrymal.

Kératopathie neurotrophique

La kératopathie neurotrophique survient dans les suites d'une diminution ou d'une abolition de la sensibilité cornéenne, qui peuvent être la conséquence de lésions situées au niveau du tronc cérébral, du ganglion trijumeau, de la branche ophtalmique du nerf trijumeau, des nerfs ciliaires ou des terminaisons cornéennes. La défaillance des fonctions sensitives et trophiques se manifeste par une hypo- ou une anesthésie cornéenne, une raréfaction du clignement palpébral, une sécheresse oculaire, une atteinte épithéliale et des complications stromales ou des retards de cicatrisation cornéenne. Le stade 1 se caractérise par une atteinte épithéliale sans ulcère, le stade 2 correspond à un ulcère épithélial sans atteinte stromale, enfin le stade 3 se manifeste par une atteinte stromale avec amincissement voire perforation. L'esthésiométrie cornéenne et l'imagerie confocale permettent de confirmer le diagnostic.

Les étiologies sont nombreuses et concernent aussi bien les adultes que les enfants. Parmi les étiologies les plus fréquentes, on retrouve le syndrome de sécheresse oculaire, les chirurgies cornéennes réfractives quel que soit le type de procédure (Smile, Lasik ou PKR), les kératoplasties transfixiantes ou lamellaires, les chirurgies de la cataracte, les chirurgies du segment postérieur et de l'orbite, les kératites infectieuses notamment amibiennes et virales (HSV et VZV), les neuropathies périphériques secondaires au diabète, à l'amylose, à la carence en vitamine B12 ou à l'alcoolisme, et les séquelles d'interventions neurochirurgicales pour des tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux [2].

En absence de traitement, la kératopathie neurotrophique peut évoluer vers une perte anatomique et/ou fonctionnelle de l'œil. La prise en charge sera adaptée au stade de la maladie et repose principalement sur les substituts lacrymaux, les soins de paupières, les collyres à base de sérum autologue, les collyres à base de NGF (*nerve growth factor*), les lentilles souples sur une période limitée et sclérales à tous les stades et les greffes de membrane amniotique et les tarsorraphies. En cas d'atteinte réfractaire, les techniques de reconstruction sensitive mini-invasive par neurotisation seront réalisées.

Neurotisation

Le concept de neurotisation est utilisé depuis de nombreuses années par les chirurgiens orthopédistes ou ORL pour restituer l'innervation sensitive ou motrice des membres (plexus brachial) ou du visage (paralysie faciale). Terzis *et al.* [3] ont été les premiers, en 2009, à réaliser une neurotisation cornéenne directe par voie bicoronale à l'aide du nerf supraorbitaire pour des patients atteints de kératopathie neurotrophique. Par la suite, des techniques mini-invasives indirectes se sont développées, elles font appel à une greffe nerveuse (neurotisation indirecte). Ainsi, Elbaz *et al.* ont décrit une technique de neurotisation cornéenne indirecte utilisant le nerf sural comme nerf donneur anastomosé au nerf supraorbitaire ou supratrochléaire.

Notre approche mini-invasive indirecte dénommée MICON (*minimally invasive corneal neurotisation*, ***fig. 2 et 3***) [4] a consisté à utiliser le nerf grand auriculaire comme nerf donneur anastomosé au nerf supratrochléaire ipsi- ou contralatéral selon l'origine de la kératopathie. D'autres approches mini-invasives se sont également développées avec l'utilisation du nerf cutané latéral de l'avant-bras par l'équipe du Pr Tristan Bourcier à Strasbourg [5]. Nous avons fait le choix du nerf grand auriculaire comme nerf donneur en raison de son caractère sensitif, de son diamètre proche de celui du nerf supratrochléaire, de sa position qui présente l'avantage d'être facilement accessible et dans le même champ opératoire que les deux yeux, ce qui facilite l'installation opératoire et réduit le temps chirurgical. Le déficit sensitif induit par sa section entraîne une insensibilité transitoire du lobe de l'oreille qui récupère dans les 6 mois.

Ces différentes procédures présentent chacune des avantages et des inconvénients en termes de durée opératoire

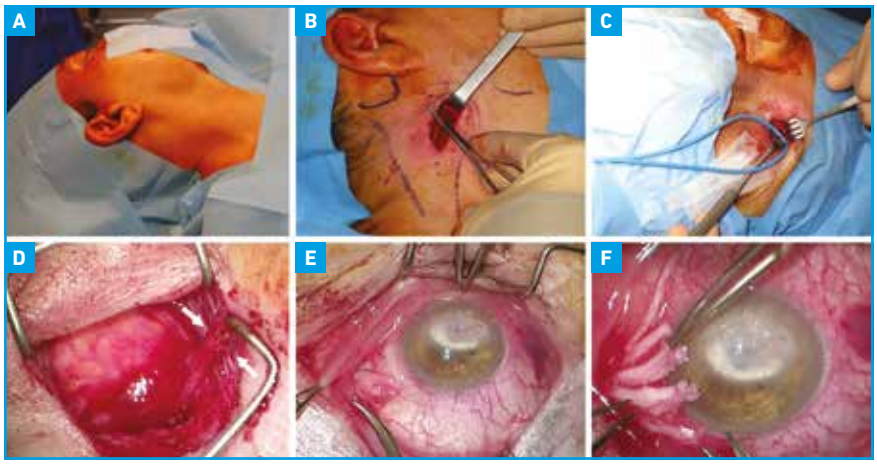

Fig. 2 : Procédure chirurgicale. **A :** un seul champ opératoire comprenant les deux yeux et le cou. **B :** le nerf grand auriculaire est disséqué et prélevé par une incision de 3 cm de longueur. **C :** le nerf supratrochléaire est repéré et disséqué à partir d'une incision sous-sourcilière de 1 cm. **D :** anastomose termino-terminale entre le nerf supratrochléaire et le nerf grand auriculaire (**flèches blanches**). **E et F :** le nerf grand auriculaire est amené au niveau de la cornée et séparé en faisceaux multiples afin de réinnerver les différents quadrants cornéens.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La neurotisation cornéenne mini-invasive est une approche chirurgicale innovante de réinnervation de la cornée.
- Elle permet de prendre en charge les kératopathies neurotrophiques réfractaires.
- Une repousse nerveuse est objectivée en microscopie confocale dès le 3e mois postopératoire et une récupération de la sensibilité cornéenne dès le 6e mois.
- La réhabilitation visuelle par greffe de cornée peut alors être envisagée si nécessaire une fois l'innervation retrouvée chez des patients pour lesquels aucun traitement n'était jusqu'alors envisageable.

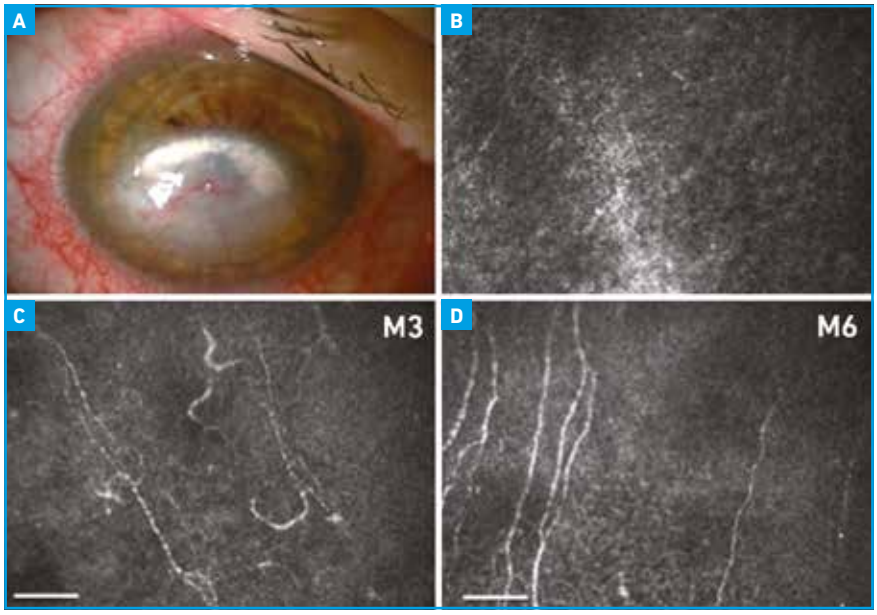

Fig. 3 : Patient présentant une kératopathie neurotrophique secondaire à une intervention neurochirurgicale pour un neurinome de l'acoustique. **A et B :** image préopératoire biomicroscopique et en microscopie confocale objectivant une cicatrice cornéenne centrale et une dénervation cornéenne totale. **C et D :** en postopératoire, la réinnervation est visible dès le 3e mois en microscopie confocale.

(selon le site de prélèvement de la greffe), de morbidités associées au prélèvement et de cohérence de l'anastomose entre la greffe et le nerf receveur. Les résultats de ces procédures sont cependant très encourageants avec une repousse nerveuse constatée en microscopie confocale dès le 3e mois. La sensibilité cornéenne, mesurée à l'aide de l'esthésiomètre de Belmonte, est à nouveau présente entre le 6e et le 9e mois postopératoire. Cette approche chirurgicale est complémentaire du traitement médical, notamment des collyres à base de sérum autologue et NGF qui permettront une meilleure repousse nerveuse cornéenne.

Conclusion

La kératopathie neurotrophique constitue un véritable défi thérapeutique. Les nouvelles options thérapeutiques, dont la neurotisation cornéenne, permettent une réinnervation effective de la cornée et une récupération de la sensibilité cornéenne chez les patients. Il est ainsi possible d'envisager une réhabilitation visuelle chez des patients pour lesquels il n'y avait jusqu'à présent aucune possibilité thérapeutique, la greffe de cornée devenant à nouveau possible une fois l'innervation cornéenne restaurée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bouheraoua N, Fouquet S, Marcos-Almaraz MT *et al.* Genetic analysis of the organization, development, and plasticity of corneal innervation in mice. *J Neurosci*, 2019;39:1150-1168.
2. Henrat C, Bouheraoua N, Gueudry J *et al.* Neurotrophic keratopathy. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 2019. Doi: 10.1016/S0246-0343(19)87155-1.
3. Terzis JK, Dryer MM, Bodner BI. Corneal neurotization: a novel technique for the anesthetic cornea. *Cornea*, 2010;29:812-819.
4. Benkhatar H, Levy O, Goemaere I *et al.* Corneal neurotization with a great auricular nerve graft: effective reinnervation demonstrated by in vivo confocal microscopy. *Cornea*, 2018;37:647-650.
5. Bourcier T, Henrat C, Heitz A *et al.* Lateral antebrachial cutaneous nerve as autologous graft for Mini-Invasive Corneal Neurotization (MICORNE). *Cornea*, 2019;38:1029-1032.

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

Revues générales

Les uvéites néoplasiques

RÉSUMÉ : Les uvéites néoplasiques sont rares et représentent 2,5 % de l'ensemble des uvéites [1]**. Une uvéite survenue aux âges extrêmes (moins de 5 ans et plus de 60 ans), sans étiologie évidente et avec absence de réponse aux corticoïdes doit faire suspecter le diagnostic. La crainte de l'ophtalmologiste est de méconnaître le diagnostic, mettant en jeu le pronostic vital. Les lésions ne sont pas spécifiques et sont parfois associées à des signes inflammatoires, d'où l'appellation de *masquerade syndrome*.**

Les prélèvements oculaires et le bilan d'extension sont indispensables au diagnostic et à l'instauration du traitement. Des nouveaux marqueurs tumoraux et immuno-histochimiques sont développés pour augmenter les chances de positivité des résultats. Le pronostic vital dépend de la précocité de prise en charge et du type de tumeur.

C. TITAH, I. COCHEREAU
Hôpital-Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, PARIS.

Nous décrivons les principales causes d'uvéites néoplasiques en rapport avec une infiltration tumorale primitive (lymphome, rétinoblastome infiltrant diffus [RBS], leucémie) ou secondaire (syndrome paranéoplasique).

Le lymphome

C'est une prolifération lymphomateuse maligne extra-ganglionnaire. Il s'agit d'une atteinte primitive du système nerveux central ([SNC] cerveau, méninges, moelle épinière), avec possibilité de dissémination oculaire, ou d'une localisation primitive oculaire : il s'agit du lymphome intraoculaire primitif (IOL), appelé également lymphome vitréo-rétinien primitif (PVRL). Cette forme, isolée au début, peut simuler une uvéite, responsable d'un retard de diagnostic avec mise en jeu du pronostic vital. L'atteinte cérébrale est présente dans 82 à 90 % des cas d'emblée ou au cours de l'évolution [2].

L'IOL est un lymphome non hodgkinien à grandes cellules de type B avec un haut grade de malignité. L'œil constitue un site immunitaire privilégié, avec une prédilection pour le vitré et la rétine. Cette tumeur reste rare – 1-2 % des tumeurs oculaires et 3 % des causes d'uvéites –, avec une prédominance féminine et un âge moyen de 50 à 60 ans. L'atteinte est en général bilatérale [3].

La présence de cellules tumorales dans le vitré peut simuler une uvéite intermédiaire dont les symptômes sont des myodésopsies et un flou visuel. Lorsque la prolifération cellulaire est intense, le fond d'œil devient inaccessible, occasionnant une baisse de l'acuité visuelle. L'hyalite s'organise en touffe au centre ou en bouée circonférentielle sur la rétine périphérique, dont l'aspect est évocateur. L'atteinte rétinienne se traduit par des altérations de l'épithélium pigmentaire (EP) associées ou non à des infiltrats rétiniens punctiformes ou diffus, voire des lésions blanches crémeuses pouvant simuler une rétinite nécrosante ou de véritables masses sous-rétiniennes associées à des décollements rétiniens exsudatifs (***fig. 1A***). Plus rarement, on note un hyphéma, des précipités rétro-cornéens, un Tyndall en chambre antérieure, un

Revues générales

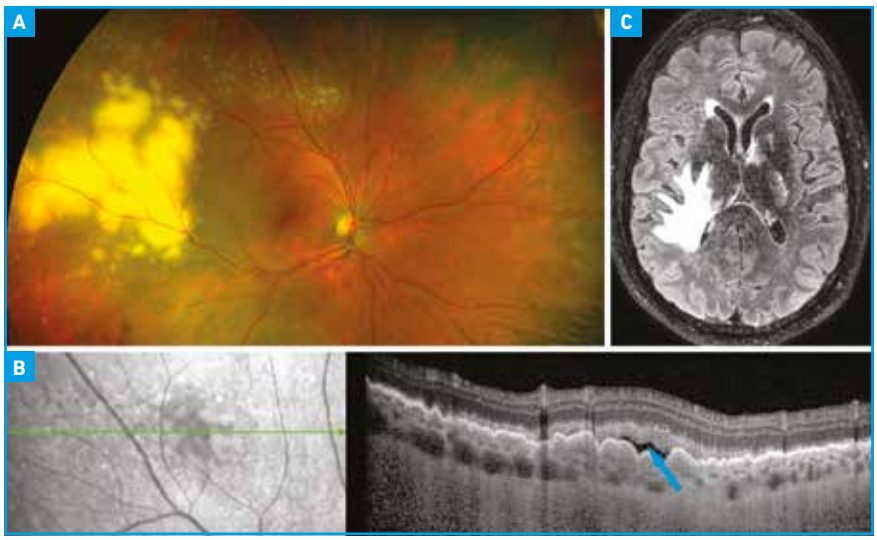

Fig. 1 : Lymphome oculo-cérébral, patient de 78 ans. **A :** lésions jaunâtres sous-rétiniennes à bords irréguliers et floconneux. **B :** à l'OCT, l'infiltrat donne un aspect bosselé de l'EP avec une lame de liquide séreux (**flèche bleue**). **C :** à l'IRM en T2, lésions en hyper-signal autour des ventricules.

pseudo-hypopion, des infiltrats vasculaires occlusifs. L'œdème maculaire et la neuropathie optique sont des manifestations peu fréquentes dans le lymphome. Les synéchies iridocristalliniennes sont absentes. Dans 30 % des cas, le fond d'œil est normal, mais l'angiographie montre des anomalies, surtout dans les formes asymétriques [4].

L'apparition d'une uvéite intermédiaire ou postérieure chez un sujet de plus de 50 ans avec un bilan d'uvéite négatif et une réponse partielle aux corticoïdes doit faire rechercher un lymphome.

À l'angiographie à la fluorescéine, les lésions se traduisent par un aspect poivre et sel ou "en peau de léopard", correspondant à des zones d'altération de l'EP donnant un effet fenêtre, et des zones hypofluorescentes par effet masque liées aux dépôts de cellules tumorales actives. L'angiographie au vert d'indocyanine est peu contributive pour le diagnostic. Les coupes OCT passant par ces lésions montrent une lésion hyperréflective située au niveau de l'EP avec un décollement séreux (***fig. 1B***).

La ponction de chambre antérieure avec dosage des IL10 et IL6 constitue la première étape diagnostique. En effet, un rapport IL10/IL6 > 1 est suspect de lymphome, avec une concentration d'IL10 > 50 pg/mL. À l'inverse, un rapport IL10/IL6 < 1 suggère une cause inflammatoire de l'uvéite. Une cause infectieuse est suspectée si le rapport IL10/IL6 est égal à 1. La prise prolongée de corticoïdes peut fausser les résultats et modifier le rapport IL10/IL6.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de cellules lymphomateuses dans le vitré grâce à une vitrectomie. Les biopsies vitréennes sont parfois répétées. Des biopsies rétiniennes ou cérébrales peuvent être réalisées en cas de forte suspicion de lymphome. Dans l'échantillon de prélèvement, les cellules tumorales sont peu nombreuses et fragiles. Il est recommandé d'acheminer rapidement le prélèvement vers un laboratoire expérimenté pour augmenter les chances de positivité.

Le bilan d'extension comprend une IRM cérébrale, une ponction lombaire, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne, un PET scan, une échographie testiculaire (localisation secondaire et fréquente) et une biopsie ostéomédullaire selon les auteurs.

Le traitement associe une chimiothérapie systémique et une radiothérapie. Le méthotrexate en intravitréen est proposé aux formes strictement oculaires et pour les sujets âgés avec comorbidités. Ce mode d'administration ne protège pas de la dissémination cérébrale du lymphome.

Les leucémies

Les leucémies lymphoïdes aiguës de l'enfant et les leucémies myéloïdes aiguës de l'adulte induisent des atteintes oculaires pseudo-uvéitiques. Celles-ci sont essentiellement rétiniennes et choroïdiennes. Elles se traduisent par des nodules cotonneux correspondant à des agglomérats de cellules tumorales ou des taches de Roth avec le classique aspect en cocarde blanc centré par une hémorragie, des hémorragies en flammèches, des condensations tumorales sous-rétiniennes, des infiltrations pariétales vasculaires à caractère occlusif, voire une véritable angéite givrée [5]. L'atteinte choroïdienne se manifeste par des décollements séreux rétiniens en rapport avec une ischémie choroïdienne multifocale, différenciant la leucémie du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [6].

Plus rarement, des infiltrations vitréennes et rétro-laminaires de la papille ont été décrites [7]. Les atteintes du segment antérieur sont bilatérales à type de pseudo-hypopion visqueux strié de sang, une hétérochromie irienne voire une hypertonie oculaire peuvent également se voir [8]. La présence d'hypopion ou de décollement séreux rétinien sans signe inflammatoire associée à des lésions hémorragiques rétiniennes doit inciter à un contrôle de la numération de la formule sanguine.

La localisation oculaire d'une leucémie est toujours de mauvais pronostic. Le traitement fait appel à une chimiothérapie associée à une radiothérapie externe.

Le rétinoblastome infiltrant diffus

C'est une forme anatomique rare qui représente 2 % des rétinoblastomes. L'infiltration est plane, mal définie, en rapport avec une mutation des cellules tumorales prenant un caractère invasif et mobile [9]. Le RBS touche essentiellement le garçon avec un âge moyen de 5,7 ans, plus avancé que dans le rétinoblastome classique. Il est unilatéral [10].

L'acuité visuelle est variable selon le degré d'envahissement. L'atteinte du segment antérieur se traduit par un pseudo-hypopion à niveau convexe, un hyphéma ou un glaucome secondaire à un envahissement du trabéculum par la tumeur. L'iris est le siège d'une infiltration diffuse responsable d'hétérochromie irienne ou localisée sous forme de nodules. L'infiltration rétinienne diffuse prend un aspect blanc grisâtre et évolue vers un décollement de rétine chronique.

L'infiltrat rétinien est mieux visible à l'OCT sous forme d'épaississement homogène aux dépens des couches ganglionnaires. L'échographie oculaire visualise la lésion avec ou sans liquide sous-rétinien. Les calcifications sont moins fréquentes que dans le rétinoblastome classique. Lorsque le vitré est atteint, le tableau simule une endophtalmie ou une toxocarose avec pseudogranulome ou une uvéite intermédiaire. L'absence de rougeur oculaire, de douleur, de synéchies iridocristalliniennes et de réponse aux corticoïdes doit faire suspecter le diagnostic.

La ponction de chambre antérieure ou la vitrectomie sont contre-indiquées, au risque d'une dissémination locorégionale. L'IRM cérébro-orbitaire et la ponction lombaire font partie du bilan d'extension réalisé par le pédiatre oncologue.

Le caractère infiltrant du RBS rend le traitement conservateur impossible. L'énucléation est la règle, avec ou sans adjonction de chimiothérapie locale, générale et de radiothérapie.

POINTS **FORTS**

- L'apparition d'une uvéite intermédiaire ou postérieure chez un sujet de plus de 50 ans avec un bilan d'uvéite négatif et une réponse partielle aux corticoïdes doit faire rechercher un lymphome.
- La présence d'hypopion ou de décollement séreux rétinien sans signe inflammatoire associée à des lésions hémorragiques rétiniennes doit inciter à un contrôle de la NFS à la recherche d'une leucémie.
- L'absence de rougeur oculaire, de douleur, de synéchies iridocristalliniennes et de réponse aux corticoïdes doit faire suspecter le diagnostic de rétinoblastome infiltrant diffus.
- Les flashs lumineux et les photopsies sont pathognomoniques et toujours présents dans le syndrome CAR.
- À la différence de la bestrophinopathie, l'âge d'apparition de la RVEA est plus tardif, l'EOG n'est pas toujours altéré, l'ERG montre une atteinte cônes-bâtonnets avec une atteinte de l'onde b et les résultats génétiques *hBEST1* sont négatifs.

Le syndrome paranéoplasique

C'est une entité hétérogène qui survient chez des patients atteints de cancer et dont l'atteinte oculaire est liée à une réponse immunitaire inappropriée, avec apparition d'auto-anticorps (Ac) dirigés contre les tissus oculaires rétiniens, l'uvée ou le nerf optique. La prévalence est sous-estimée, de l'ordre de 0,01 % des patients atteints de cancer [11, 12]. Certains patients développent des auto-anticorps en l'absence de tumeur primitive. Dans tous les cas, la suspicion de syndrome paranéoplasique impose un bilan d'extension à la recherche d'une tumeur primitive. Celle-ci peu précéder la découverte de la tumeur (syndrome CAR ou BDUMP) ou coïncider avec une métastase (syndrome MAR).

1. Syndrome CAR

Le syndrome CAR (*cancer-associated retinopathy*) précède la découverte du cancer dans 50 % des cas, avec une prédominance féminine et un âge moyen de 65 ans [13]. C'est une atteinte des photorécepteurs (cônes et bâtonnets). Les symptômes s'installent en quelques semaines à quelques mois avec une nyctalopie et un défaut d'adaptation à l'obscurité (signent une atteinte des bâtonnets), et une photophobie avec troubles de la vision des couleurs accompagnée d'une baisse de l'acuité visuelle (témoin d'une atteinte des cônes). Les flashs lumineux et les photopsies sont pathognomoniques et toujours présents.

L'examen ophtalmologique peut être normal au début ou associé à quelques cellules en chambre antérieure, voire à des précipités rétro-cornéens et une hyalite minime. Plus tard, les artères deviennent grêles, la rétine prend un aspect poivre et sel et la papille devient pâle (***fig. 2A***). L'OCT maculaire montre une atrophie de la rétine aux dépens des couches externes avec une disparition de la ligne ellipsoïde (***fig. 2B***). L'électrorétinogramme (ERG) retrouve un dysfonctionnement global des cônes et des bâtonnets avec une diminution de l'amplitude de l'onde a. Le tracé devient plat au cours de l'évolution (***fig. 2C***).

Revues générales

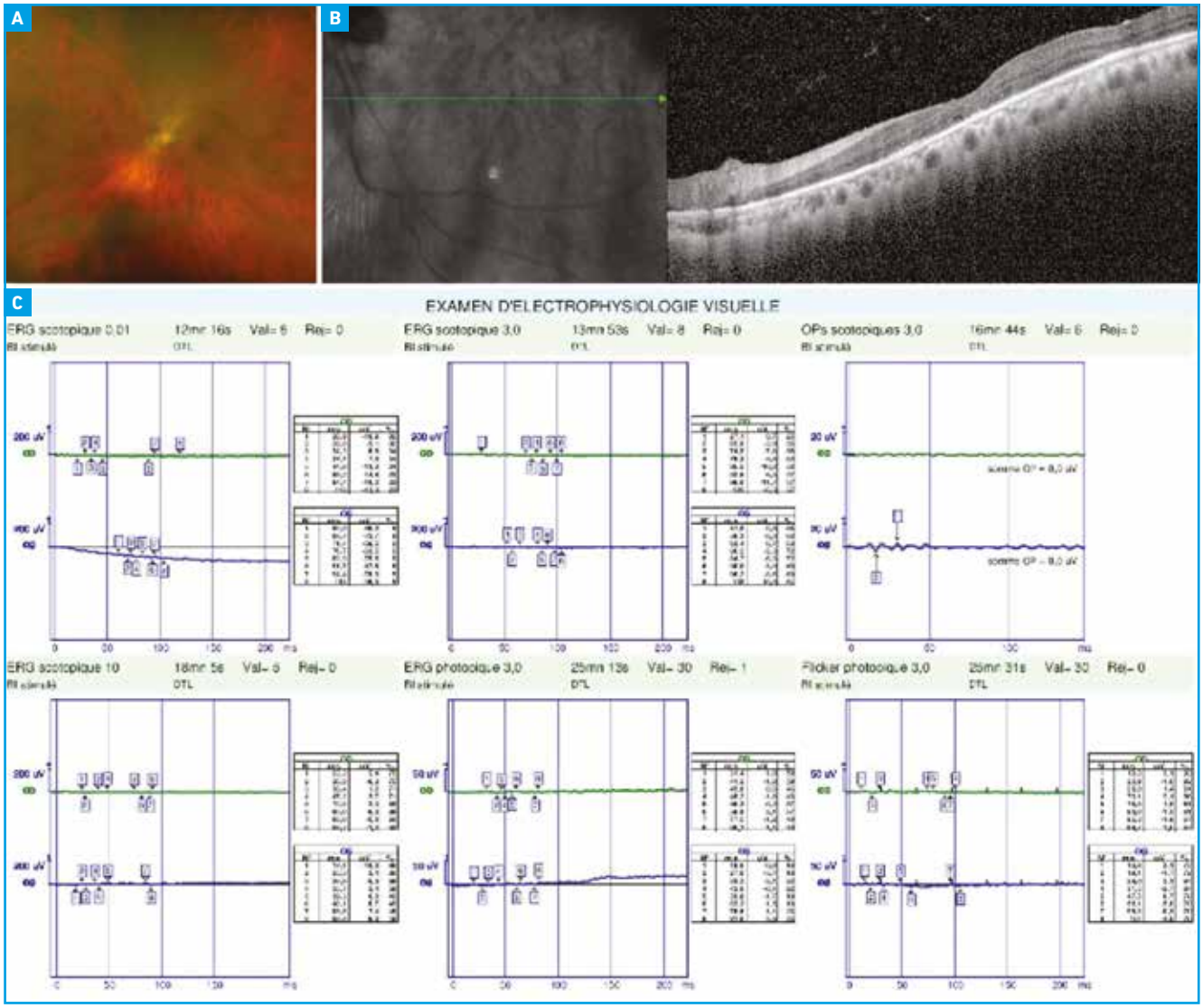

Fig. 2 : Syndrome CAR, patiente de 59 ans avec cancer de l'endomètre. **A :** au fond d'œil, les vaisseaux sont à peine visibles. **B :** à l'OCT, atrophie maculaire de la rétine externe avec disparition de la ligne ellipsoïde. **C :** à l'ERG, tracés plats en conditions scotopiques et photopiques.

Les Ac dirigés contre les photorécepteurs sont les Ac anti-recovérines (associés aux formes sévères), anti-énolase, anti-HSP70 et anti-TULP1. Les cancers à rechercher sont le cancer pulmonaire et les cancers gynécologiques (endomètre, col de l'utérus, sein et ovaire). Une rétinopathie peut apparaître en l'absence de néoplasies, on parle de *CAR like*.

Le traitement n'est pas codifié, il s'agit d'abord du traitement de la tumeur primitive associé aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs, à la plasmaphérèse ou aux immunoglobulines. La présence des Ac anti-rétiniens joue un rôle protecteur en renforçant l'immunité antitumorale. Le traitement ne doit en aucun cas fragiliser cet équilibre immunitaire, au risque d'aggraver le cancer primitif.

2. Syndrome MAR

Le syndrome MAR (*melanoma-associated retinopathy*) survient dans un contexte de mélanome connu ou non et signe la présence de métastases. Il touche plus les hommes que les femmes, avec un âge moyen de 50 ans [14]. Les symptômes sont similaires au syndrome CAR mais l'acuité visuelle peut être conservée. Le fond d'œil peut être normal ou montrer des signes inflammatoires minimes avec des périphlébites et une pâleur papillaire. L'ERG montre une atteinte typique de la fonction bipolaire ON, un ERG électronégatif à la réponse mixte scotopique, une onde a carrée en photopique et une disparition de l'onde b.

Des anticorps dirigés contre la protéine TRMP1 (mélanostatine) sont associés aux MAR.

3. Prolifération mélanocytaire bilatérale diffuse (BDUMP)

Elle précède l'apparition du mélanome dans 50 % des cas. La prolifération mélanocytaire est aux dépens du tractus uvéal avec un tableau d'uvéite antérieure hypertensive et des kystes iriens. Au fond d'œil, on retrouve des taches rouge-orangé au pôle postérieur, associées à un décollement cilio-choroïdien diffus et un décollement de rétine exsudatif. Le principal diagnostic différentiel est celui de métastases choroïdiennes [15].

4. Rétinopathie vitelliforme exsudative aiguë paranéoplasique (RVEA) [11]

Elle est associée à des mélanomes ou des cancers. Elle se manifeste par des lésions jaunâtres multiples (œufs sur le plat ou pseudo-hypopions) ressemblant à une maladie de Best à dépôt multiples, appelée bestrophinopathie, prenant un caractère hyperautofluorescent. À l'OCT, le matériel est hyperréflectif en avant de l'EP. À la différence de la bestrophinopathie, l'âge d'apparition est plus tardif, l'électrooculogramme (EOG) n'est pas toujours altéré, l'ERG montre une atteinte des cônes et bâtonnets avec une atteinte de l'onde b et les résultats génétiques *hBEST1* sont négatifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Grange L, Kouchouk A, Nussenblatt R *et al.* Neoplastic masquerade syndromes in patients with uveitis. *Am J Ophthalmol*, 2014:157:526-531.
2. Kimura K, Usui Y, Goto H, Japanese Intraocular Lymphoma Study Group. Clinical features and diagnostic significance of the intraocular fluid of 217 patients with intraocular lymphoma. *Jpn J Ophthalmol*, 2012;56: 383-389.
3. Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K *et al.* Primary intraocular lymphoma: an international primary central nervous system lymphoma collaborative group report. *Ann Oncol*, 2007;18:1851-1855.
4. Samra KA, Oray M, Ebrahimiadib N *et al.* Intraocular lymphoma: descriptive data of 26 patients including clinico-pathologic features, vitreous findings, and treatment outcomes. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018;26:347-352.
5. Kapadia RK, Steeves JH. Roth spots in chronic myelogenous leukemia. *CMAJ*, 2011;183:E1352.
6. Lee CS, Shim JW, Yoon JS. Acute lymphoblastic leukemia presenting as bilateral serous macular detachment and lacrimal gland enlargement. *Can J Ophthalmol*, 2012;47:e33-e35.
7. Nagpal, MP, Mehrotra NS, Mehta RC *et al.* Leukemia optic nerve infiltration in patient with acute lymphoblastic leukemia. *Retin Cases Brief Rep*,2016;10:127-130.
8. Tyagi M, Govindhari V, Pappuru RR *et al.* Bilateral hypopyon uveitis in chronic myeloid leukemia. *Ocul Oncol Pathol*, 2017;4:12-15.
9. Shields CL, Ghassemi F, Tuncer S *et al.* Clinical spectrum of diffuse infiltrating retinoblastoma in 34 consecutive eyes. *Ophthalmology*, 2008;115:2253-2258.
10. Traine PG, Schedler KJ, Rodrigues EB. Clinical presentation and genetic paradigm of diffuse infiltrating retinoblastoma: a review. *Ocul Oncol Pathol*, 2016;2:128-132.
11. Touhami S, Audo I, Terrada C *et al.* Neoplasia and intraocular inflammation: From masquerade syndromes to immunotherapy-induced uveitis. *Prog Retin Eye Res*, 2019;72:100761.
12. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med*, 2003;349:1543-1554.
13. Adamus G. Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy. *Autoimmun Rev*, 2009;8:410-414.
14. Keltner JL, Thirkill CE, Yip PT. Clinical and immunologic characteristics of melanoma-associated retinopathy syndrome: eleven new cases and a review of 51 previously published cases. *J Neuroophthalmol*, 2001;21:173-187.
15. Klemp K, Kiilgaard JF, Heegaard S *et al.* Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation: case report and literature review. *Acta Ophthalmol*, 2017; 95:439-445.

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

DISPONIBLE EN SERINGUE PRÉREMPLIE

EYLEA®
(aflibercept 40 mg/ml, solution injectable)

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

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

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

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

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

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

EYLEA® 40mg/ml, solution injectable en flacon

EYLEA® 40mg/ml, solution injectable en seringue préremplie

Pour plus d'informations sur ce médicament, vous pouvez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit en flashant le QR code ou directement sur la base de données publique des médicaments pour EYLEA® 40mg/ml, solution injectable en flacon (http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr) ou sur le site de la commission européenne pour EYLEA® 40mg/ml, solution injectable en seringue préremplie (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_fr.pdf) et sur le site de Bayer (http://www.bayer.fr). Les mentions légales peuvent vous être remises sur demande au format papier ou électronique.

Conditions de prescription et de délivrance : Liste I. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Uniquement sur ordonnance. Remb. séc. soc. 100 %.

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

28255 - 0619 - 19/07/68795701/PM/006 - PP-EYL-FR-0206-1 - Représentant local : Bayer HealthCare SAS - 220 avenue de la recherche 59120 Loos - SAS au capital de 47 857 291,14 € - RCS Lille Métropole 706 580 149.