

# réalités

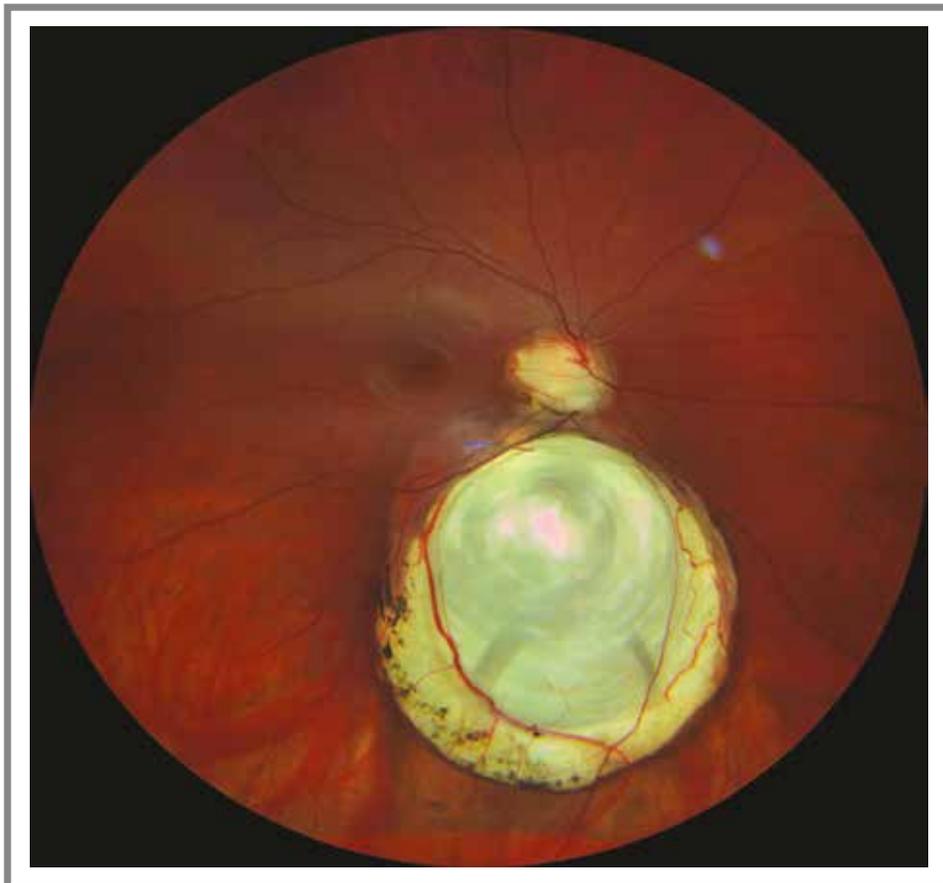
■ Mensuel  
Octobre 2021  
Cahier 2

# n° 284

## OPHTALMOLOGIQUES

### Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

# n° 32



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

Avec le soutien de

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

 **NOVARTIS**





## EFFICACITÉ PROUVÉE, CONFIANCE PARTAGÉE



### LUCENTIS® est indiqué chez les adultes :



• **En 1<sup>re</sup> intention** dans le traitement de la baisse visuelle inférieure ou égale à 5/10 due à l'oedème maculaire diabétique (OMD), réservé aux formes diffuses et aux formes impliquant le centre de la macula après une prise en charge optimale du diabète et des facteurs de risque associés à l'OMD\*<sup>1-3</sup>



• **En 1<sup>re</sup> intention** dans le traitement de la baisse visuelle due à l'oedème maculaire secondaire à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)\*<sup>1,2,4</sup>



• **En 1<sup>re</sup> intention** dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)\*<sup>1,2,5,6</sup>



• **En 1<sup>re</sup> intention** dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à toute autre cause que la myopie forte ou la DMLA<sup>1,2,7</sup>  
*Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date d'octobre 2020 (demande d'admission à l'étude)*



• **En 1<sup>re</sup> intention** dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF)\*<sup>1,2,4</sup>

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

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>

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).

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

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

\* 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.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit LUCENTIS®. 2. HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 19/09/2018. 3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 02/12/2015. 4. HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 20/05/2015. 5. HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 17/06/2015. 6. 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. 7. HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 21/02/2018.

# Éditorial

Chers collègues,

Nous voilà dans la période post-COVID. Cela ne signifie pas que l'épidémie est finie mais que le monde a un peu changé consécutivement à l'épidémie. Parmi les nouveautés établies, on trouve les congrès virtuels ou mixtes. Ainsi, cette année, la SFO et le CFSR ont organisé une journée "digitale" d'automne sur un sujet on ne peut plus intéressant : la choroïde.

La choroïde est parfois perçue comme seulement un porteur d'oxygène pour la rétine, mais nous savons de plus en plus qu'elle est bien plus que cela. Dans son éditorial, le Président de notre club, Sam Razavi, explique bien cette problématique et je recommande de commencer la lecture de ce numéro par cet éditorial exceptionnel.

Nous disposons ensuite d'une succession d'articles qui abordent des aspects en rapport avec la choroïde qui ont le plus progressé ces dernières années. **Sam Razavi** expose ainsi comment la choroïde peut avoir un rôle et servir de marqueur pour une maladie qui est de plus en plus importante : la myopie forte. Ensuite, **Bastien Leclercq** et **Francine Behar-Cohen** détaillent les mécanismes moléculaires de la régulation de la choroïde, endogènes mais aussi pharmacologiques. Cela est et sera la base d'une action pharmacologique sur la choroïde.

Une des maladies de la choroïde bien connue mais difficile à prendre en charge est l'effusion uvéale, que **Vincent Soler** nous explique parfaitement dans son article. Comme nous pouvons le voir, en l'absence encore de traitement médicamenteux efficace, c'est la chirurgie qui vient en aide à ces patients. Nous revenons ensuite avec **Nesrine Abroug**, **Moncef Khairallah** et leurs co-auteurs à la frontière de la choroïde et de la rétine avec les épithéliopathies en plaques et les choroïdites serpiginieuses. Ces deux entités distinctes ont des éléments communs et surtout un certain nombre de diagnostics différentiels dont il faut aussi les distinguer, parfaitement exposés dans cet article. La troisième maladie n'a pas son origine dans l'œil mais elle est une hantise d'ophtalmologiste, autant pour son diagnostic que pour son annonce, surtout chez les patients sans encore de cancer connu (un tiers des cas). **Sacha Nahon-Estève** expose dans son article cette situation avec exhaustivité mais aussi une clarté adaptée pour la pratique médicale de tous.

Enfin, **Aude Couturier**, qui, dans bien des domaines, est à la pointe de l'innovation, nous présente un nouvel espace thérapeutique, l'espace suprachoroïdien, qui peut être utilisé pour délivrer des médicaments. Il s'agit là d'une voie prometteuse, objet de nombreuses attentions pour délivrer des molécules anciennes comme pour être utilisée pour des thérapeutiques innovantes. À lire absolument, les essais cliniques sont déjà en cours.

Les journées raccourcissent en ces temps d'automne, incitant le passage des activités à l'air libre à celles pratiquées au chaud comme la lecture. Ce numéro passionnant tombe donc à pic pour la saison.

Bonne lecture à tous !



**R. TADAYONI**

Université de Paris ;  
Hôpitaux Lariboisière,  
Saint Louis et Fondation  
Adolphe de Rothschild,  
PARIS.  
Rédacteur en chef.

## Comité scientifique

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

## Comité éditorial

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

## Rédacteur en chef

R. Tadayoni

## Conseiller de la rédaction

T. Desmettre

## Directeur de la publication

R. Niddam

## Secrétariat de rédaction

M. Anglade, M. Meissel

## Rédacteur graphiste

M. Perazzi

## Maquette, PAO

D. Plaisance

## Publicité

D. Chargy  
C. Poussin (assistante)

## Réalités Ophtalmologiques

### Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

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

## Imprimerie

Imprimerie : espaceGrafic  
Mutilva Baja – Espagne  
Commission paritaire : 0126 T 81115  
ISSN : 1242-0018  
Dépôt légal : 4<sup>e</sup> trimestre 2021



## Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 32

- Éditorial** **3**  
R. Tadayoni
- Éditorial du Président du CFSR** **5**  
S. Razavi
- L'examen de la choroïde nous permet-il de mieux comprendre les mécanismes d'action des freinateurs de la myopie chez les enfants ?** **7**  
S. Razavi
- Pharmacologie et choroïde : molécules endogènes et exogènes qui régulent les fonctions de la choroïde** **13**  
B. Leclercq, F. Behar-Cohen
- Gestion chirurgicale de l'effusion uvéale** **17**  
V. Soler
- Épithéliopathie en plaques et choroïdite serpiginieuse** **21**  
N. Abroug, M. Khairallah, A. Mahmoud, R. Messaoud, M. Khairallah
- Métastases choroïdiennes : que faire à leur découverte ?** **30**  
S. Nahon-Estève
- Abord choroïdien : un nouvel espace thérapeutique** **35**  
A. Couturier

Photo de couverture : Colobome. Image du Dr Mathieu Lehmann, Ophtalmopôle Hôpital Cochin et Centre Ophtalmologique Sorbonne Saint-Michel, Paris.

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

■ Article pour tous ■ Article plus orienté pour les rétiniologues

## Éditorial du Président du CFSR

Cette année, le Club Francophone des Spécialistes de la Rétine a décidé de consacrer une matinée à la choroïde au cours de la journée digitale organisée par la Société Française d'Ophtalmologie.



**S. RAZAVI**  
TOURS.

La choroïde, placée entre la rétine et la sclère, est l'un des tissus les mieux vascularisés de l'organisme. Par gramme de poids, elle a une circulation sanguine quatre fois supérieure à celle du cortex rénal. Elle joue un rôle fondamental dans la dissipation thermique, l'oxygénation et l'apport de nutriments à l'épithélium pigmentaire, la rétine externe et la fovéa au niveau de la zone avasculaire centrale.

Parce qu'elle est située en arrière de l'épithélium pigmentaire, son examen est difficile en angiographie à la fluorescéine. L'angiographie au vert d'indocyanine, utilisant une longueur d'onde proche de l'infrarouge, a permis son exploration, en particulier les vaisseaux de la couche de Haller. La résolution de l'angiographie ne permet cependant pas la visualisation précise de la couche de Sattler et de la choriocapillaire.

La tomographie en cohérence optique a permis son examen de manière aisée et reproductible. La technique du *Enhanced depth imaging* (EDI) et surtout l'avènement de l'OCT *Swept-Source*, qui utilise un laser émettant une longueur d'onde autour de 1050 nm, ont considérablement facilité l'imagerie de la choroïde. L'examen OCT permet désormais de visualiser les différentes couches et d'en mesurer très précisément l'épaisseur, ainsi que de réaliser une cartographie tridimensionnelle.

Si l'épaisseur de la rétine, en particulier la région maculaire, présente peu de variations chez les différents individus quelle que soit l'amétropie, il n'en est rien en ce qui concerne la choroïde. En effet, son l'épaisseur est extrêmement différente d'un individu à l'autre et présente également une variation topographique considérable chez un patient donné. Par ailleurs, il y a une diminution de l'épaisseur de la choroïde en fonction de l'âge et de la myopie, et même une variation nyctémérale. Ces différents éléments rendent difficile la mise au point d'un abaque permettant de définir une épaisseur normale pour un individu et une région de la choroïde donnés.

L'épaississement pathologique de la choroïde au cours de la pachychoïde est responsable de l'apparition de plusieurs pathologies, notamment la CRSC, l'épithéliopathie et les néovaisseaux choroïdiens de type I associés à la pachychoïde. La variabilité interindividuelle de l'épaisseur de la choroïde rend cependant difficile la définition exacte de cette entité et Spaide a récemment souligné les limites du concept [1].

De nombreuses études ont montré que la choroïde joue un rôle majeur dans la croissance de la sclère et les phénomènes d'emmétropisation. Les patients myopes ont une choroïde plus fine que les autres. Dans les modèles animaux expérimentaux, les modifications de l'épaisseur précèdent les modifications réfractives. L'atropine, les verres défocalisants, l'orthokératologie et l'exposition à la lumière, qui ont montré

leur efficacité dans la freination de la myopie, entraînent une augmentation rapide de l'épaisseur de la choroïde. L'OCT est donc un moyen d'évaluer les risques de progression de la myopie chez les enfants et d'améliorer notre compréhension des moyens permettant de la limiter. L'examen de la choroïde peut également tenter d'expliquer la survenue des décollements séreux chez certains patients ayant une dysversion ou encore une macula bombée.

Au cours des uvéites postérieures, notamment la maladie de Harada, la maladie de Behçet, l'ophtalmie sympathique, la chorioretinopathie de Birdshot ou encore l'épithéliopathie en plaques, il existe une augmentation de l'épaisseur de la choroïde secondaire à l'inflammation, dont l'évolution sous traitement est un indicateur de l'efficacité de celui-ci et permet de prévoir les récurrences infracliniques.

La choroïde est le siège de la plupart des tumeurs oculaires, notamment les mélanomes, les hémangiomes ainsi que les localisations secondaires. Son examen est donc fondamental pour les diagnostiquer et en suivre l'évolution.

Dans ce numéro, **Francine Behar-Cohen** et **Aude Couturier** abordent la pharmacologie et les injections suprachoroïdiennes, nouvelle voie d'administration de médicaments et de vecteurs viraux sous la rétine. **Moncef Khairallah** et son équipe nous parlent de l'épithéliopathie en plaques et de la choroïdite serpiginieuse, **Sacha Nahon-Estève** des métastases choroïdiennes. **Vincent Soler** aborde la physiopathologie et le traitement des effusions uvéales, et **Sam Razavi** la choroïde des enfants myopes et l'intérêt de son examen.

Bonne lecture.

# L'examen de la choroïde nous permet-il de mieux comprendre les mécanismes d'action des freinateurs de la myopie chez les enfants ?

**RÉSUMÉ :** De nombreuses études ont montré que la choroïde joue un rôle majeur dans la croissance de la sclère et les phénomènes d'emmétropisation. Les modifications de l'épaisseur de la choroïde semblent précéder les modifications réfractives. L'atropine, les verres défocalisants, l'orthokératologie et l'exposition à la lumière, qui ont montré leur efficacité dans la freination de la myopie, entraînent une augmentation rapide de l'épaisseur de la choroïde.

L'examen de la choroïde par tomographie en cohérence optique est donc un moyen d'évaluer les risques de progression de la myopie chez les enfants et d'améliorer notre compréhension des moyens pour en limiter la progression.

→ S. RAZAVI  
TOURS.

La myopie augmente dans tous les pays du monde, en particulier en Asie du Sud où sa prévalence pose des problèmes de santé publique. À Séoul, 96 % des garçons de 19 ans sont myopes.

De nombreuses études ont montré que la choroïde, tissu situé entre la rétine et la sclère, joue un rôle majeur dans la croissance de la sclère et les phénomènes d'emmétropisation. Dans les modèles animaux expérimentaux, les modifications de l'épaisseur de la choroïde précèdent les modifications réfractives.

Les études chez les enfants ont montré que ceux qui ont une choroïde plus fine ont une tendance à avoir une progression plus importante de la myopie que ceux qui ont une choroïde épaisse. Les études chez l'homme ont montré une modifica-

tion rapide de l'épaisseur de la choroïde en réponse à des stimuli favorisant ou retardant l'augmentation de la myopie. La lumière, l'atropine ou la défocalisation myopique entraînent une augmentation rapide de l'épaisseur de la choroïde. Les stimuli favorisant l'augmentation de la myopie (accommodation, défocalisation hypermétropique) entraînent, au contraire, une diminution de l'épaisseur de la choroïde. Ces éléments suggèrent que la modification de l'épaisseur de la choroïde est le premier élément observable lors du développement des amétropies et elle pourrait être impliquée dans la cascade aboutissant à la régulation de la croissance du globe oculaire, en réponse aux stimuli de l'environnement oculaire.

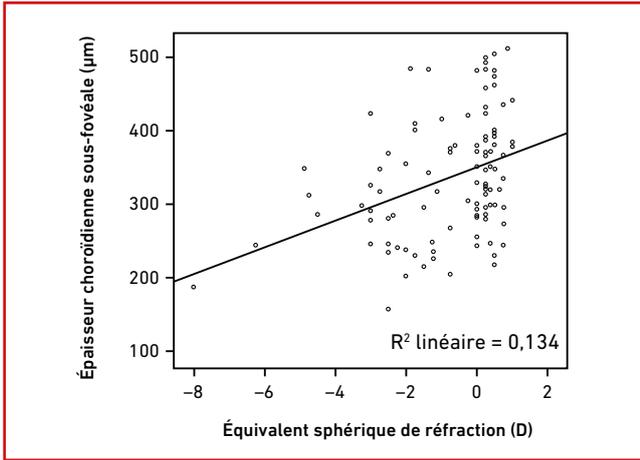
Dans cet article, nous allons aborder les modifications de l'épaisseur de la choroïde secondaires aux différents stimuli et leur implication dans la mise au point de traitements pouvant éventuellement modifier l'évolution de la myopie.

## Épaisseur de la choroïde chez les enfants

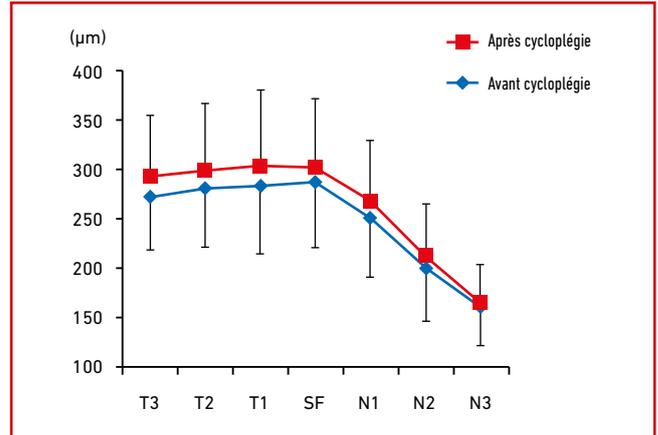
Chez les enfants, il y a une diminution de l'épaisseur de la choroïde corrélée à l'importance de la myopie [1, 2]. Plusieurs études ont montré une diminution de l'épaisseur de la choroïde de 10 à 19 µm par dioptrie de myopie. Il existe une diminution de l'épaisseur de la choroïde de 16 % chez les enfants myopes, alors que les modèles mathématiques estiment que l'amincissement de la choroïde secondaire à une élongation passive de celle-ci serait de 6 %. Plusieurs autres études ont montré que l'amincissement de la choroïde dès l'enfance serait un facteur favorisant l'apparition de la myopie et jouerait un rôle actif [3, 4] (fig. 1).

## Atropine

Il est désormais établi que l'instillation quotidienne d'atropine chez les enfants, même à des doses faibles (0,01 %),



**Fig. 1 :** Épaisseur de la choroïde chez les enfants en fonction de la myopie. La choroïde est plus fine chez les enfants myopes (d'après [2]).



**Fig. 2 :** Épaisseur de la choroïde chez les enfants avant et une semaine après instillation quotidienne d'atropine à 1 %. Il existe une augmentation de l'épaisseur de la choroïde de 15 µm sous la fovéa (d'après [5]).

permet de freiner l'évolution de la myopie. L'atropine augmente l'épaisseur de la choroïde chez les enfants dès la 60<sup>e</sup> minute. L'étude de Zhang retrouve une augmentation de l'épaisseur de la choroïde de 15 µm chez les enfants traités par de l'atropine à 1 % une semaine après le début du traitement [5]. Le mécanisme exact de l'augmentation de l'épaisseur de la choroïde chez les enfants n'est pas bien établi mais impliquerait des récepteurs cholinergiques au niveau des cellules musculaires lisses de la choroïde et/ou encore le monoxyde d'azote (NO; **fig. 2**).

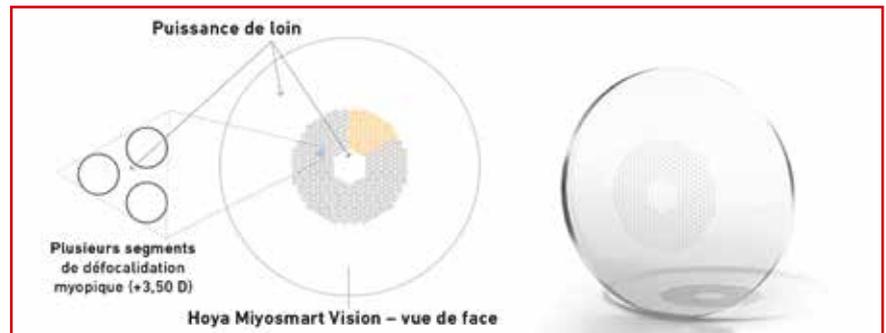
*Incorporated Multiple Segments* (DIMS) qui comprend une zone centrale pour la vision de loin et une zone périphérique avec des centaines de petits segments de puissance convexe, en forme de nid d'abeille, assurant une défocalisation

myopique (**fig. 3**). Essilor a également développé un verre de même type assurant une défocalisation myopique (**fig. 4**). Ces verres semblent diminuer l'évolution de la myopie chez les enfants qui les portent (**fig. 5**).

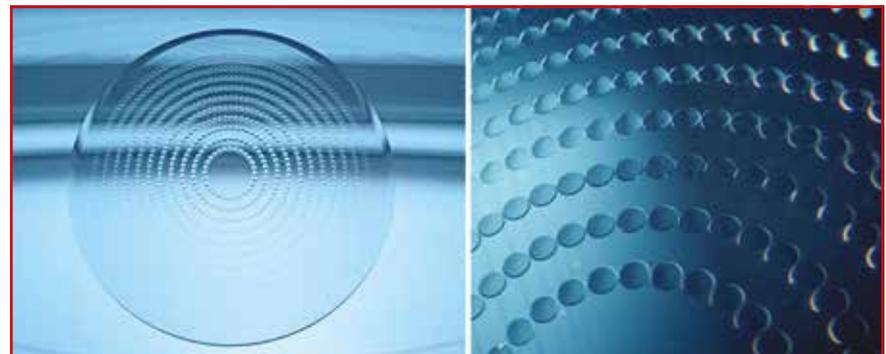
## ■ Défocalisation

Le développement réfractif de l'œil est influencé par des facteurs environnementaux pour permettre à la rétine d'être au niveau de la focale de l'image. En cas de focalisation hypermétropique (image en arrière de la rétine), il existe une tendance à une augmentation de la longueur axiale, alors que la focalisation myopique (image en avant de la rétine) diminue la progression de la myopie.

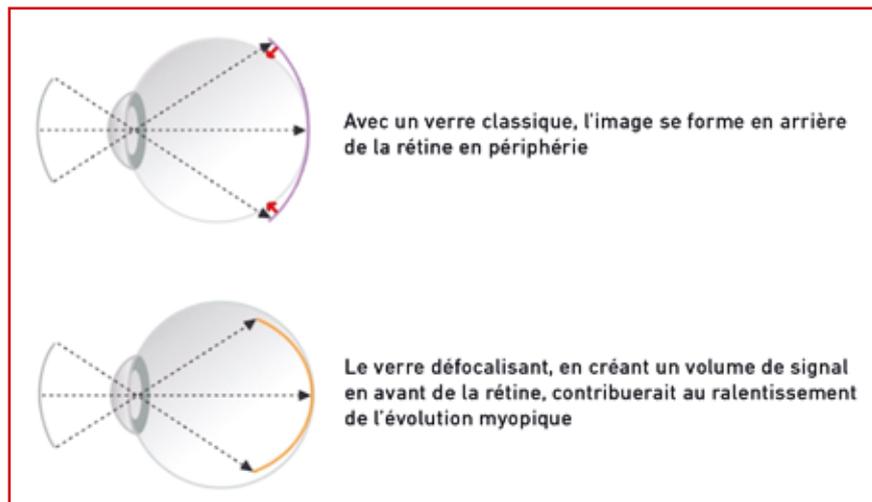
La technique de défocalisation myopique périphérique par des verres est désormais proposée pour freiner la myopie. Hoya a mis au point un verre de défocalisation périphérique *Defocus Incorporated Multiple Segments* (**fig. 3**)



**Fig. 3 :** Verre de défocalisation périphérique *Defocus Incorporated Multiple Segments* (DIMS) de Hoya qui comprend une zone centrale pour la vision de loin et une zone périphérique avec des centaines de petits segments de puissance convexe, en forme de nid d'abeille, assurant une défocalisation myopique.



**Fig. 4 :** Verre de défocalisation périphérique d'Essilor. Il est constitué d'une constellation de 1021 microlentilles créant un volume de signal en avant de la rétine de l'enfant, agissant comme un frein à l'allongement de l'œil.

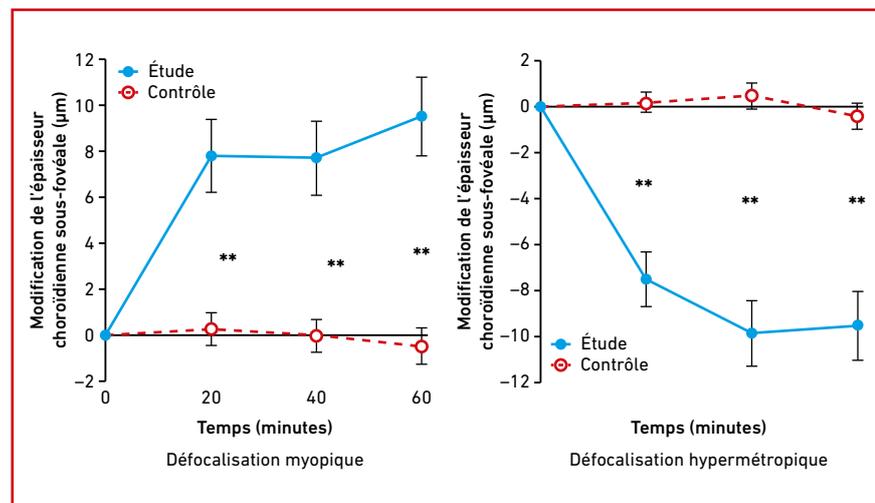


**Fig. 5 :** Avec les verres unifocaux, une partie de l'image se situe en arrière du plan de la rétine. Les verres avec défocalisation périphérique créent un volume de signal en avant de la rétine, assurant une défocalisation myopique et contribuant au ralentissement de l'évolution myopique.

L'épaisseur de la choroïde se modifie après défocalisation : il existe une augmentation de l'épaisseur après défocalisation myopique et une diminution de celle-ci après défocalisation hypermétropique [6] (**fig. 6**). Le mécanisme de la modification de la choroïde après défocalisation n'est pas encore connu mais cela pourrait être une modification du flux vasculaire ou encore la modification du tonus des muscles lisses choroïdiens. La modification de l'épaisseur de la choroïde est quasi immédiate et transitoire, et

sa mesure, facile par l'OCT, présente donc un intérêt dans la mise au point de verres défocalisants freinateurs de la myopie.

Une étude récente a montré que les enfants porteurs de verres défocalisants de type DIMS ont une augmentation de l'épaisseur de leur choroïde dès la première semaine, avec un effet maximal à un mois [7]. Il existe une corrélation entre l'amplitude de l'augmentation de l'épaisseur de la choroïde et l'effet freinateur de la myopie.

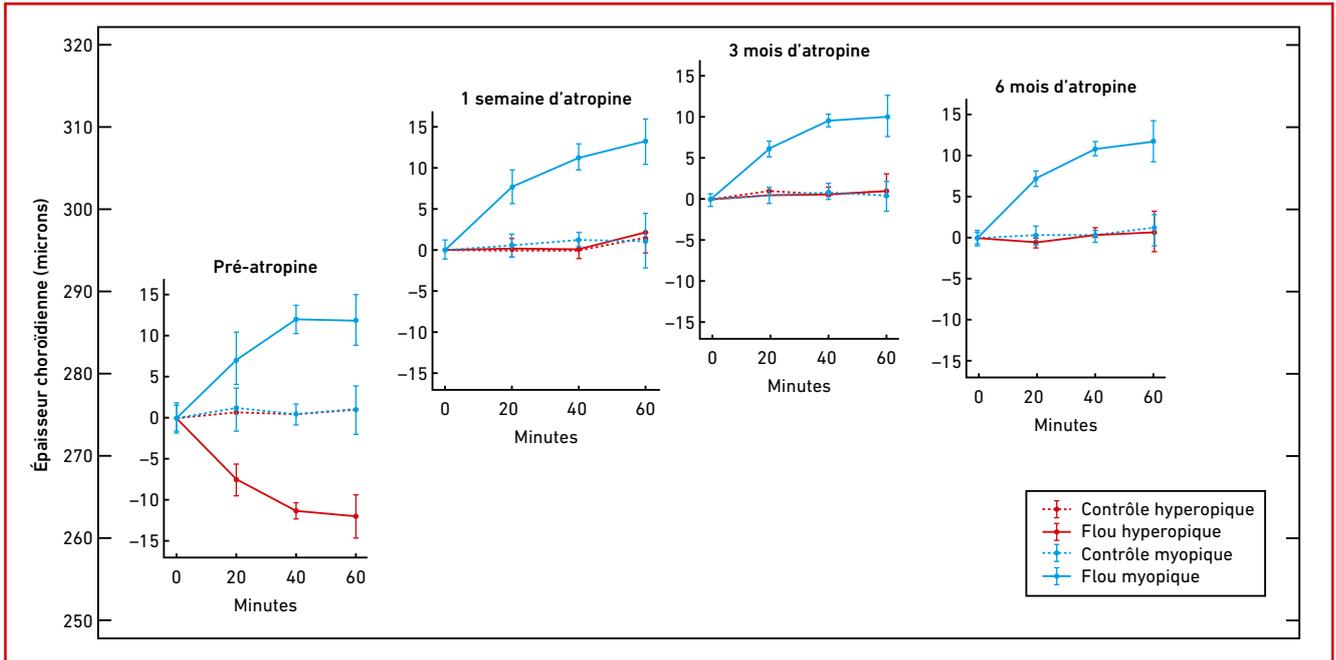


**Fig. 6 :** La défocalisation myopique (image en avant de la rétine) à l'aide d'un verre de +2 D entraîne une augmentation de l'épaisseur de la choroïde dès la 20<sup>e</sup> minute, alors que la défocalisation hypermétropique due à un verre de -2 D diminue l'épaisseur choroïdienne (d'après [6]).

L'effet additif de l'atropine et de la défocalisation myopique sur l'épaisseur de la choroïde a été étudié chez des enfants de 6 à 14 ans [8]. La modification de l'épaisseur de la choroïde après défocalisation myopique et hypermétropique a d'abord été mesurée, puis un traitement par atropine à 0,3 % à la posologie d'une goutte le soir a été débuté. Avant le début du traitement par atropine, une défocalisation myopique entraîne une augmentation de l'épaisseur de la choroïde de 11 µm, mesurable dès la 20<sup>e</sup> minute. Une défocalisation hypermétropique entraîne une diminution de l'épaisseur de la choroïde de 11 µm. Après une semaine de traitement par atropine, on note une augmentation de l'épaisseur de la choroïde de 21 µm en moyenne. La défocalisation myopique entraîne une augmentation supplémentaire de l'épaisseur de la choroïde de 13 µm chez les enfants traités, alors que la défocalisation hypermétropique n'a plus d'effet sur l'épaisseur de la choroïde. Il existe donc un effet additionnel de l'atropine et de la défocalisation myopique sur l'augmentation de l'épaisseur de la choroïde (**fig. 7**). L'effet de l'atropine et de la défocalisation ont été persistants lors des examens à 3 et 6 mois. Cette étude montre que l'augmentation de l'épaisseur de la choroïde secondaire à l'instillation d'atropine et celle secondaire à la défocalisation sont le fruit de mécanismes physiologiques complémentaires.

## ■ Orthokératologie

L'orthokératologie a montré son efficacité dans la diminution de la progression de la myopie chez les enfants. L'orthokératologie modifie la courbure de la cornée et entraînerait une défocalisation myopique périphérique. Plusieurs études ont montré que les enfants ainsi traités ont une augmentation de l'épaisseur de leur choroïde dès le premier mois et une moindre augmentation de la longueur axiale. L'étude de Chen a mis en évidence



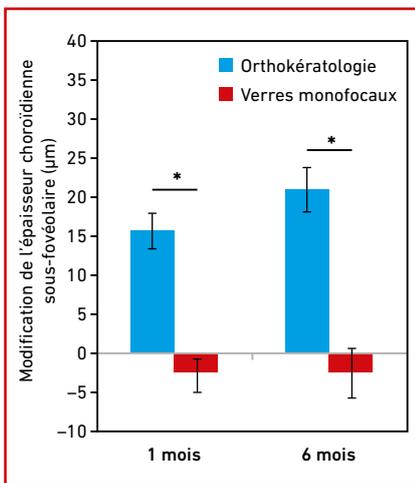
**Fig. 7 :** Effet combiné de la défocalisation myopique et hypermétropique avant et après instillation d'atropine chez les enfants. Il y a un effet combiné de l'atropine et de la défocalisation myopique sur l'augmentation de l'épaisseur de la choroïde (d'après [8]).

une vasodilatation de la couche de Haller dès le premier mois après le début du port nocturne de lentilles. Le monoxyde d'azote pourrait être un des médiateurs impliqués dans l'augmentation de l'épaisseur de la choroïde [9] (**fig. 8**).

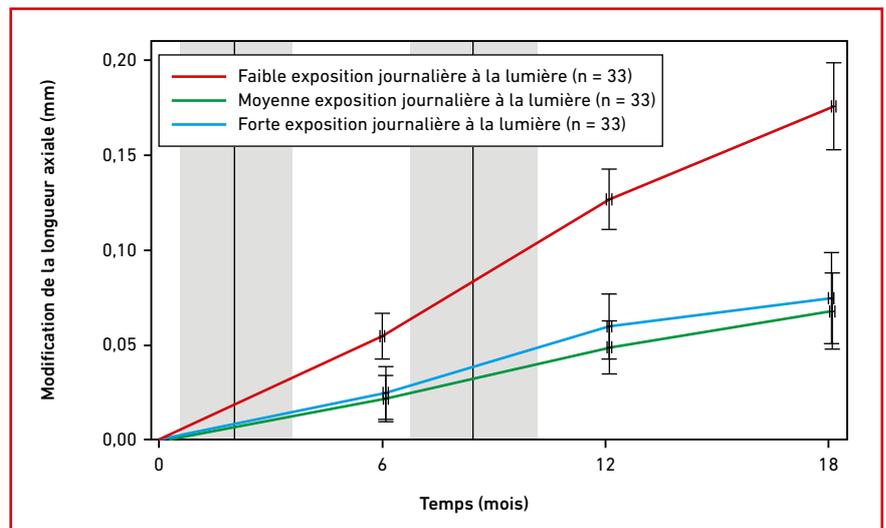
### ■ Lumière

L'exposition à la lumière des enfants diminue la progression de la myopie. Une étude longitudinale de 18 mois évaluant la modification de la longueur axiale du globe en fonction de l'exposi-

tion à la lumière a montré que les enfants ayant une grande exposition à la lumière avaient une moins grande augmentation de la longueur axiale que ceux qui avaient une moins grande exposition [10] (**fig. 9**). Le confinement à la maison des enfants en début de l'année 2020 durant



**Fig. 8 :** Modification de l'épaisseur de la choroïde après port de verres monofocaux ou d'orthokératologie. Il y a une augmentation de l'épaisseur de la choroïde chez les enfants traités par port nocturne de lentilles (d'après [9]).

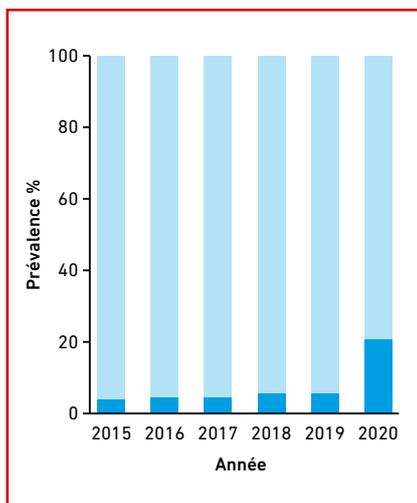


**Fig. 9 :** Évolution de la longueur axiale en fonction de l'exposition quotidienne des enfants à la lumière. Les enfants ayant une faible exposition à la lumière ont une augmentation de la longueur axiale plus importante que les autres (d'après [10]).

## POINTS FORTS

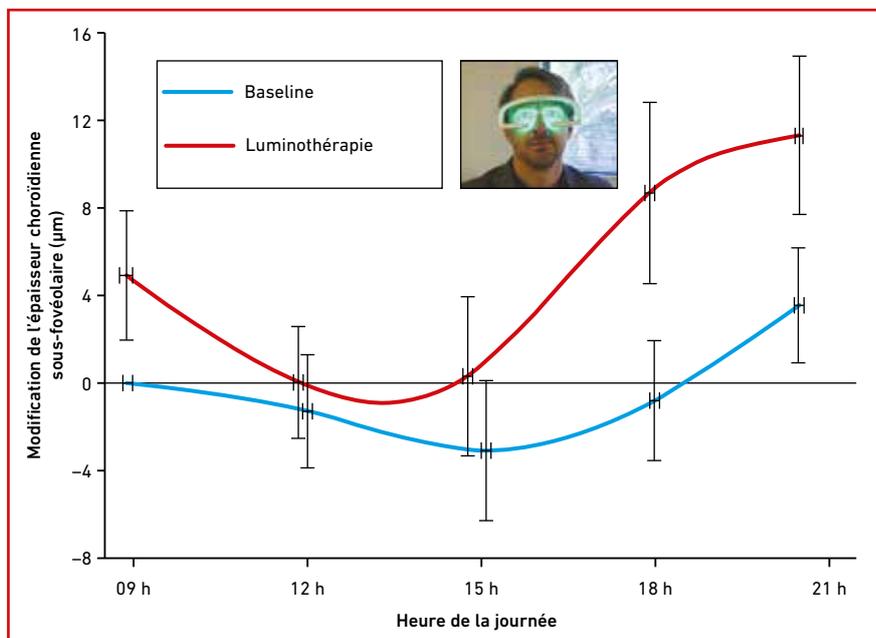
- Chez les enfants, la choroïde est plus mince chez les myopes.
- L'amincissement de la choroïde précède l'augmentation de la myopie et a une valeur pronostique.
- Les verres défocalisants périphériques, l'atropine, l'exposition à la lumière et l'orthokératologie, qui limitent la progression de la myopie, entraînent une augmentation de l'épaisseur de la choroïde.
- L'examen de la choroïde pourrait être un moyen simple d'évaluer les traitements freinateurs de la myopie.

l'épidémie de COVID-19 a entraîné une augmentation de la prévalence de la myopie chez les enfants de 6 ans lors des examens de septembre 2020 [11] (**fig. 10**). L'exposition à la lumière grâce à un dispositif de luminothérapie pendant 30 minutes le matin entraîne une augmentation de l'épaisseur de la choroïde durant tout le nyctémère [12] (**fig. 11**). Ces éléments sont en faveur de l'intérêt de l'activité extérieure et de l'exposition à la lumière chez les enfants pour limiter la progression de la myopie.



**Fig. 10 :** Prévalence de la myopie chez les enfants chinois de 6 ans. Il existe une très nette augmentation de la prévalence de la myopie notée lors de l'examen de septembre 2020 qui a suivi le confinement. Il est possible que la diminution de l'exposition à la lumière ou encore l'effort accommodatif en raison du temps passé devant les écrans expliquent l'augmentation de la fréquence de la myopie (d'après [11]).

Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer le rôle de la choroïde dans la régulation de la croissance de l'œil [13]. La production de facteurs de croissance agissant sur la sclère par la choroïde ou encore la choroïde agissant comme une barrière à la diffusion de modulateurs produits par la rétine en direction de la sclère ont été évoquées. Il est certain que la choroïde, située entre la rétine et la sclère, participe à la modulation de la croissance de la sclère.



**Fig. 11 :** L'exposition à la lumière grâce à un dispositif de luminothérapie pendant 30 minutes le matin entraîne une augmentation de l'épaisseur de la choroïde durant tout le nyctémère (d'après [12]).

## Conclusion

La choroïde des patients myopes est plus fine que celle des patients emmétropes. Les études récentes montrent que, chez les enfants, une choroïde mince est un facteur favorisant l'apparition et la progression de la myopie. L'atropine, les verres défocalisants, l'orthokératologie et l'exposition à la lumière, qui ont montré leur efficacité dans la freination de la myopie, entraînent une augmentation rapide de l'épaisseur de la choroïde. Il semble que l'augmentation de l'épaisseur de la choroïde précède le ralentissement de la myopie. Le mécanisme qui lie cette augmentation de l'épaisseur et son influence sur la myopie est mal connu (**fig. 12**).

L'augmentation de l'épaisseur de la choroïde secondaire à l'atropine et celle due à la défocalisation myopique sont additionnelles : l'instillation d'atropine et le port simultané de verres défocalisants pourraient avoir un effet conjugué, freinant la myopie de manière plus efficace.

L'examen de la choroïde par tomographie en cohérence optique est donc un

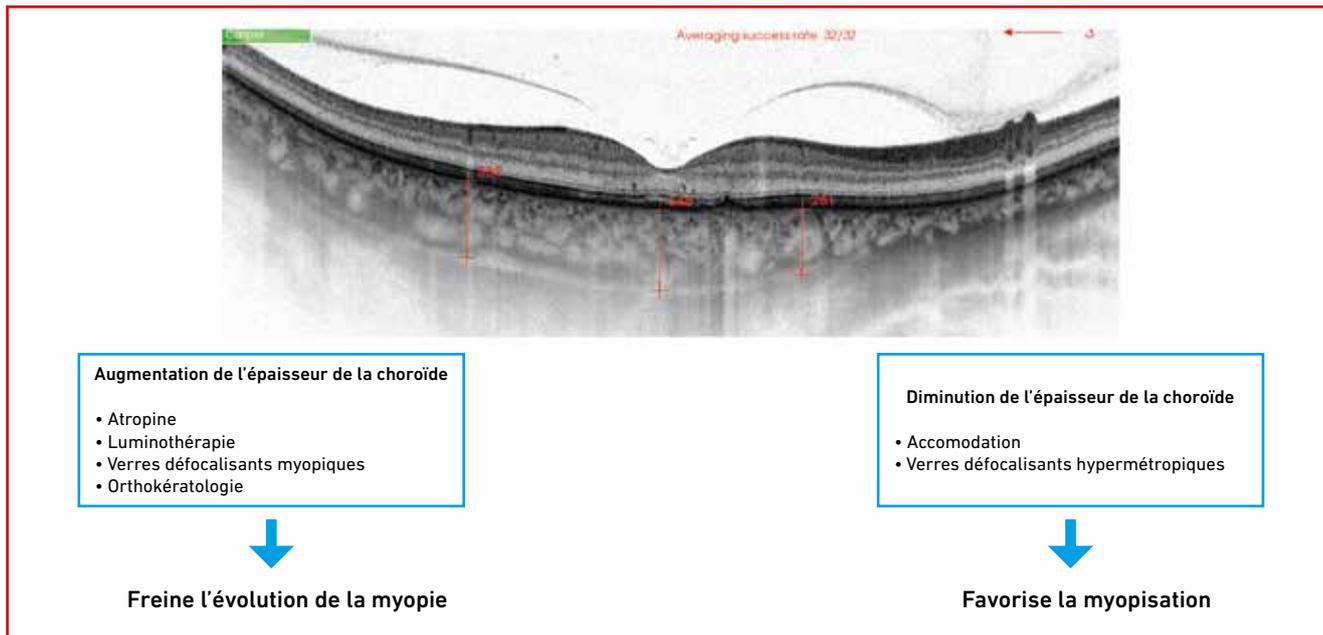


Fig. 12.

moyen d'évaluer les risques de progression de la myopie chez les enfants et d'améliorer notre compréhension des moyens pour en limiter la progression.

## BIBLIOGRAPHIE

1. PROUSALI E, DASTIRIDOU A, ZIAKAS N *et al.* Choroidal thickness and ocular growth in childhood. *Surv Ophthalmol*, 2021; 66:261-275.
2. READ SA, COLLINS MJ, VINCENT SJ *et al.* Choroidal thickness in myopic and nonmyopic children assessed with enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:7578-7586.
3. FONTAINE M, GAUCHER D, SAUER A *et al.* Choroidal thickness and ametropia in children: a longitudinal study. *Eur J Ophthalmol*, 2017;27:730-734.
4. READ SA, ALONSO-CANEIRO D, VINCENT SJ *et al.* Longitudinal changes in choroidal thickness and eye growth in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:3103-3112.
5. ZHANG Z, ZHOU Y, XIE Z *et al.* The effect of topical atropine on the choroidal thickness of healthy children. *Sci Rep*, 2016;6:34936.
6. CHIANG ST, CHEN TL, PHILLIPS JR. Effect of optical defocus on choroidal thickness in healthy adults with presbyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59: 5188-5193.
7. KA-MAN CHUN R, LIU Z, TANG WC *et al.* Choroidal thickening in response to DIMS spectacle lens wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021;62:1389.
8. CHIANG ST, TURNBULL PRK, PHILLIPS JR. Additive effect of atropine eye drops and short-term retinal defocus on choroidal thickness in children with myopia. *Sci Rep*, 2020;10:18310.
9. CHEN Z, XUE F, ZHOU J *et al.* Effects of orthokeratology on choroidal thickness and axial length. *Optom Vis Sci*, 2016;93:1064-1071.
10. READ SA, COLLINS MJ, VINCENT SJ. Light exposure and eye growth in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015; 56:6779-6787.
11. WANG J, LI Y, MUSCH DC *et al.* Progression of myopia in school-aged children after COVID-19 home confinement. *JAMA Ophthalmol*, 2021;139:293-300.
12. READ SA, PIETERSE EC, ALONSO-CANEIRO D *et al.* Daily morning light therapy is associated with an increase in choroidal thickness in healthy young adults. *Sci Rep*, 2018;8:8200.
13. SUMMERS JA. The choroid as a sclera growth regulator. *Exp Eye Res*, 2013; 114:120-127.



**S. RAZAVI**  
TOURS.

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

# Pharmacologie et choroïde : molécules endogènes et exogènes qui régulent les fonctions de la choroïde

**RÉSUMÉ :** La choroïde est explorée en pratique courante par des méthodes d'imagerie qui visualisent les composants vasculaires de sa structure. Les composants cellulaires et neuronaux qui ne sont pas accessibles à l'observation régulent le système vasculaire choroïdien. Ils produisent et libèrent des substances vasoactives, neuromodulatrices et immunomodulatrices indispensables à la régulation des fonctions essentielles de la choroïde. Le système nerveux autonome y occupe une place centrale, sous-estimée, non explorée en pratique courante et encore peu comprise.

→ B. LECLERCQ<sup>1</sup>, F. BEHAR-COHEN<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, Université de Paris, Inserm, From physiopathology of retinal diseases to clinical advances, PARIS;

<sup>2</sup> Service d'Ophtalmologie, Ophtalmopôle, Hôpital Cochin, Université de PARIS.

Le système vasculaire choroïdien est formé d'un vaste réseau qui comporte des artères, des veines et des capillaires organisés en lobules. La membrane basale des capillaires fusionne avec la membrane de Bruch. Ainsi, la choroïde et l'épithélium pigmentaire (EPR) forment une entité fonctionnelle et anatomique unique. La barrière hématorétinienne externe est constituée de l'EPR, des jonctions serrées des capillaires choroïdiens et de mécanismes finement régulés qui assurent les transports et les efflux entre le sang et la rétine externe. La vascularisation choroïdienne représente environ 85 % de l'apport sanguin de la rétine et fournit les apports métaboliques aux photorécepteurs et aux cellules épithéliales pigmentaires de la rétine (EPR).

Mais la choroïde n'est pas constituée exclusivement de vaisseaux, elle com-

porte un réseau de nerfs, des cellules mastocytaires et microgliales, des mélanocytes et des fibroblastes et c'est l'ensemble de ce système qui assure les fonctions essentielles de la choroïde, qui sont :

- l'apport d'oxygène et de métabolites aux photorécepteurs et aux cellules de l'EPR;
- le contrôle de la température de la rétine externe (refroidissement);
- le contrôle du gradient oncotique qui maintient le flux sortant de liquide du vitré vers la sclère et contribue à maintenir la rétine attachée;
- le transport régulé et contrôlé de molécules du sang vers l'EPR et la rétine;
- une régulation immunitaire et inflammatoire;
- l'absorption des photons pour éviter une réflexion postérieure;
- un rôle dans la croissance du globe.

Les apports en oxygène et le contrôle de la température sont dépendants du contrôle du débit choroïdien et de la vasodilatation veineuse. Le contrôle des gradients est étroitement lié au transport de macromolécules du sang vers le stroma. La régulation immunitaire et inflammatoire dépend des vaisseaux,

des microglies/macrophages, des mastocytes et des mélanocytes. L'ensemble de ces fonctions est étroitement lié au fonctionnement de l'EPR.

## Régulation nerveuse du débit sanguin choroïdien

La régulation du débit sanguin choroïdien est un processus essentiel permettant de répondre aux besoins métaboliques de la rétine et de compenser les variations de la pression artérielle systémique, limitant les risques d'hyper- ou d'hypo-oxygénation. Cette régulation est assurée par deux unités du système nerveux, une unité extrinsèque autonome/sensorielle et une unité intrinsèque (*fig. 1*).

L'unité extrinsèque est majoritairement composée de fibres afférentes qui proviennent du système nerveux autonome et innervent les cellules musculaires lisses vasculaires choroïdiennes [1]. Des fibres sympathiques provenant des ganglions cervicaux supérieurs colibèrent de la noradrénaline (NA) et du neuropeptide Y (NPY), assurant la vasoconstriction des vaisseaux

choroïdiens et donc une diminution du débit sanguin choroïdien. À l'inverse, des fibres parasympathiques provenant du ganglion ptérygopalatin et des ganglions ciliaires assurent la vasodilatation et donc l'augmentation du débit sanguin choroïdien [2]. Les neurones du ganglion ptérygopalatin colibèrent de l'acétylcholine (ACh), de l'oxyde nitrique (NO) et du peptide vasoactif intestinal (VIP), alors que les fibres des ganglions ciliaires libèrent exclusivement de l'acétylcholine. Si la majorité des fibres sympathiques et parasympathiques innervent la couche des vaisseaux choroïdiens, une partie de ces fibres pourrait également innervier la choriocapillaire (en pointillés sur la **figure 1**) [2].

En plus des innervations sympathiques et parasympathiques, la choroïde reçoit également des afférences sensorielles provenant des ganglions trigéminaux. Celles-ci assureraient la libération de peptide relatif au gène calcitonine (ou *calcitonin gene-related peptide* CGRP) ainsi que de la substance P, deux neurotransmetteurs vasodilatateurs impliqués dans la réponse à la douleur. De nombreuses études suggèrent que ces innervations sensorielles réguleraient le débit sanguin choroïdien en réponse à des signaux nociceptifs [2]. Récemment, il a été montré que l'activité de ces innervations était modifiée dans des conditions inflammatoires, avec une augmentation de la quantité de CGRP dans les choroïdes de patients diabétiques [3].

L'unité intrinsèque du système nerveux est constituée par une catégorie spécifique de neurones localisés au sein même de la choroïde : les neurones intrinsèques choroïdiens (ICN). Ces neurones coexpriment le VIP ainsi que le NO et sont organisés en plexus interconnectés au niveau de la suprachoroïde, avec une abondance notable dans la région sous-maculaire de l'œil humain [4]. Ces neurones joueraient un rôle dans la vasodilatation des vaisseaux choroï-

diens sous-maculaires, mais réguleraient aussi l'activité de cellules musculaires lisses non vasculaires dans la choroïde. Certaines études ont ainsi suggéré que ces neurones seraient impliqués dans des modifications de l'épaisseur choroïdienne [5].

### Régulations immunitaires et inflammatoires

De nombreux mastocytes sont présents dans la choroïde. Leur dégranulation partielle ou massive induit la libération d'histamine, puissant vasodilatateur, mais aussi la libération d'héparine, de TNF alpha, de prostaglandines et de protéases appelées les chymases. Ces chy-

mases convertissent l'angiotensine I en angiotensine II, activant la cascade du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) [6]. La dégranulation mastocytaire aiguë expérimentale induit non seulement une vasodilatation de la choroïde mais aussi un décollement séreux rétinien et une mobilisation et une migration des cellules EPR (**fig. 2**) [7].

La dégranulation mastocytaire est induite par les anaphylatoxines C5a et C3a formées par l'activation de la voie du complément, par des IgE, mais aussi par des cytokines pro-inflammatoires et par le système nerveux autonome par l'intermédiaire d'une stimulation CGRP, bien connue dans les mécanismes de la migraine [8]. La dégranulation peut être

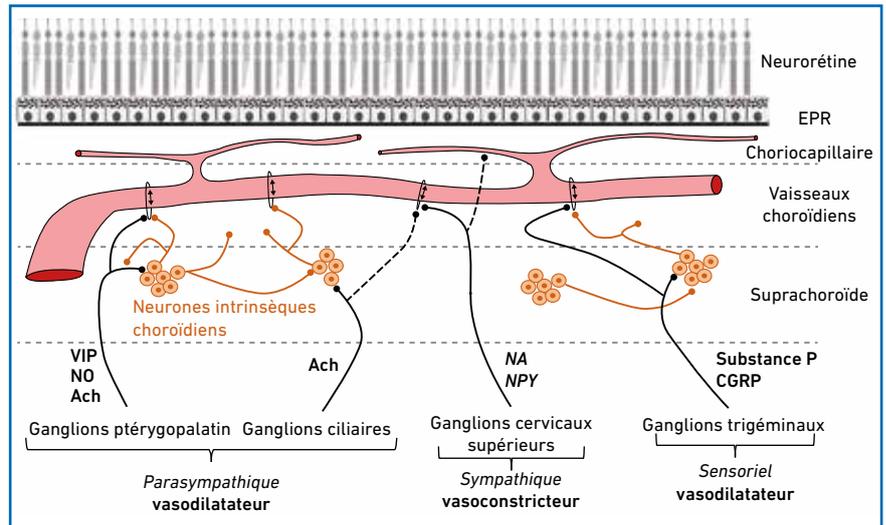


Fig. 1 : Schéma récapitulatif des innervations extrinsèques autonomes, sensorielles et intrinsèques de la choroïde.

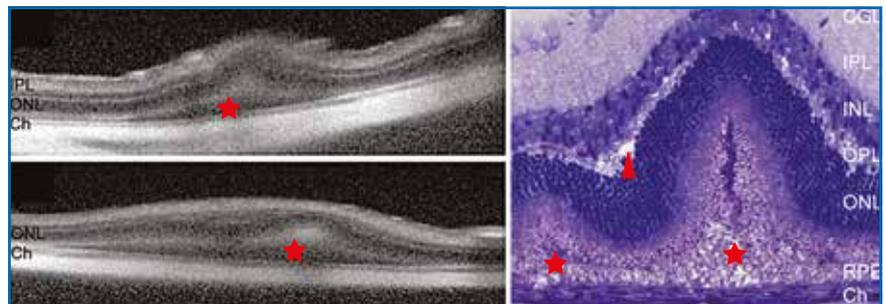


Fig. 2 : Effet d'une dégranulation mastocytaire induite pharmacologiquement sur la physiologie de la rétine chez le rat. 24 h après l'induction pharmacologique d'une dégranulation mastocytaire, on observe une accumulation de liquide sous-rétinien avec des zones d'œdèmes (étoiles rouges, flèche rouge) en OCT (à gauche) et en coupe transversale en historésine contre-marquée au bleu de toluidine (à droite ; adaptée de [7]).

## POINTS FORTS

- La vascularisation choroïdienne et les cellules de la choroïde sont sous le contrôle du système nerveux autonome.
- Des neuromédiateurs régulent les fonctions de la choroïde.
- Le VEGF contrôle le nombre et la perméabilité des fenestrations de la choriocapillaire et les gradients oncotiques, et régule l'inflammation microgliale.
- Les corticoïdes régulent les jonctions serrées de la choriocapillaire, les mastocytes, l'inflammation dans la choroïde et le fonctionnement du système nerveux autonome.
- Les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde agissent sur les fonctions essentielles de la choroïde.

inhibée par le cromoglicat disodique, l'acide lactique ou la vitamine C et les antihistaminiques (anti-H1, H2 et H3) qui bloquent l'action de l'histamine sans contrôler les autres agents libérés par les mastocytes. Les corticoïdes stabilisent l'activité mastocytaire, alors que le biphénol A par exemple, connu comme perturbateur endocrinien, active la dégranulation mastocytaire [9].

Les autres cellules qui assurent l'homéostasie angiogénique et inflammatoire sont les cellules microgliales/macrophages. Quand elles sont activées, ces cellules libèrent un cocktail de cytokines, chimiokines et NO provoquant une neurotoxicité [10]. Leur activation peut être contrôlée par des tétracyclines, des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde, de la mélatonine mais aussi par le blocage du récepteur VEGFR1 par la neutralisation de ses ligands qui sont les VEGF et le PlGF [11]. Les corticoïdes peuvent avoir des effets pro- ou anti-activateurs selon les situations et selon qu'ils activent la voie gluco- ou minéralocorticoïde. Par ailleurs, le système nerveux de la choroïde régule également l'activation des cellules microgliales et la dégranulation des mastocytes [12]. Enfin, les jonctions serrées des cellules endothéliales des

vaisseaux de la choriocapillaire sont régulées par les corticoïdes qui augmentent leur résistance comme dans les autres endothéliums.

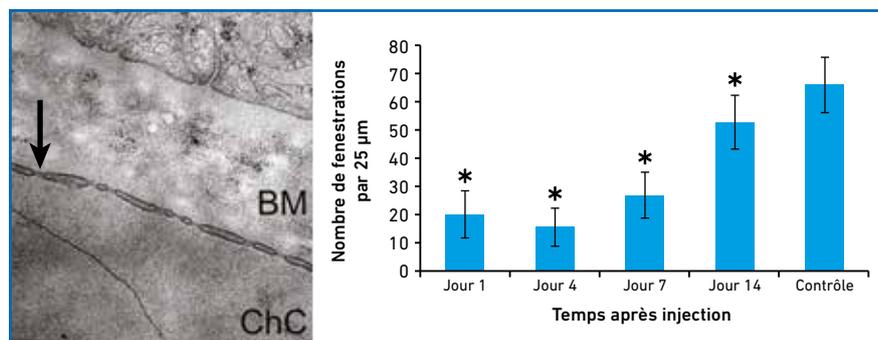
### Contrôle de la réflexion lumineuse postérieure

Une vision optimale requiert que les photons transmis par la sclère ou provenant du passage transrétinien soient absorbés pour éviter la réflexion postérieure. La choroïde assure ce rôle optique par le sang qui circule dans les vaisseaux et absorbe les photons mais également par la présence des mélanocytes. Ces

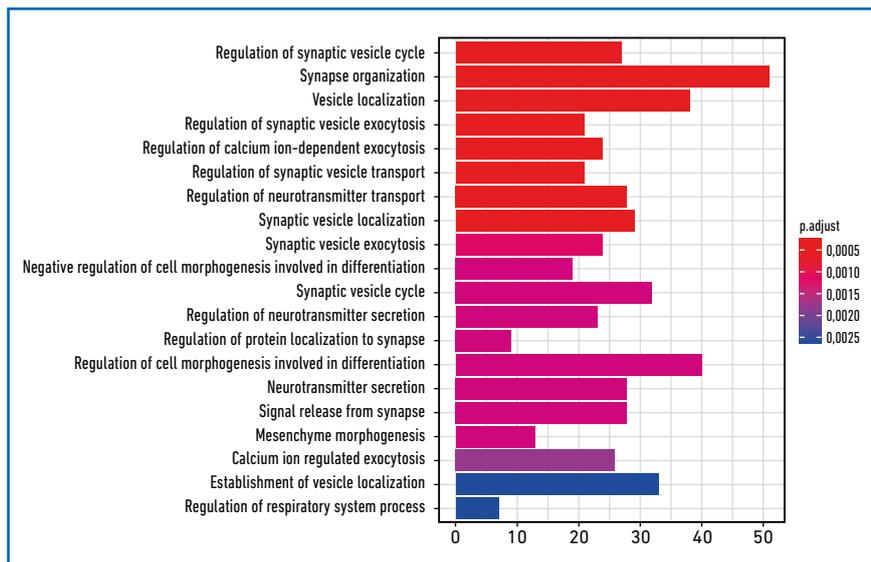
derniers absorbent les photons et les UV, non seulement d'origine rétinienne mais aussi d'origine transsclérale, assurant une optimisation optique et un rôle antioxydant. Les mélanocytes dérivent de la crête neurale et sont sous le contrôle de régulations stéroïdiennes et du système nerveux autonome par l'intermédiaire des CGRP, VIP et NPY [13]. Les mélanocytes contribuent également à la défense anti-inflammatoire et immune-régulatrice par le biais de substances sécrétées comme l'*alpha melanocyte stimulating hormone* (a-MSH).

### Régulation des transports et gradient oncotique

Les cellules endothéliales de la choriocapillaire comportent des fenestrations diaphragmées qui sont sous le contrôle du VEGF. En effet, le VEGF induit non seulement la formation des fenestrations mais également l'ouverture des diaphragmes (**fig. 3**) [14]. Ainsi, les anti-VEGF jouent un rôle prépondérant dans le contrôle des gradients oncotiques en régulant le passage de macromolécules du sang vers le stroma choroïdien. Le transport des macromolécules est aussi sous la dépendance de transports vésiculaires qui sont modulés par les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, par les glucocorticoïdes ou encore les lipides (par l'intermédiaire de la cavéoline).



**Fig. 3 :** Fenestrations des cellules endothéliales de la choriocapillaire après injection intravitréenne de bevacizumab (anti-VEGF) chez le singe. Le nombre de fenestrations a été évalué sur des coupes transversales ultrafines observées en MET (à gauche, flèche noire). L'injection intravitréenne d'anti-VEGF diminue significativement le nombre de fenestrations comparée au contrôle (à droite), cet effet est encore observable 14 jours après l'injection (adaptée de [14]).



**Fig. 4 :** Analyses transcriptomiques des gènes impliqués dans la régulation du système nerveux dans le complexe choroïde/EPR après injection intravitréenne d'aldostérone chez le rat. De façon générale, on observe une diminution de l'expression de nombreux gènes impliqués dans le transport et la sécrétion des vésicules de neurotransmetteurs ainsi que dans l'activité synaptique en réponse à l'aldostérone (adaptée de [15]).

## Conclusion

La régulation du VEGF est importante dans la choroïde par ses effets sur l'activation microgliale et la régulation des fenestrations dans les capillaires. Les autres fonctions de la choroïde sont directement ou indirectement liées à une régulation par le système nerveux autonome et sensoriel, y compris la neuro-inflammation. De façon intéressante, l'activation de la voie minéralocorticoïde par les glucocorticoïdes ou par des mécanismes endogènes régule massivement les gènes impliqués dans le fonctionnement du système nerveux au niveau de la choroïde (**fig. 4**) [15].

Dans tous les tissus, les dysautonomies induisent des modifications tissulaires majeures, qui pour certaines sont non réversibles (fibrose par exemple). Mais des traitements visant à une dénervation sympathique dans le cœur ou dans le rein évitent les lésions irréversibles. Leurs effets sont comparables à l'utilisation prolongée d'antagonistes du récepteur minéralocorticoïde [16, 17]. Dans les pathologies rétinienne, le rôle de la dysautonomie est encore peu compris

et les thérapies qui ciblent directement sa régulation dans la choroïde restent à explorer.

## BIBLIOGRAPHIE

- McDOUGAL DH, GAMLIN PD. Autonomic control of the eye. *Compr Physiol*, 2015; 5:439-473.
- REINER A, FITZGERALD MEC, DEL MAR N *et al*. Neural control of choroidal blood flow. *Prog Retin Eye Res*, 2018;64:96-130.
- QIN Y-J, XIAO K, ZHONG Z *et al*. Markers of the sympathetic, parasympathetic and sensory nervous system are altered in the human diabetic choroid. *Peptides*, 2021;146:170661.
- SCHRÖDL F, DE LAET A, TASSIGNON MJ *et al*. Intrinsic choroidal neurons in the human eye: Projections, targets, and basic electrophysiological data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44:3705-3712.
- NICKLA DL, WALLMAN J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*, 2010; 29:144-168.
- TAKAI S, JIN D, MIYAZAKI M. Targets of chymase inhibitors. *Expert Opin Ther Targets*, 2011;15:519-527.
- BOUSQUET E, ZHAO M, THILLAYE-GOLDENBERG B *et al*. Choroidal mast cells in retinal pathology a potential target for intervention. *Am J Pathol*, 2015;185:2083-2095.

- IYENGAR S, JOHNSON KW, OSSISOV MH *et al*. CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache*, 2019;59: 659-681.
- O'BRIEN E, DOLINOY DC, MANCUSO P. Perinatal bisphenol A exposures increase production of pro-inflammatory mediators in bone marrow-derived mast cells of adult mice. *J Immunotoxicol*, 2014;11:205-212.
- BROWN GC, VILALTA A. How microglia kill neurons. *Brain Res*, 2015;1628: 288-297.
- BOUSQUET E, ZHAO M, LY A *et al*. The aldosterone-mineralocorticoid receptor pathway exerts anti-inflammatory effects in endotoxin-induced uveitis. *PLoS One*, 2012;7:e49036.
- TORIYAMA Y, IESATO Y, IMAI A *et al*. Pathophysiological function of endogenous calcitonin gene-related peptide in ocular vascular diseases. *Am J Pathol*, 2015;185:1783-1794.
- HARA M, TOYODA M, YAAR M *et al*. Innervation of melanocytes in human skin. *J Exp Med*, 1996;184:1385-1395.
- PETERS S, HEIDUSCHKA P, JULIEN S *et al*. Ultrastructural findings in the primate eye after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:995-1002.
- CANONICA J, MEHANNA C, BONNARD B *et al*. Effect of acute and chronic aldosterone exposure on the retinal pigment epithelium-choroid complex in rodents. *Exp Eye Res*, 2019;187:107747.
- DOIMO S, PAVAN D. Novelty in therapy of chronic heart failure. *Heart Fail Clin*, 2021;17:255-262.
- OLIVERAS A, ARMARIO P, SANS L *et al*. Organ damage changes in patients with resistant hypertension randomized to renal denervation or spironolactone: The DENERVHTA (Denervación en Hipertensión Arterial) study. *J Clin Hypertens*, 2018;20:69-75.



**B. LECLERCQ<sup>1</sup>,  
F. BEHAR-COHEN<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup> Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, Université de Paris, Inserm, From physiopathology of retinal diseases to clinical advances, PARIS;  
<sup>2</sup> Service d'Ophtalmologie, Ophtalmopôle, Hôpital Cochin, Université de PARIS.

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

# Gestion chirurgicale de l'effusion uvéale

**RÉSUMÉ :** Le syndrome d'effusion uvéale est une cause rare de décollement choroïdien associé à un décollement séreux rétinien. Il est lié à des phénomènes de transsudation à partir de la choriocapillaire. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui ne doit pas être confondu avec une étiologie inflammatoire ou tumorale de décollement choroïdien, ou encore de décollement de rétine rhéghmatogène. L'élimination de ces diagnostics différentiels est importante car le traitement, chirurgical et difficile, ne repose pas sur la vitrectomie mais sur des techniques de chirurgie sclérale spécifique.

→ V. SOLER  
CHU de TOULOUSE.

Le syndrome d'effusion uvéale (SEU) est une cause rare de décollement choroïdien (DC) associé à un décollement séreux rétinien (DSR). Ce syndrome a été décrit pour la première fois par Schepens et Brockhurst en 1963 [1]. Son incidence a été estimée entre 0,002 et 0,017 % dans une cohorte britannique [2]. Le SEU est classiquement associé à la nanophthalmie, définie soit par une longueur axiale inférieure ou égale à 20 mm, soit par une hypermétropie supérieure ou égale à 8 D [3], mais le SEU peut survenir en l'absence de cette anomalie de développement et de croissance oculaire [4].

## ■ Physiopathologie

Le SEU est une entité clinique caractérisée par un épaissement de la choroïde et par la présence secondaire de fluide sous-rétinien. Ces phénomènes font suite à une transsudation à partir des vaisseaux de la choriocapillaire, avec accumulation dans l'espace suprachoroïdien de protéines et, du fait du gradient osmotique, de liquide. Le SEU serait le résultat d'une congestion du système veineux choroïdien suite à un défaut d'évacuation du sang veineux par les vortiqueuses, qui sont comprimées par une sclère anormale [4]. Une autre

hypothèse physiopathogénique serait une diminution du drainage uvéo-scléral par des modifications de la perméabilité et/ou de la texture sclérale [5].

Au niveau histopathologique, la sclère est classiquement épaissie et présente une désorganisation du collagène, dont les fibres ne sont plus parallèles à la surface du globe oculaire [3]. Ces anomalies pourraient avoir une origine congénitale et/ou dépendre de modifications sclérales liées à l'âge et/ou de modifications hormonales [6].

Le SEU constitue un diagnostic d'élimination qui est retenu après avoir éliminé une hypotonie, une inflammation, une tumeur et les autres étiologies de DC. Il faut différencier le SEU sur nanophthalmie/microphtalmie postérieure d'une effusion uvéale postopératoire [7].

## ■ Classification

Trois types de SEU ont été décrits [8]. Le type I concerne les yeux nanophthalmes avec une longueur axiale inférieure à 19 mm, une forte hypermétropie ainsi qu'une sclère épaisse et rigide lors du geste chirurgical. Le type II concerne les yeux non nanophthalmes, de longueur axiale normale et sans erreur réfractive notable, mais avec une sclère anormale, à savoir épaisse et rigide. Le type III concerne les yeux non nanophthalmes de

longueur axiale normale et de réfraction normale, avec une sclère normale.

## ■ Clinique

Sur le plan clinique, il s'agit d'une pathologie rare concernant plus souvent des hommes d'âge moyen, plutôt unilatérale [3], même si l'anomalie anatomique (nanophthalmie) est bilatérale. L'association DSR-DC est une des caractéristiques du SEU. Le DSR et le DC sont plus fréquemment localisés en extrême périphérie. Le DSR peut être majeur (**fig. 1**). Les autres caractéristiques cliniques possibles du SEU sont une association à une microphtalmie postérieure (**fig. 2**), une

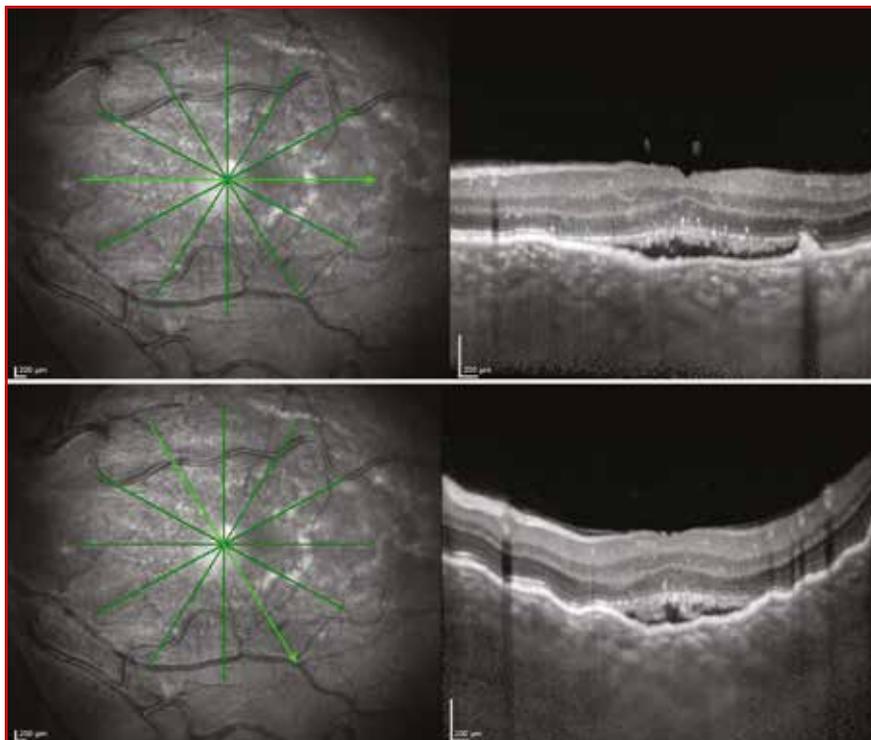


**Fig. 1 :** Décollement de rétine exsudatif majeur visualisé derrière le cristallin au seul examen à la lampe à fente (œil gauche/acuité visuelle : perception lumineuse ; avril 2018). Patiente de 55 ans dans le cadre d'une effusion uvéale sur microphtalmie postérieure bilatérale (antécédents ophtalmologiques : longueur axiale de 16 mm aux deux yeux ; œil droit : +13,25 [-1 à 177°] ; œil gauche : +13,25 [-1 à 173°]).

choroïde centrale épaissie, un décollement ciliaire, une amputation du champ visuel, des exsudats sous-rétiniens et une chambre antérieure étroite en présence d'une pression intraoculaire normale [3].

La baisse d'acuité visuelle survient lors du soulèvement maculaire par le DSR. Un DSR maculaire minime et des remaniements de l'épithélium pigmentaire (*leopard spots*) peuvent être obser-

vés dans les formes chroniques (**fig. 2 et 3**) [1]. Le diagnostic est aisé lorsqu'une effusion uvéale survient en postopératoire : le DC apparaît marron ou sombre, éventuellement multilobé [9].



**Fig. 2 :** Décollement séreux rétinien et choroïde épaissie à l'OCT maculaire de l'œil gauche chez la même patiente de 55 ans présentant une baisse d'acuité visuelle à 0,2 au début de l'effusion uvéale (janvier 2017). Les images **en haut** montrent une coupe horizontale réalisée dans l'axe des plis choroïdiens (qui sont donc non visualisés), alors que les images **en bas** montrent une coupe réalisée selon un autre axe, faisant apparaître les plis choroïdiens associés à la microphthalmie postérieure.



**Fig. 3 :** Angiographie rétinienne à la fluorescéine de l'œil gauche de la même patiente (à gauche temps précoce, à droite temps tardif; septembre 2017). Les clichés montrent des alternances d'hypo-/hyperfluorescence liées aux altérations de l'épithélium pigmentaire (aspect en taches de léopard), associées à quelques *pin-points* sur les temps tardifs. Les **flèches jaunes** désignent des lignes hypofluorescentes révélant les plis choroïdiens.

## ■ Diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel habituel est le mélanome uvéal, notamment ciliaire/annulaire [1, 5]. Les autres diagnostics différentiels [1, 10] sont les suivants : chorioretinopathie séreuse centrale et épithéliopathie rétinienne diffuse, sclérite postérieure, décollement de rétine rheimatogène avec décollement choroïdien sur hypotonie, choroïdite multifocale, métastase, choroïdopathie hypertensive, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, etc.

## ■ Traitement... chirurgical

La chirurgie est le traitement définitif de l'effusion uvéale dans le cadre d'un SEU sur nanophthalmie, le taux de succès serait de 83 % après la première chirurgie [4]. La moitié des patients qui ont nécessité une chirurgie sur un œil seront opérés du deuxième œil [1]. Les techniques utilisées peuvent être : une décompression des veines vortiqueuses, une sclérotomie avec ou sans infusion en chambre antérieure, une sclérectomie partielle ou de pleine épaisseur (avec ou sans utilisation de mitomycine C), une sclérotomie échoguidée ou une mise en place d'un système de drainage de type Ex-Press [3, 4].

Hormis la décompression des veines vortiqueuses, les chirurgies incluent des techniques de drainage direct par voie sclérale et/ou d'amincissement scléral afin d'avoir une action directe sur les collections liquidiennes intraoculaires (DC et DR), mais aussi une action indirecte secondaire par décompression des veines vortiqueuses. Les sclérotomies de drainage sont parfois proposées avec une technique de coagulation choroïdienne pour prévenir une éventuelle

hémorragie choroïdienne qui pourrait se révéler dramatique [3, 4, 6, 10].

Les techniques sclérales de sclérectomie/sclérotomie partielle ou de pleine épaisseur semblent les plus pertinentes en termes de réponse physiopathologique du SEU et de résultats anatomiques.

Kong *et al.* ont décrit une technique de volet scléral de pleine épaisseur, sans sclérectomie à proprement parler, de 3 mm de longueur antéropostérieure et de 6 mm de largeur, distant du limbe de 6 mm [6]. Dans cette technique, les auteurs réalisent un volet par quadrant, effectuent une sclérotomie de drainage et suturent les volets scléraux. Nous l'avons utilisée de façon modifiée (absence de suture sclérale et application de mitomycine C) chez une patiente présentée dans les **figures 1 à 5**.

La sclérectomie partielle décrite par Ozgonul est pratiquée dans plusieurs quadrants selon une dissection lamellaire de volets de 4 × 4 mm, débutée à 1 mm en arrière de l'insertion des muscles sur une épaisseur des deux tiers de la sclère jusqu'à une exposition délicate de la choroïde, avec ou sans ponction choroïdienne (après coagulation punctiforme de la choroïde avec une sonde d'endolaser) [3]. La technique peut être associée, après la découpe du volet scléral réséqué, à une application de mitomycine C 0,4 mg/mL pendant 2 minutes suivie d'un rinçage abondant au sérum salé isotonique [3]. D'autres auteurs ont proposé l'utilisation de mitomycine C dans la chirurgie sclérale de l'effusion uvéale [2, 7, 11, 12].

Mansour *et al.* ont proposé une technique de sclérectomie partielle extensive circumférentielle, avec excision sclérale sur 90 % de son épaisseur, sur 3 quadrants sur 4, avec des résultats intéressants [2]. La pose d'un *shunt* de type Ex-Press, destiné à drainer l'espace suprachoroïdien par une sclérotomie oblique, a été proposée par Yopez *et al.* avec des résultats satisfaisants en termes de traitement curatif et de prévention [13].

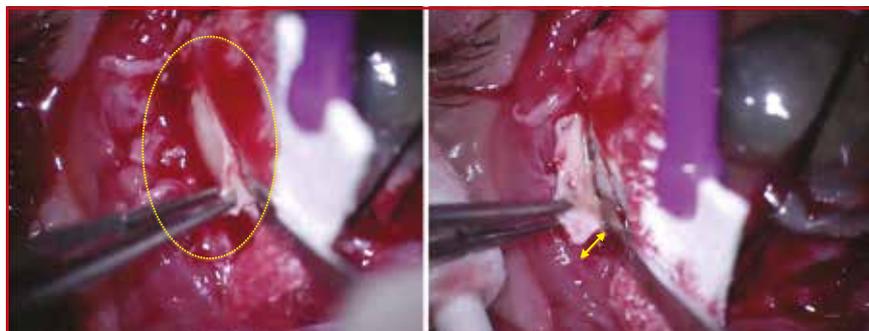
Par ailleurs, de façon évidente, le traitement d'un décollement choroïdien secondaire repose avant tout sur le traitement étiologique (inflammatoire, tumoral...).

### Les techniques chirurgicales à éviter

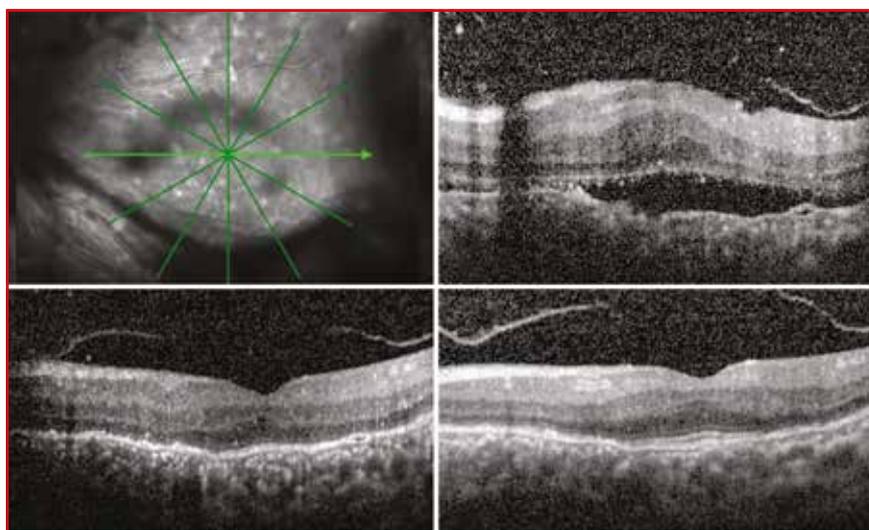
Le traitement chirurgical du SEU doit avoir un but curatif mais aussi préventif vis-à-vis d'une récurrence exsudative. Ainsi, la vitrectomie sans chirurgie sclé-

rale adaptée n'a pas de sens [10] car elle ne traite pas la résistance au drainage transscléral de la congestion veineuse choroïdienne. Encore faut-il avoir identifié correctement que le patient présente bien une effusion uvéale et non un décollement de rétine rhégmato-gène associé à un décollement choroïdien par hypotonie.

L'historique décompression des veines vortiqueuses [14] n'est pas recommandée en première intention car elle est de réalisation difficile [6] et expose à des



**Fig. 4 :** Extraits de chirurgie sclérale selon la technique de Kong modifiée (même patiente que les **fig. 1 à 3**). **À gauche**, réalisation d'un volet (cercle en pointillés) de 3 mm de longueur antéropostérieure et de 6 mm de largeur, à 6 mm du limbe. **À droite**, le volet est soulevé, laissant apparaître une sclère épaissie (double flèche jaune). La suite de la chirurgie n'est pas illustrée : drainage par sclérotomie, injection intravitréenne de 0,3 cc de SF6, application de mitomycine C diluée pendant 2 minutes sur le lit scléral. Puis la sclère et la conjonctive ont été repositionnées avec suture uniquement conjonctivale (sans suture sclérale).



**Fig. 5 :** OCT postopératoires de l'œil gauche après chirurgie sclérale. Le cliché infrarouge montre la coupe. Les images à 1 mois, 3 mois et 2 ans de la chirurgie montrent une réapplication progressive de la rétine, une atténuation des plis choroïdiens, une disparition des points hyperréflectifs et une restauration rétrofovéale de la ligne ellipsoïde. L'acuité visuelle est progressivement remontée jusqu'à 4/10 à 7 mois postopératoires puis a diminué du fait du développement d'une cataracte.

## POINTS FORTS

- Le syndrome d'effusion uvéale est caractérisé par des décollements choroïdiens périphériques associés à des décollements séreux rétinien secondaires.
- Schématiquement, le syndrome d'effusion uvéale fait suite à un défaut d'évacuation du sang veineux par les vortiqueuses, comprimées par une sclère anormale.
- Le syndrome d'effusion uvéale est plus fréquent en cas de nanophthalmie.
- Le diagnostic différentiel est important : il faut se méfier entre autres des étiologies tumorales et inflammatoires mais aussi des décollements choroïdiens associés aux décollements de rétine (origine exsudative ou rhégmato-gène ?).
- La chirurgie est sclérale et ne repose pas sur la vitrectomie.

complications, telles que la rupture des veines vortiqueuses ou la thrombose de celles-ci [2, 3], alors que les techniques de sclérectomie ont démontré leur efficacité [3].

Schneiderman *et al.* ont proposé, en association à une technique de sclérectomie partielle, le drainage du fluide sous-rétinien par voie interne lors d'une vitrectomie [15]. L'idée sous-jacente est que cela permettrait de limiter le risque hémorragique choroïdien qui existe lors d'une évacuation du liquide sous-rétinien par une sclérotomie. Cette dernière technique de drainage par voie interne ne semble pas avoir été reprise dans la littérature.

### Chirurgie de la cataracte et effusion uvéale chez le nanophthalme

La chirurgie de la cataracte chez le sujet nanophthalme est associée à un fort risque de complications cécitantes. Rajendrababu *et al.* ont montré, dans une étude à partir de 60 yeux, que la réalisation d'une sclérotomie prophylactique concomitante permet de prévenir une effusion uvéale [16], confortant les résultats d'autres études [2].

### Conclusion

Le SEU est un diagnostic rare d'association de DC et de DSR. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination survenant en général dans un contexte de nanophthalmie/microphtalmie postérieure. Le traitement est chirurgical et repose sur des techniques de chirurgie sclérale [3, 6, 10]. La vitrectomie n'est pas une option thérapeutique habituelle.

### BIBLIOGRAPHIE

1. ELAGOZU M, STANESCU-SEGALL D, JACKSON TL. Uveal effusion syndrome. *Surv Ophthalmol*, 2010;55:134-145.
2. MANSOUR A, STEWART MW, SHIELDS CL *et al.* Extensive circumferential partial-thickness sclerectomy in eyes with extreme nanophthalmos and spontaneous uveal effusion. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:1862-1867.
3. OZGONUL C, DEDANIA VS, COHEN SR *et al.* Scleral surgery for uveal effusion. *Retina*, 2017;37:1977-1983.
4. FRANCONI A, ROSALES D, LAVAQUE E *et al.* Type III uveal effusion syndrome: unilateral idiopathic serous detachment. *Ophthalmol Retina*, 2018;2:637-639.
5. MEUNIER I, MATSUNAGA H, DEFOORT-DHELLEMMES S *et al.* Syndrome d'effusion uvéale. In: CAPUTO G, METGE F, ARNDT C *et al.* *Décollements de rétine*. Rapport de la SFO. Elsevier-Masson, 2011:420-425.
6. KONG M, KIM JH, KIM SJ *et al.* Full-thickness sclerotomy for uveal effusion syndrome. *Korean J Ophthalmol*, 2013;27:294-198.
7. SUZUKI Y, NISHINA S, AZUMA N. Scleral window surgery and topical mitomycin C for nanophthalmic uveal effusion complicated by renal failure: case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007;245:755-757.
8. UYAMA M, TAKAHASHI K, KOZAKI J *et al.* Uveal effusion syndrome: clinical features, surgical treatment, histologic examination of the sclera, and pathophysiology. *Ophthalmology*, 2000;107:441-449.
9. BECQUET F. Hémorragie expulsive, effusion uvéale. In: CAPUTO G, METGE F, ARNDT C *et al.* *Décollements de rétine*. Rapport de la SFO. Elsevier-Masson, 2011:256-262.
10. POPOV I, POPOVA V, KRASNİK V. Comparing the results of vitrectomy and sclerectomy in a patient with nanophthalmic uveal effusion syndrome. *Medicina*, 2021;57:120.
11. SABROSA NA, SMITH HB, MACLAREN RE. Scleral punch method with topical mitomycin C for safe revision of failed deep sclerectomy in nanophthalmic uveal effusion syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009;247:999-1001.
12. AKDUMAN L, ADELBERG DA, DEL PRIORE LV. Nanophthalmic uveal effusion managed with scleral windows and topical mitomycin-C. *Ophthalmic Surg Lasers*, 1997;28:325-327.
13. YEPEZ JB, AREVALO JF. Ex-PRESS shunt for choroidal fluid drainage in uveal effusion syndrome type 2: a potentially novel technique. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:470-471.
14. BROCKHURST RJ. Nanophthalmos with uveal effusion. A new clinical entity. *Arch Ophthalmol*, 1975;93:1989-1999.
15. SCHNEIDERMAN TE, JOHNSON MW. A new approach to the surgical management of idiopathic uveal effusion syndrome. *Am J Ophthalmol*, 1997;123:262-263.
16. RAJENDRABABU S, BABU N, SINHA S *et al.* A randomized controlled trial comparing outcomes of cataract surgery in nanophthalmos with and without prophylactic sclerostomy. *Am J Ophthalmol*, 2017;183:125-133.



V. SOLER  
CHU de TOULOUSE.

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

# Épithéliopathie en plaques et choroïdite serpiginieuse

**RÉSUMÉ :** L'épithéliopathie en plaques (EEP) et la choroïdite serpiginieuse (CS) font partie des syndromes des taches blanches du fond d'œil idiopathiques de type placôïde. Ces deux importantes entités oculaires spécifiques présentent quelques similitudes et de nombreux caractères distinctifs cliniques et en imagerie multimodale. Un diagnostic de certitude s'impose compte tenu des implications pour le traitement, la surveillance et le pronostic.

Enfin, l'EEP et la CS doivent être clairement différenciées des autres syndromes des taches blanches du fond d'œil et il ne faut pas méconnaître une tuberculose, une syphilis ou encore un lymphome vitréo-rétinien.

→ N. ABROUG, M. (Molka) KHAIRALLAH, A. MAHMOUD, R. MESSAOUD, M. (Moncef) KHAIRALLAH

Service d'ophtalmologie, CHU Fattouma Bourguiba, MONASTIR, Tunisie;

Service d'ophtalmologie, CHU Tahar Sfar, MAHDIA, Tunisie.

L'épithéliopathie en plaques (EPP) et la choroïdite serpiginieuse (CS) font partie des "syndromes des taches blanches du fond d'œil", terme qui regroupe diverses affections inflammatoires d'origine inconnue, caractérisées par l'apparition de lésions blanc jaunâtre situées au niveau de la rétine externe, de l'épithélium pigmentaire et de la choroïde. L'aspect placôïde des lésions, avec ou sans hyalite minime associée, est une caractéristique commune à l'EEP et à la CS, avec comme *primum movens* probable une atteinte inflammatoire ischémique de la choriocapillaire.

Ces deux entités oculaires spécifiques se distinguent toutefois par leurs particularités cliniques et en imagerie multimodale et par leur profil évolutif respectif,

avec d'importantes implications thérapeutiques (**tableau I**). L'EEP et la CS doivent être clairement différenciées des autres chorioretinopathies placôïdes et il ne faut surtout pas méconnaître une tuberculose, une syphilis ou encore un lymphome vitréo-rétinien (**tableau II**).

## ■ Épithéliopathie en plaques

L'EEP a été décrite pour la première fois par Donald Gass en 1968, qui a proposé la dénomination *acute multifocal posterior placoid pigment epitheliopathy* (AMPPE) [1]. L'accent a été initialement mis sur l'épithélium pigmentaire (EP) comme site primaire potentiel du processus inflammatoire, mais les données récentes de l'imagerie multimodale plaident en faveur d'une choriocapillarite ischémique multifocale, avec atteinte secondaire de l'EP et de la rétine externe [2].

L'EEP est une entité oculaire spécifique qui touche avec prédilection l'adulte jeune en bonne santé entre 20 et 40 ans, sans prédominance de sexe. Même si la

majorité des patients rapportés est d'origine caucasienne, les publications sur l'EEP proviennent de toutes les régions du monde. Bien que l'atteinte soit le plus souvent purement oculaire, une éventuelle association systémique, notamment neurologique, doit être toujours recherchée.

## 1. Étude clinique

### >>> Symptômes

Un syndrome grippal prodromique peut précéder l'atteinte oculaire de quelques jours dans 30-50 % des cas. L'EEP est habituellement bilatérale, avec parfois un décalage de quelques jours à quelques semaines entre les deux yeux. Les signes fonctionnels, qui dépendent surtout de la localisation des lésions inflammatoires par rapport à la fovéa, incluent une baisse brutale et plus ou moins profonde de la vision, des scotomes centraux ou paracentraux, des photopsies et des métamorphopsies [1, 3]. L'acuité visuelle peut varier entre compte les doigts et 10/10. Il n'y a pas de rougeur ou de douleur oculaire associée.

	Épithéliopathie en plaques	Choroïdite serpiginieuse
Âge	Adulte jeune (20-40 ans)	Adulte (30-60 ans)
Sexe	H = F	H > F
Syndrome grippal prodromique	30-50 %	Absent
Atteinte cérébrale associée	Possible	Absente
Latéralité	Bilatérale	Bilatérale asymétrique
Réaction inflammatoire vitréenne	Absente ou minime	Absente ou minime
Fond d'œil	Lésions profondes, placoides, blanc jaunâtre multiples, prédominant au pôle postérieur, ne dépassant pas l'équateur  Séquelles : remaniements pigmentaires cicatriciels	Atteinte initiale péripapillaire, extension progressive en travées ou pseudopodes vers la macula ou la périphérie  Forme maculaire pure (rare)  Séquelles : atrophie chorioretinienne plus sévère que dans l'EEP, fibrose sous-rétinienne  Néovascularisation choroïdienne (13-35 %)
Autofluorescence	Hypoautofluorescence initiale puis hyperautofluorescence puis hypoautofluorescence par atrophie de l'EP	Hyperautofluorescence hétérogène, hypoautofluorescence des lésions atrophiques
Angiographie à la fluorescéine	Hypofluorescence précoce et hyperfluorescence tardive par imprégnation tissulaire des lésions actives  Lésions cicatricielles : effet fenêtre	Rupture focale du liseré hyperfluorescent entourant les plages hypofluorescentes atrophiques (signe de Jean-Antoine Bernard)  Imprégnation tissulaire tardive des lésions actives  Lésions atrophiques : imprégnation sclérale tardive  Néovaisseaux choroïdiens : diffusion
Angiographie en ICG	Lésions hypofluorescentes tout au long de la séquence angiographique	Plages hypofluorescentes étendues (temps précoces et tardifs)
OCT	Hyperréflexivité en bande de la nucléaire externe, interruptions de la zone ellipsoïde, de la zone d'interdigitation et de la limitante externe  Restitution structurelle progressive	Hyperréflexivités de la rétine externe, interruptions de la zone ellipsoïde et d'interdigitation, épaissement choroïdien avec points hyperréflexifs  Stade cicatriciel : atrophie de la rétine externe, de l'EP et de la choriocapillaire  Lésion hyperréflexive sous-rétinienne avec signes exsudatifs (néovaisseaux choroïdiens)
OCT-A	Zones hypodenses de configuration géographique traduisant un déficit de flux au niveau de la choriocapillaire (lésions actives)  Restauration progressive du flux vasculaire  Zones hypodenses résiduelles par atrophie de la choriocapillaire)	Lésions actives : zones hypodenses traduisant un déficit de flux au niveau de la choriocapillaire  Lésions cicatricielles : zones hypodenses par atrophie chorioretinienne  Détection d'un lacis néovasculaire sous-rétinien
Pronostic	Bon	Réservé : atteinte fovéolaire, néovaisseaux choroïdiens
Traitement	Corticothérapie si menace ou atteinte fovéolaire ou si atteinte cérébrale associée (+ immunosuppresseurs/ agents biologiques)	Corticothérapie + immunosuppresseurs/agents biologiques (après exclusion d'une tuberculose)

Tableau 1: Caractéristiques distinctives entre l'épithéliopathie en plaques et la choroïdite serpiginieuse.

Épithéliopathie en plaques
Choroïdite serpiginieuse
<i>Relentless placoid chorioretinitis/ampiginous choroiditis</i>
Maculopathie placoïde persistante
Maculopathie idiopathique aiguë
Choroïdite pseudo-serpiginieuse tuberculeuse
Chorioretinite placoïde postérieure syphilitique
Lymphome vitréo-rétinien
Autres causes: lupus, granulomateuse avec polyangéite, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoïdose, virus, MEWDS atypique, rétinochoroïdopathie de Birdshot

**Tableau II :** Principales chorioretinopathies placoïdes.

### >>> Signes cliniques

L'examen à la lampe fente révèle parfois quelques cellules dans la chambre antérieure et une hyalite minime est

présente dans 50 % des cas [3]. À l'examen du fond d'œil, on observe de multiples lésions blanc jaunâtre, profondes, placoïdes, d'un demi à deux diamètres papillaires, plus ou moins bien délimi-

tées, parfois confluentes, prédominant au pôle postérieur et ne dépassant pas l'équateur (**fig. 1A et B**).

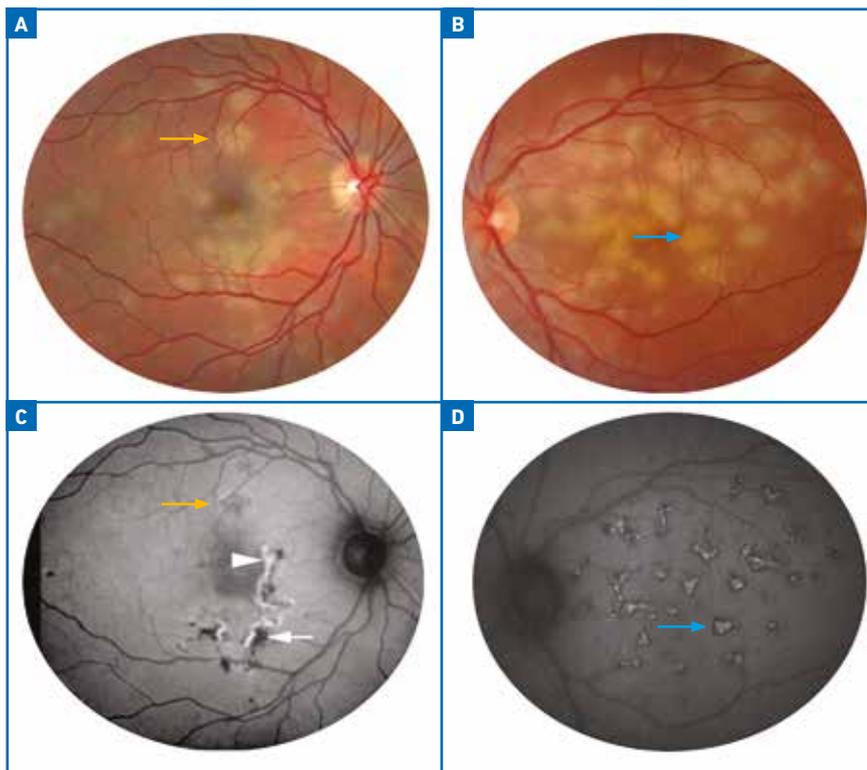
La cicatrisation des lésions actives se fait progressivement, d'abord au centre puis vers la périphérie, laissant place à des remaniements atropho-pigmentaires plus ou moins marqués. Il n'est pas rare de voir coexister de nouvelles lésions actives avec d'autres plus anciennes dès l'examen initial ou au cours de la surveillance [1, 3]. La présence d'une hyperhémie papillaire associée est fréquente, mais le décollement séreux rétinien est généralement absent au cours de l'EEP typique. Des cas de vasculite rétinienne non occlusive ou occlusive ont été rarement décrits au cours de l'EEP.

### >>> Examens complémentaires

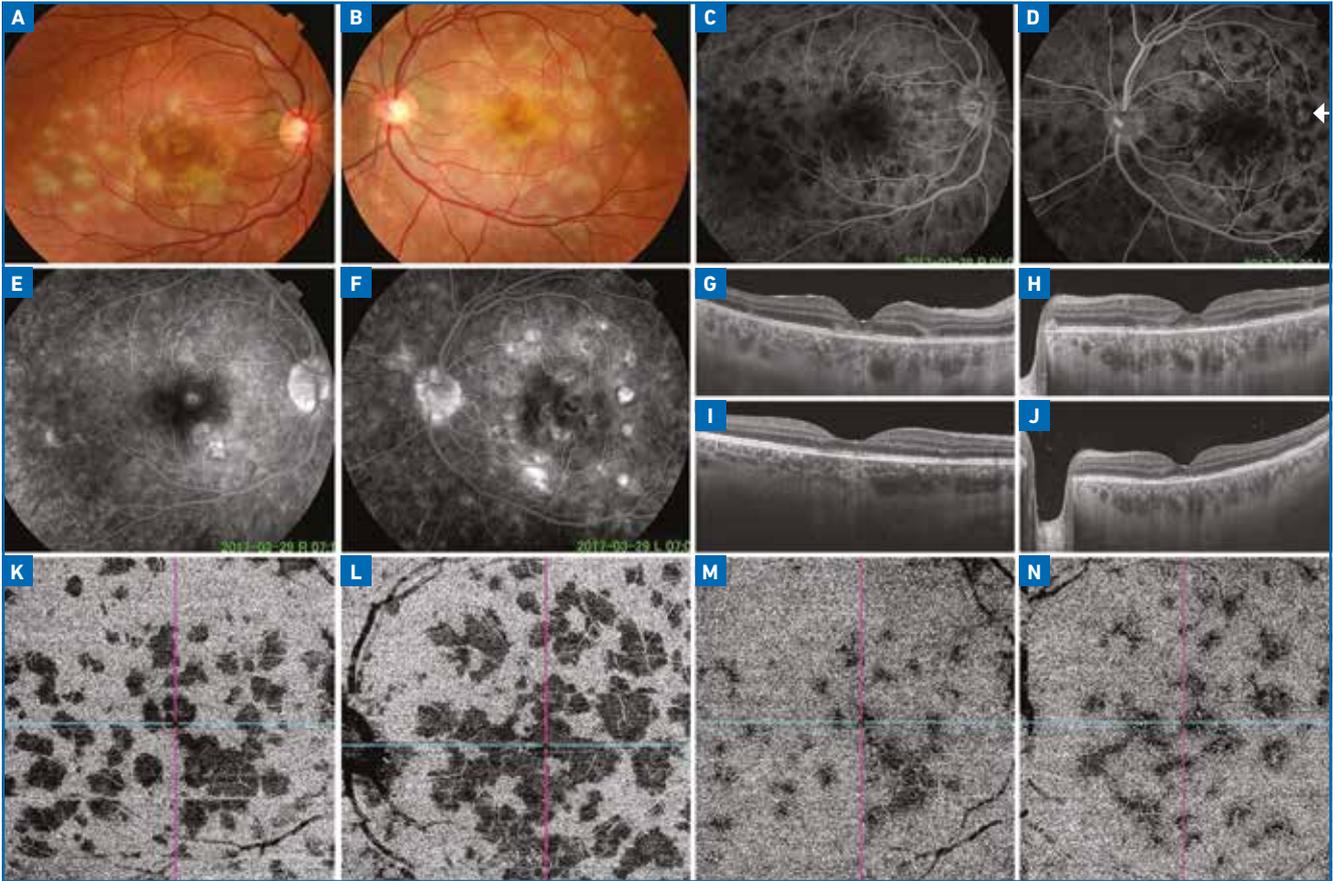
Les photographies couleur du fond d'œil permettent de documenter et de suivre l'évolution des lésions d'EEP observées lors de l'examen clinique.

Les clichés en autofluorescence montrent une hypoautofluorescence des lésions actives fraîches par effet masque dû à l'œdème cellulaire ou du fait d'anomalie de production de la lipofuscine (**fig. 1C**). Il s'ensuit une hyperautofluorescence centrale par relargage de lipofuscine par les photorécepteurs (**fig. 1D**) puis, à la phase cicatricielle, une hypoautofluorescence par atrophie de l'EP associée à une hyperautofluorescence des zones d'hyperpigmentation (**fig. 1C**) [4].

En angiographie à la fluorescéine (AF), les lésions actives sont hypofluorescentes aux temps précoces et deviennent hyperfluorescentes aux temps tardifs par imprégnation tissulaire progressive sans ou parfois avec diffusion (**fig. 2A à F**). L'hypofluorescence précoce des lésions fraîches d'EEP a été initialement interprétée comme un effet masque par des dépôts inflammatoires au niveau de l'EP [1]. Plus vraisemblablement, ces zones hypofluorescentes correspondent à une



**Fig. 1A et B :** Photographies du fond d'œil d'un patient âgé de 24 ans mettant en évidence de multiples lésions blanc jaunâtre, profondes, placoïdes, plus ou moins confluentes, d'âge différent, prédominant au pôle postérieur. **C :** les clichés en autofluorescence montrent une hypoautofluorescence des lésions actives fraîches (**flèche jaune**). Lésions cicatricielles, hypoautofluorescence par atrophie de l'EP (**flèche blanche**) associée à une hyperautofluorescence des zones d'hyperpigmentation (**tête de flèche**). **D :** lésions subaiguës, hyperautofluorescence centrale (**flèche bleue**).



**Fig. 2 :** Patiente âgée de 21 ans consultant pour une baisse brutale de la vision bilatérale, prédominant à droite, précédée par un syndrome pseudo-grippal datant de deux semaines. Acuité visuelle : 3/10 OD, 6/10 OG ; Tyndall cellulaire vitréen minime ODG. **A et B :** photographies du fond d'œil mettant en évidence de multiples lésions blanc jaunâtre, placoides, profondes, au pôle postérieur. **C et D :** temps précoces de l'angiographie à la fluoresceïne montrant la présence de nombreuses lésions hypofluorescentes, plus nombreuses que celles observées à l'examen clinique. De gros vaisseaux choroïdiens sont visibles au sein de certaines lésions hypofluorescentes (**flèche blanche**). **E et F :** aux temps tardifs, on observe une hyperfluorescence plus ou moins intense des lésions par imprégnation tissulaire. **G et H :** coupes OCT B-scan à la présentation mettant en évidence des bandes hyperréfléctives au niveau de la couche nucléaire externe et des interruptions de la limitante externe, de la zone ellipsoïde et de la zone d'interdigitations. **I et J :** 6 semaines plus tard, l'OCT montre une résolution des anomalies structurales avec restitution quasi complète des couches rétinienne externe. **K et L :** OCT angiogrammes (9 x 9 mm) montrant des zones hypodenses de configuration géographique, bien limitées, plus ou moins confluentes, évoquant un déficit de flux au niveau de la choriocapillaire. **M et N :** OCT-A 6 semaines plus tard montrant une nette amélioration de la perfusion choroïdienne, avec quelques zones hypodenses résiduelles par atrophie séquellaire de la choriocapillaire.

hypoperfusion multifocale de la choriocapillaire, avec une opacification en taches de l'EP comme conséquence clinique de cette choriocapillarite [2]. L'angiographie en ICG (AICG) permet de supporter l'hypothèse de l'ischémie choroïdienne en montrant des zones hypofluorescentes, de configuration géographique, visibles dès les temps précoces et persistant tout au long de la séquence angiographique (**fig. 3**).

Les zones hypofluorescentes en AF ou AICG sont souvent plus étendues que les taches visibles au fond d'œil et

de gros vaisseaux choroïdiens perfusés sont parfois visibles dans la zone d'hypofluorescence (**fig. 2D**). Tous ces éléments angiographiques sont autant d'arguments en faveur de l'hypothèse de l'hypoperfusion choroïdienne. Les lésions cicatricielles de l'EEP se traduisent à l'AF par des effets fenêtres par atrophie de l'EP et à l'AICG par des zones hypofluorescentes aux temps précoces, intermédiaires et tardifs.

Les progrès technologiques de l'OCT structurel (OCT-SD, OCT en face, OCT EDI, OCT *Swept-Source*) font de cet

examen un outil essentiel dans le diagnostic, l'évaluation et le suivi de l'EEP. La phase aiguë de l'EEP est caractérisée par la présence de bandes hyperréfléctives au niveau de la couche nucléaire externe et d'interruptions de la limitante externe, de la ligne ellipsoïde et de la zone d'interdigitations (**fig. 2G et H**). D'autres anomalies OCT ont été également décrites : zones hyporéfléctives de la rétine externe, décollement séreux rétinien, décollement de la couche bacillaire, épaissement choroïdien [2, 3]. Au cours du suivi, l'OCT permet de documenter la résolution progressive des



**Fig. 3A :** Photographies du fond d'œil droit d'une patiente présentant une EEP. **B et C :** l'angiographie en ICG montre des zones hypofluorescentes, de configuration géographique, plus étendues que les taches notées à l'examen du fond d'œil, visibles dès les temps précoces et persistant tout au long de la séquence angiographique.

anomalies structurelles et la restitution progressive, plus ou moins complète, des couches rétinienne externes (**fig. 2I et J**).

L'OCT-angiographie est une nouvelle technique d'imagerie qui permet de visualiser de façon non invasive le réseau vasculaire rétinien et choroidien. Elle s'impose actuellement comme un outil indispensable dans le diagnostic et le suivi de l'EEP. L'OCT-A révèle la présence de zones hypodenses de configuration géographique, bien limitées, plus ou moins confluentes, qui traduisent un déficit de flux au niveau de la choriocapillaire et qui coïncident avec les zones hypofluorescentes observées à l'AICG (**fig. 2K et L**) [2, 3, 5]. La perfusion de la choriocapillaire s'améliore progressivement au cours du suivi, mais des zones d'atrophie séquellaire de la choriocapillaire donnent lieu à des zones hypointenses résiduelles (**fig. 2M et N**). En raison de son caractère non invasif, rapide et répétitif, l'OCT-A est amenée à remplacer l'AICG dans le diagnostic et la surveillance de l'EEP et des autres choriocapillaropathies inflammatoires.

Des altérations fonctionnelles correspondant aux lésions du fond d'œil peuvent être mises en évidence à l'examen du champ visuel (scotomes paracentraux ou centraux) et en micropérimétrie (baisse de la sensibilité rétinienne), avec amélioration progressive au cours de l'évolution. L'électrorétinogramme est le plus souvent normal ou subnormal. L'électro-

oculogramme peut être perturbé avec réduction, parfois importante, du rapport d'Arden.

#### >>> Évolution et pronostic

Classiquement, le pronostic de l'EEP est considéré comme spontanément favorable. La majorité des patients récupère une acuité visuelle  $\geq 5/10$ , typiquement en 4-6 semaines, parfois après un délai plus long allant jusqu'à 6 mois. Il faut néanmoins noter que 20-25 % des patients ont une acuité visuelle finale  $\leq 4/10$ , le plus souvent en rapport avec une atteinte fovéolaire. D'autres facteurs de risque de mauvais pronostic visuel ont été identifiés : âge  $> 60$  ans, délai de bilatéralisation  $\geq 6$  mois, atteinte unilatérale, récurrence (très rare), hyperperméabilité veineuse choroïdienne en AICG. La survenue d'une néovascularisation choroïdienne (NVC) est une complication très rare de l'EEP.

#### >>> Diagnostic positif

Une publication récente du SUN Working Group met l'accent sur l'importance de l'aspect placœïde des lésions choroïdiennes avec hypofluorescence précoce et imprégnation tardive en AF pour le diagnostic de l'EEP [6]. De nos jours, une approche par imagerie multimodale incluant, outre l'AF, l'AICG, l'autofluorescence, l'OCT et l'OCT-A est essentielle pour bien identifier l'EEP, la différencier des autres syndromes des taches blanches du FO et mieux appré-

hender les mécanismes physiopathologiques sous-jacents [7].

Par ailleurs, chez tout patient se présentant avec une EEP, un examen neurologique, complété au moindre doute par une angio-IRM cérébrale, est recommandé pour exclure une atteinte neurologique associée, notamment une vasculite cérébrale. Il faut également noter tout éventuel syndrome systémique prodromique ou facteur déclenchant spécifique (infection COVID, vaccination récente, etc.).

#### >>> Diagnostic différentiel

Une analyse minutieuse des données cliniques et de celles de l'imagerie multimodale permet de différencier l'EEP de la CS et des autres syndromes des taches blanches inflammatoires placœïdes du fond d'œil (**tableaux I et II**). Il existe une forme particulière de chorioretinite placœïde d'évolution chronique, récurrente et rampante appelée *relentless placoid chorioretinitis* ou parfois *ampiginous choroiditis*. Il pourrait s'agir d'une entité propre ou d'une forme frontière entre l'EEP et la CS [7, 8]. D'autre part, l'association de deux entités cliniques de choriocapillaropathies inflammatoires différentes chez le même patient ou une présentation clinique intermédiaire inclassable ont été rapportées [7].

## 2. Traitement

Il n'y a pas de consensus sur l'intérêt du traitement dans l'EEP, dont l'évolution

naturelle est généralement considérée comme favorable [3]. Même si l'abstention peut se justifier dans les formes modérées avec épargne centrale, une corticothérapie systémique est probablement bénéfique en cas d'atteinte ou de menace fovéolaire. Le recours aux immunosuppresseurs/agents biologiques est surtout indiqué en cas d'atteinte neurologique sévère associée.

## ■ Choroidite serpiginieuse

La CS est une forme particulière de chorioretinopathie placoïde, qui se différencie de l'EEP et des autres syndromes des taches blanches du FO par ses caractéristiques cliniques et son caractère progressif et récurrent, aboutissant à une destruction chorioretinienne irréversible en l'absence de traitement approprié et rapide. Elle touche souvent des patients d'âge plus avancé que l'EEP (30-60 ans) avec une prédominance masculine, généralement en l'absence d'atteinte systémique associée (**tableau I**). Son pronostic est réservé.

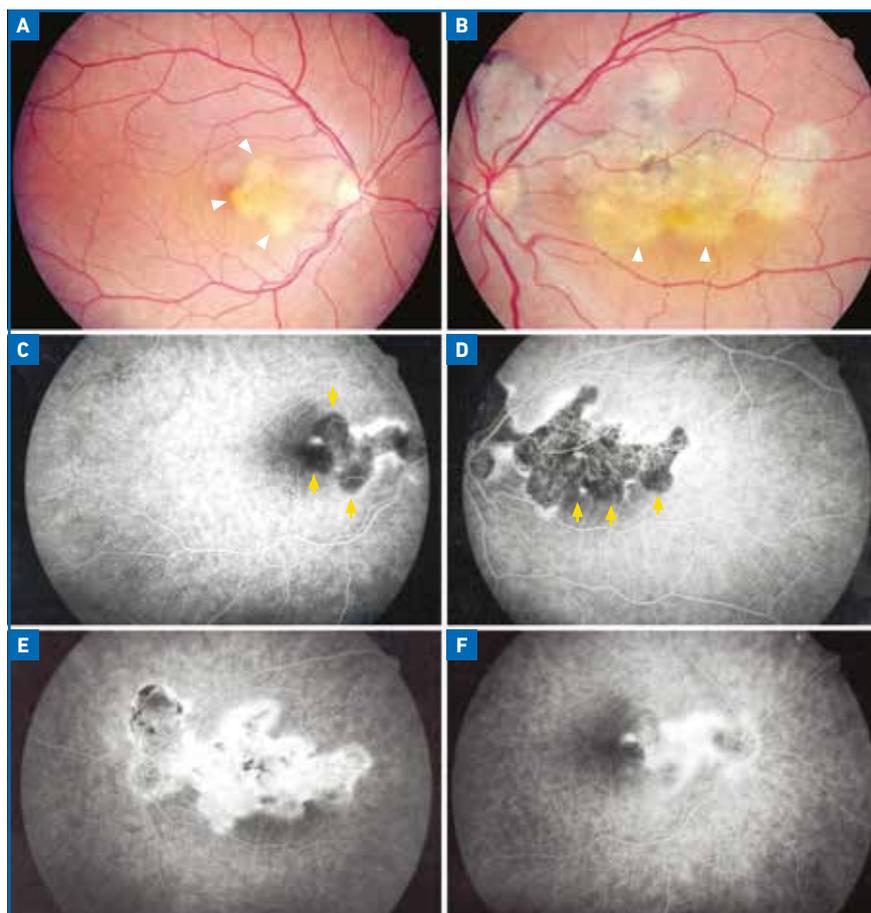
### 1. Étude clinique

#### >>> Symptômes

Il n'y a pas de syndrome prodromal grippal. L'atteinte, dont l'installation est progressive, est initialement unilatérale puis se bilatéralise. Les symptômes surviennent lorsqu'il y a une atteinte maculaire avec flou visuel, baisse d'acuité visuelle, scotome ou métamorphopsies, sans douleur ni rougeur [3].

#### >>> Signes cliniques

L'atteinte est souvent bilatérale asymétrique. La chambre antérieure est généralement calme, mais un Tyndall vitréen cellulaire minime ou modéré est observé dans 30-50 % des cas. À l'examen du fond d'œil, on note la présence de lésions profondes, placoïdes, similaires à celles de l'EEP, mais qui se distinguent par leur topographie péripapillaire initiale. Lors de poussées inflammatoires



**Fig. 4 :** Patiente âgée de 42 ans ayant une baisse ancienne de l'acuité visuelle de l'œil gauche, se présentant avec une baisse récente de la vision de l'œil droit. Acuité visuelle: 6/10 OD, 1/10 OG. Absence de cellules dans le vitré. **A et B :** photographies du fond d'œil montrant un aspect serpiginoux caractéristique associant des lésions cicatricielles et des lésions jaunâtres fraîches adjacentes (**têtes de flèches**), s'étendant de la papille vers la macula. Les lésions sont plus étendues et la macula plus sévèrement atteinte à l'œil gauche. **C et D :** le temps précoce de l'angiographie à la fluorescéine permet une délimitation précise des nouvelles lésions actives contiguës aux cicatrices anciennes, en montrant des ruptures focales du liseré hyperfluorescent (**flèches jaunes**) qui entoure normalement les lésions cicatricielles (signe de récurrence de Jean-Antoine Bernard). L'hypo fluorescence des lésions actives est probablement due à une ischémie choroïdienne, alors que celle des lésions cicatricielles est due à une atrophie de la choriocapillaire, laissant voir les gros vaisseaux choroïdiens. **E et F :** le temps tardif de l'angiographie à la fluorescéine montre une imprégnation des lésions actives à partir de leurs bords et une hyperfluorescence par imprégnation sclérale au niveau des cicatrices.

itératives, de nouvelles lésions actives apparaissent au contact des cicatrices précédentes avec une extension en travées ou pseudopodes plus moins sinueux de la papille vers la macula ou la périphérie rétinienne (**fig. 4A et B**) [9]. Il est possible, bien que rare, que la CS commence initialement au niveau de la macula (forme maculaire). Les lésions actives de CS évoluent progressivement en quelques semaines vers des cicatrices atrophiques qui affectent la rétine externe, l'EP et la choriocapillaire.

#### >>> Examens complémentaires

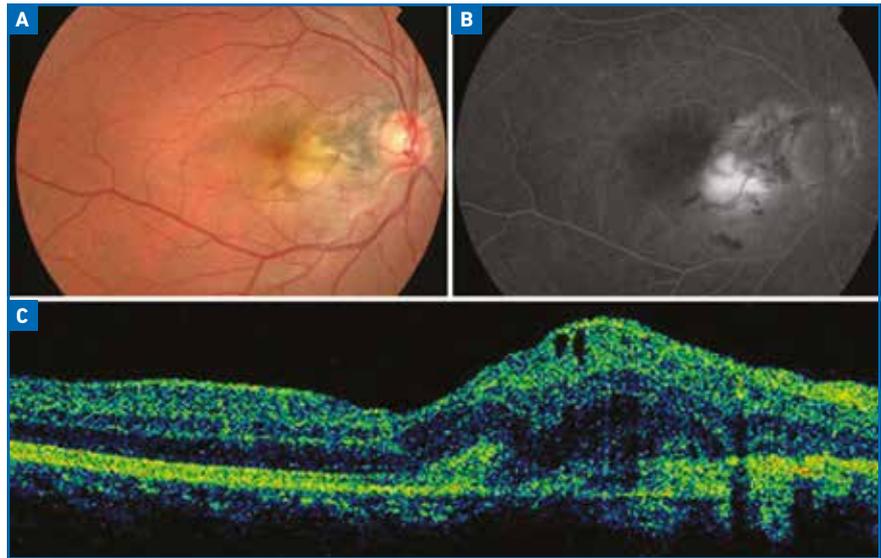
Les photographies couleur du fond d'œil permettent de documenter l'évolution clinique de la CS. L'autofluorescence montre une hyperautofluorescence plus ou moins irrégulière des lésions actives et une hypoautofluorescence marquée des lésions cicatricielles [9].

L'AF demeure un examen essentiel dans l'évaluation de la CS. Les lésions actives se traduisent par une hypo fluorescence

précoce (**fig. 4C et D**) et une hyperfluorescence tardive par imprégnation tissulaire progressive (**fig. 4E et F**). Quant aux lésions cicatricielles, elles donnent lieu à des zones d'hypofluorescence précoce (atrophie de la choriocapillaire avec visibilité des gros vaisseaux choroïdiens) entourées par un liseré hyperfluorescent continu (effet fenêtre par atrophie de l'EP avec préservation de la choriocapillaire; **fig. 4C et D**). La rupture de ce liseré hyperfluorescent caractérise la reprise évolutive de la CS, avec apparition d'une nouvelle lésion active en bordure d'une zone cicatricielle (signe de Jean-Antoine Bernard; **fig. 4C et D**). Aux temps tardifs de l'AF, les lésions cicatricielles montrent une hyperfluorescence par imprégnation sclérale (**fig. 4F**).

En AICG, les lésions actives de CS se traduisent par une hypofluorescence géographique précoce, persistant tout au long de la séquence angiographique et évoquant une hypoperfusion au niveau de la choriocapillaire. Des zones d'hyperfluorescence périlésionnelle peuvent se rencontrer, pouvant correspondre à une inflammation choroïdienne infraclinique. Les lésions cicatricielles de CS se traduisent également par une hypofluorescence tout au long de la séquence angiographique, mais qui est due à une atrophie chorioretinienne séquellaire.

L'OCT structurel est un examen essentiel dans l'évaluation de la CS et de ses complications. Les lésions actives se traduisent par des zones hyperréfléctives au niveau de la rétine externe, avec une atteinte étendue au niveau de la zone ellipsoïde et une conservation de la rétine interne. La choroïde apparaît épaissie avec présence de points hyperréfléctifs intrachoroïdiens. Les lésions cicatricielles se traduisent par une atrophie de la couche des photorécepteurs, de l'EP et de la choriocapillaire, avec ou sans lésions fibrotiques hyperréfléctives sous-rétiniennes. La présence d'hémorragies rétiniennes et/ou de liquide sous-ou intrarétinien doit faire suspecter la présence de NVC (**fig. 5**).



**Fig. 5 :** Patient âgé de 32 ans se présentant pour une baisse rapide de l'acuité visuelle de l'œil droit. **A :** photographie du fond d'œil droit montrant une lésion atropho-pigmentaire d'aspect serpigneux caractéristique s'étendant de la papille vers la macula, bordée par une hémorragie rétinienne inféro-maculaire. **B :** temps tardif de l'angiographie à la fluorescéine montrant une diffusion du colorant au niveau de la lésion inféro-maculaire avec effet masque lié aux hémorragies. **C :** coupe OCT B-scan maculaire mettant en évidence une lésion hyperréfléctive sous-rétinienne avec épaississement intrarétinien confirmant le diagnostic de néovascularisation choroïdienne.

À la phase active de la CS, l'OCT-A montre la présence de zones d'hyposignal au niveau de la choriocapillaire, avec possibilité d'une reperméabilisation partielle aux marges après traitement. Les lésions cicatricielles se traduisent par une disparition complète de la choriocapillaire associée à une atrophie de l'EP et de la rétine externe. Les données en OCT-A sont superposables à celles fournies par l'IACG, rendant l'OCT-A apte à remplacer l'AICG dans la CS. L'OCT-A est également utile pour détecter une NVC et suivre la réponse au traitement.

Les atteintes du champ visuel à type de scotomes centraux et paracentraux dépendent de l'étendue des lésions chorioretiniennes. La micropérimétrie peut mettre en évidence une baisse de la sensibilité rétinienne dans des zones rétinienne apparemment saines, suggérant une altération fonctionnelle plus étendue [10].

L'électrorétinogramme et l'électro-oculogramme sont le plus souvent normaux, sauf au stade tardif avec atteinte étendue de l'EP.

### >>> Évolution et pronostic

La CS est une affection récidivante et agressive dont le pronostic est réservé. La progression de proche en proche des lésions chorioretiniennes aboutit à la formation de larges cicatrices atrophiques, avec des scotomes centraux ou cæco-centraux correspondants de plus en plus étendus et denses. La vision centrale sera altérée en cas d'atteinte fovéolaire. La NVC est une complication fréquente de la CS qui peut affecter jusqu'à 35 % des patients. Elle peut parfois être révélatrice de la maladie. La présence d'hémorragies rétiniennes suggère fortement la présence de NVC et l'imagerie multimodale, avec notamment l'OCT et l'OCT-A, est essentielle pour détecter la membrane néovasculaire et la distinguer d'une récurrence inflammatoire (**fig. 5**).

D'autres complications plus rares ont été rapportées à type de fibrose sous-rétinienne, d'occlusions vasculaires, d'œdème maculaire et de décollement séreux rétinien [9].

## POINTS FORTS

- L'épithéliopathie en plaques (EEP) et la choroïdite serpiginieuse (CS) appartiennent au groupe des syndromes des taches blanches du fond d'œil idiopathiques et leur *primum movens* est probablement une atteinte inflammatoire ischémique de la choriocapillaire.
- Ces deux entités oculaires spécifiques ont en commun la présence de lésions choriorétiniennes placoides, profondes, associées ou non à une réaction inflammatoire vitréenne minime.
- Dans l'EEP, les lésions actives prédominent au niveau du pôle postérieur et se traduisent par une hypofluorescence précoce et une imprégnation tardive en angiographie à la fluorescéine. Les principales autres données de l'imagerie sont l'hypofluorescence des plaques tout au long de la séquence en angiographie en ICG, l'hyperréflexivité de la nucléaire externe avec interruption de la zone ellipsoïde en OCT et les zones géographiques d'hyposignal au niveau de la choriocapillaire en OCT-A. L'évolution est généralement favorable, sans récurrences ni complications. Le traitement par corticoïdes est justifié en cas d'atteinte ou de menace centrale et en cas d'atteinte cérébrale associée.
- Dans la CS, les lésions choriorétiniennes, plus destructrices que celles de l'EEP, débutent généralement au niveau de la papille puis s'étendent par poussées successives vers la macula et la périphérie. L'angiographie à la fluorescéine permet d'identifier avec précision les lésions actives sur les bords de cicatrices anciennes (signe de Jean-Antoine Bernard). Le pronostic de la CS est réservé, ce qui justifie le recours aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs ou agents biologiques pour contrôler l'atteinte rétinienne à la phase aiguë et limiter le risque de récurrences. Une tuberculose doit être systématiquement exclue. En cas de néovaisseaux choroïdiens, des injections intravitréennes d'anti-VEGF seront pratiquées.
- L'EEP et la CS doivent être clairement différenciées des autres choriorétinites placoides idiopathiques et il ne faut pas méconnaître une tuberculose, une syphilis ou encore un lymphome vitréo-rétinien.

Au final, la majorité des patients atteints de CS auront une perte de la vision centrale dans au moins un œil et jusqu'à 25 % des yeux auront une AV < 1/10 [11].

### >>> Diagnostic positif

Selon le SUN Working Group [12], les principaux critères pour le diagnostic de la CS sont les suivants :

– choroïdite avec une forme amiboïde ou serpentine ;

– aspect caractéristique en AF ou en autofluorescence ;

– réaction inflammatoire de la chambre antérieure et du vitré absent ou minime ;

– exclusion de l'étiologie tuberculeuse.

En pratique, une approche par imagerie multimodale, incluant en outre l'OCT et l'OCT-A, est essentielle pour le diagnostic et le suivi de la CS et pour la détection d'une éventuelle NVC associée.

### >>> Diagnostic différentiel

Il est essentiel de différencier la CS de l'EEP et des autres choriorétinites placoides, compte tenu des implications thérapeutiques et pronostiques (**tableaux I et II**). L'exclusion d'une tuberculose est impérative chez tout patient avec CS, mais il ne faut surtout pas méconnaître la choroïdite pseudo-serpiginieuse (*serpiginous-like chorioiditis*), qui est beaucoup plus étroitement liée à la tuberculose que la CS.

### 2. Traitement

Contrairement à l'EEP, la CS nécessite un traitement agressif et prolongé pour tenter de contrôler l'inflammation choriorétinienne aiguë, prévenir l'atteinte fovéolaire, limiter les récurrences et combattre les complications. La corticothérapie par voie orale ou parfois intraveineuse constitue la pierre angulaire du traitement de la CS active. La corticothérapie périoculaire ou intravitréenne peut être utile dans certains cas. L'association d'un traitement d'épargne cortisonique de longue durée est nécessaire pour son effet anti-inflammatoire à long terme. Il peut s'agir d'agents antimétabolites (méthotrexate, mycophénolate mofétil, azathioprine), de cyclosporine A ou d'agents anti-TNF alpha (adalimumab ou infliximab). Un traitement antituberculeux sera prescrit en cas de bilan de tuberculose positif.

En cas de NVC, des injections intravitréennes d'anti-VEGF seront indiquées, avec 1 à 5 injections nécessaires pour stopper l'exsudation [13].

### BIBLIOGRAPHIE

1. GASS JD. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Arch Ophthalmol*, 1968;80:177-185.
2. MARCHESI A, AGARWAL AK, ERBA S *et al.* Placoid lesions of the retina: progress in multimodal imaging and clinical per-



# Métastases choroïdiennes : que faire à leur découverte ?

**RÉSUMÉ :** En dépit de l'augmentation de l'incidence et de la prévalence des cancers depuis ces dernières décennies, les métastases choroïdiennes restent des tumeurs rares dans la pratique clinique de l'ophtalmologiste. L'imagerie multimodale a une place prépondérante dans leur diagnostic et la biopsie choroïdienne reste un geste de dernier recours.

Deux situations distinctes sont possibles : soit le patient est connu pour une maladie cancéreuse en cours de surveillance ou de traitement, soit ce n'est pas le cas. Dans la première situation, on s'attachera à éliminer une néoplasie choroïdienne primitive tandis que, dans la deuxième, il faudra rechercher une tumeur primitive non oculaire par un bilan d'extension global.

Concernant le traitement, celui-ci reste l'apanage de centres experts qui doivent statuer sur la meilleure option thérapeutique à proposer à ces patients fragiles en réunion de concertation pluridisciplinaire, qu'il s'agisse de thérapies innovantes (thérapies ciblées, immunothérapie) ou de traitements plus conventionnels comme la radiothérapie.

→ S. NAHON-ESTÈVE  
CHU de NICE.

**M**algré l'augmentation de l'incidence et de la prévalence des cancers depuis les deux dernières décennies, les métastases uvéales restent des tumeurs rares dans la pratique clinique de l'ophtalmologiste. Il est probable qu'elles ne soient jamais détectées cliniquement, pour la plupart d'entre elles, en raison d'infiltrats tumoraux trop petits et asymptomatiques et/ou d'un développement dans les phases ultimes de la maladie tumorale. On pourrait pourtant s'attendre à une augmentation substantielle du nombre de cas, eu égard aux progrès thérapeutiques récents qui prolongent la survie de ces patients, marqués par l'arrivée des thérapies ciblées et dernièrement des immunothérapies.

Pour autant, la connaissance de ces métastases de l'uvée a considérablement progressé, tant en termes de diagnostic, avec l'avènement des nouvelles techniques de biologie moléculaire et d'ima-

gerie multimodale, qu'en termes de traitement, complexifié par l'apparition de ces thérapies innovantes. Toutefois, nous verrons que les principes de la prise en charge de telles tumeurs en ophtalmologie restent globalement inchangés. Ces patients nécessitent dans tous les cas une approche multidisciplinaire et centrée sur la conservation de leur vision et, de ce fait, sur leur qualité de vie.

## Quelques rappels épidémiologiques

Parmi l'ensemble des tumeurs intra-oculaires, les métastases uvéales sont décrites comme étant les plus fréquentes [1]. Néanmoins, cette description est peu corrélée à la pratique clinique en onco-ophtalmologie, comme en témoigne le nombre limité de publications scientifiques sur le sujet en comparaison avec le mélanome uvéal.

Une grande partie des données concernant la prévalence des métastases oculaires est basée sur des données d'au-

topsie où le taux de détection microscopique est rapporté [2]. Ces études anciennes ne prennent pas en compte la survie croissante des patients atteints de métastases et l'incidence des métastases uvéales est probablement encore plus élevée que celle rapportée en raison d'un sous-diagnostic chez les patients présentant un état de santé général médiocre. Ainsi, la plupart des patients atteints de métastases uvéales ne sont jamais vus par un ophtalmologiste. Il a d'ailleurs déjà été montré l'inutilité du dépistage de métastases choroïdiennes chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique [3].

Les métastases uvéales concernent la choroïde dans la grande majorité des cas (90 %) [4]. Les tumeurs primitives les plus fréquemment associées aux métastases choroïdiennes sont les cancers du sein dans environ 40 % des cas, suivis des cancers pulmonaires dans environ 30 % des cas [2, 4]. Si l'on se réfère à la prévalence par sexe, le cancer du sein est à l'origine de 58 à 79 % des métastases choroïdiennes chez la femme et le cancer

du poumon de 40 à 55 % des métastases choroïdiennes chez l'homme [2, 4, 5]. Plus rarement, les métastases choroïdiennes proviennent des cancers du rein, du tractus gastro-intestinal, des mélanomes cutanés et d'autres tumeurs plus rares [4]. Près de 16 % des métastases sont découvertes sans pouvoir identifier la tumeur primitive [4].

### Une métastase choroïdienne, c'est quoi ?

Typiquement, une métastase choroïdienne se présente comme une masse sous-rétinienne avec une configuration de surface le plus souvent en plateau (68 %) ou en dôme (32 %), mais rarement en champignon [6]. Elle siège préférentiellement au pôle postérieur, elle est d'une épaisseur moyenne de 3,2 mm et de couleur jaune pâle (**fig. 1**) dans 86 % des cas [4]. Elle est associée à un décol-



**Fig. 1 :** Métastase choroïdienne peripapillaire unique accompagnée d'un décollement séreux exsudatif.



**Fig. 2 :** Métastases choroïdiennes multiples.

lement sous-rétinien ou à des remaniements pigmentés qui peuvent lui donner un aspect en peau de léopard [6]. Selon la tumeur primitive, sa couleur pourra être plus orangée (8 %) voire marron (4 %), notamment en cas de métastase de mélanome cutané [4]. Sa croissance est souvent rapide, ce qui peut aider à la différencier d'un mélanome choroïdien primitif, même si son caractère multiple et bilatéral laisse peu de doute quant à son origine extra-oculaire.

Lorsqu'elles sont multiples et bilatérales, les métastases choroïdiennes sont le plus souvent liées à un cancer du sein (**fig. 2**). Dans ce type de cancer, les lésions sont multifocales dans 48 % des cas et sont asymptomatiques pour 5 à 11 % des patients, en fonction du nombre de sites de la maladie métastatique [7]. Une métastase unilatérale et unique se voit plus fréquemment avec le cancer du poumon [6, 8]. Pour ce type de tumeur, la métastase est inaugurale dans 44 % des cas et unilatérale dans 82 %. Elle est plus souvent accompagnée de douleurs oculaires (14 %) et s'associe plus fréquemment (85 % des cas) à un décollement exsudatif [9].

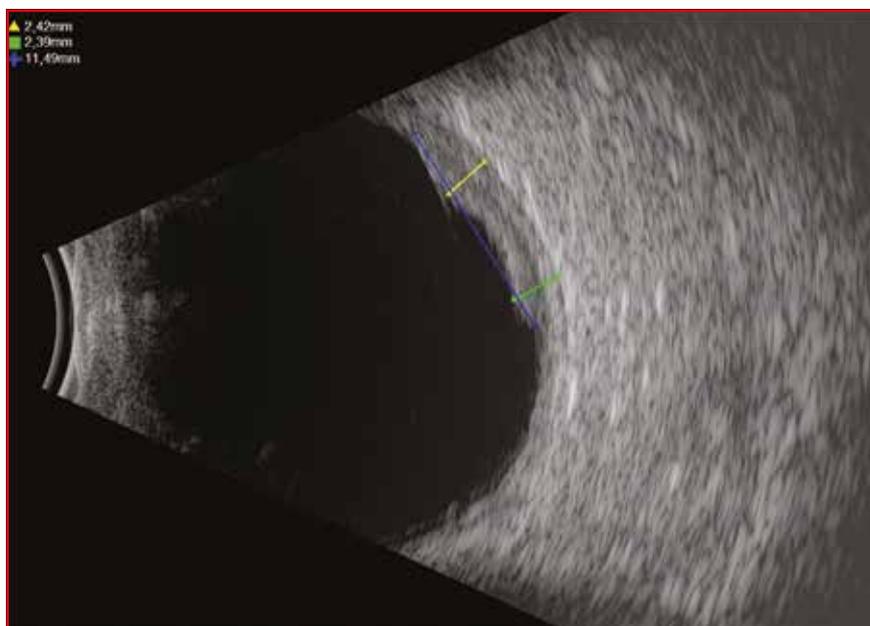
## Examens complémentaires en ophtalmologie

### 1. Échographie

L'échographie permet d'étudier la forme de la lésion et le décollement exsudatif associé. L'association du mode A et du mode B autorise une analyse de l'échostructure interne de la tumeur : sa réflectivité, son homogénéité ou non et l'atténuation des US. L'utilisation des appareils d'écho-Doppler permet également d'apprécier la vascularisation intratumorale.

En pratique, on constate que :

- la tumeur est en général plane, peu saillante, polylobée (**fig. 3**) ou en dôme, avec un ratio épaisseur/largeur bien inférieur à celui constaté dans les mélanomes [10]. Dans de rares cas, elle peut prendre un aspect en bouton de col suite à la rupture de la membrane de Bruch [5, 6] ;
- elle est souvent accompagnée d'un décollement exsudatif périlésionnel ou inférieur à distance, avec des caractéristiques similaires à celui observé dans les mélanomes primitifs ;
- sa structure interne est hétérogène, avec une réflectivité moyenne à haute en



**Fig. 3 :** Échographie en mode B d'une métastase plane bilobée.

## POINTS FORTS

- Les cancers du sein et du poumon sont les premières causes de métastases choroïdiennes chez la femme et chez l'homme respectivement.
- Un tiers des patients présentent une ou des métastases choroïdiennes sans antécédent de cancer connu.
- Il s'agit le plus souvent de masses choroïdiennes achromes localisées au pôle postérieur et associées à un décollement de rétine exsudatif, uni- ou multifocales, qui peuvent toucher les deux yeux.
- L'imagerie multimodale (photographie, OCT, angiographie et échographie) est indispensable au diagnostic.
- L'objectif principal du traitement est d'améliorer la qualité de vie des patients, en préservant si possible leur acuité visuelle afin de maintenir leur autonomie.

mode A. Il n'y a pas d'atténuation comme pour les hémangiomes choroïdiens.

La surveillance échographique d'une suspicion de tumeur métastatique permet également de constater l'habituelle augmentation rapide de la taille lésionnelle. Toutefois, en raison d'une extension souvent initialement plane des bords de la métastase, le suivi photographique est plus fiable que l'échographie.

### 2. Angiographie (fluorescéine et indocyanine)

En angiographie à la fluorescéine, la métastase est le plus souvent hypofluorescente aux temps artériel et veineux précoces puis, progressivement, elle devient hyperfluorescente aux temps tardifs. On peut parfois voir apparaître, à partir du temps veineux et subsistant aux temps tardifs (*fig. 4*), de multiples petits points hyperfluorescents mais de plus petite taille qu'en cas de mélanome choroïdien et plutôt disposés en périphérie. Il n'y a généralement pas d'image de double circulation. Une hyperfluorescence modérée et persistante peut accompagner le décollement

exsudatif adjacent à la métastase et venir masquer ses contours.

L'angiographie au vert d'indocyanine montre une image d'hypofluorescence choroïdienne, généralement sans vascularisation intralésionnelle, s'associant à des patchs hyperfluorescents de surface [11].

### 3. Photographies

La prise de clichés couleur du fond d'œil permet de documenter la taille des

lésions et leur nombre. Elle permet, en cas de doute, de juger, plus rapidement qu'avec l'échographie, de la croissance tumorale qui est beaucoup plus rapide dans le cas des métastases que dans les mélanomes primitifs. Cela donnera un argument diagnostique de poids lorsque la lésion est trop fine pour être biopsiée. En revanche, selon les appareils, la couleur restituée ne sera pas la même que celle observée au FO [11].

### 4. OCT

L'utilisation de l'OCT permet d'apprécier plus précisément que l'échographie l'épaisseur des petites lésions, leurs caractéristiques et les modifications de la surface rétinienne associée [12, 13]. On note habituellement un ombrage (*shadowing*) lié à l'atténuation du signal, moins marqué en OCT *Swept-Source*. Il peut exister un amincissement hyperréfléctif ou une disparition de la choriocapillaire normale en arrière de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), voire une destruction du complexe EPR-choriocapillaire. Dans certains cas, on peut visualiser des photorécepteurs irréguliers, allongés ou *shaggy* (75 %) et des décollements séreux rétinien avec des points hyperréfléctifs (*fig. 5*). La surface antérieure de la lésion peut avoir un aspect bosselé (64 %), appelé *lumpy bumpy* par les auteurs anglosaxons [12]. Concernant l'OCT-A, son intérêt est limité tant la segmentation



Fig. 4 : Angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine d'une métastase choroïdienne.

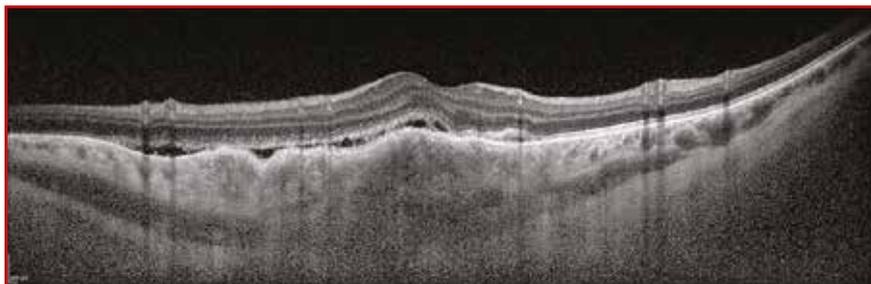


Fig. 5: OCT d'une métastase choroïdienne maculaire avec aspect typique de *shaggy photoreceptors* et *lumpy bumpy*.

des couches rétinienne est rendue difficile par la déformation liée à la tumeur choroïdienne.

### ■ Place de la biopsie

La biopsie va être utile dans les cas de lésion isolée chez un patient, pour lesquels le diagnostic de métastase est évoqué par la clinique mais où un bilan

d'extension complet n'a pas retrouvé de cancer primitif. Certains centres l'utilisent en premier recours afin de ne pas retarder la mise en traitement de ces tumeurs, mais cette attitude est à mettre en balance avec la morbidité d'une telle prise en charge chez des patients au terrain souvent fragile et le risque de prélèvement non contributif. Elle permet de confirmer le diagnostic de métastase [1], d'identifier le primitif [2], et d'identifier

des cibles thérapeutiques grâce à l'immunohistochimie et aux analyses de biologie moléculaire (HER2 pour les cancers du sein, EGFR pour les cancers du poumon). Les techniques utilisées pourront être, en fonction de la localisation, des habitudes et des objectifs : une ponction transvitreuse ou transsclérale à l'aiguille fine, une biopsie transvitreuse au vitréotome ou encore une biopsie transsclérale [5, 14, 15].

### ■ Que faire à leur découverte ? (fig. 6)

#### 1. Situation "facile" : antécédent de cancer connu chez le patient et/ou caractère multifocal

Ce cas de figure est le plus simple à gérer en ophtalmologie. Que le cancer ne soit pas connu, qu'il soit en surveillance

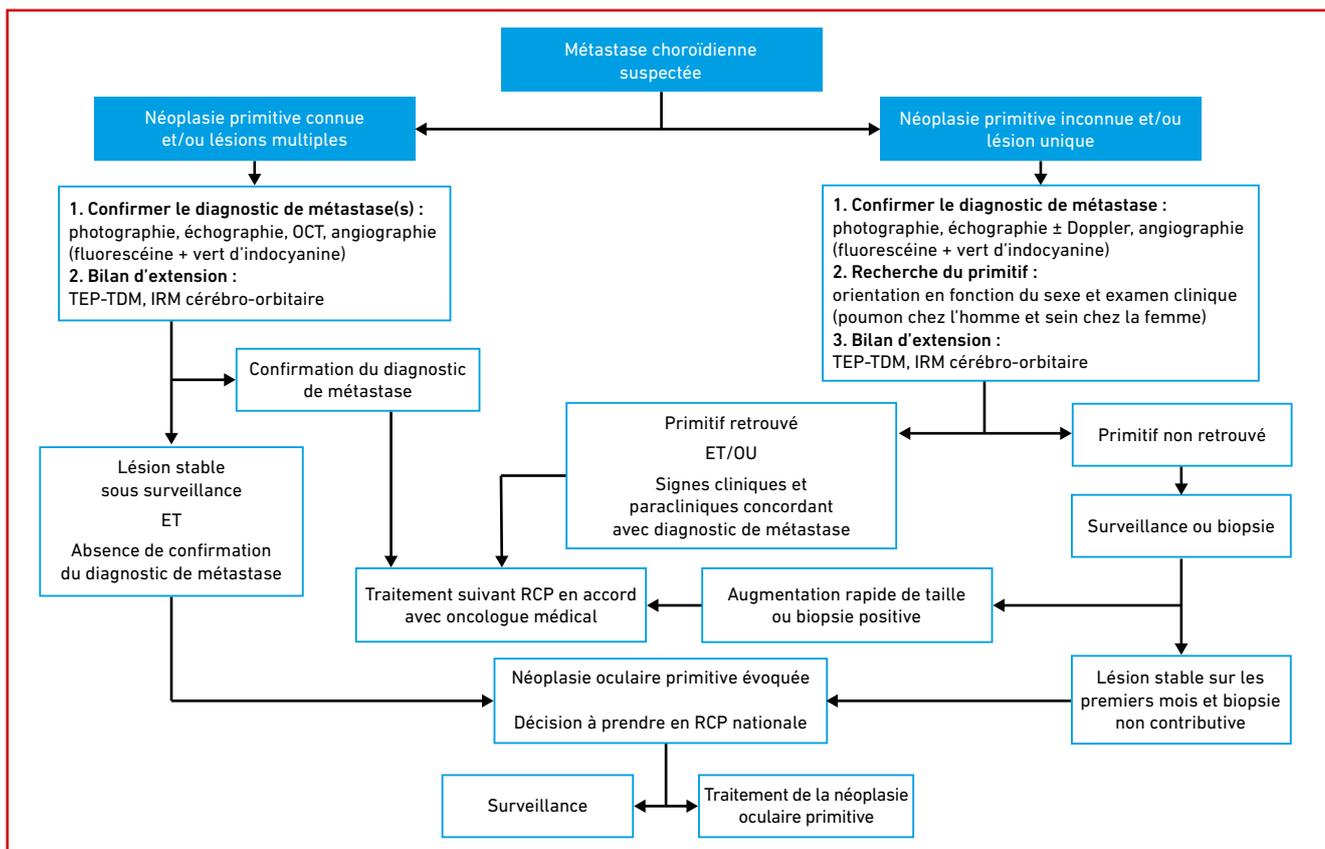


Fig. 6: Arbre diagnostique devant une suspicion de métastase choroïdienne.

sans métastase connue ou déjà en cours de traitement, la présence de plusieurs lésions sur l'un ou les deux yeux signe en général une évolution métastatique à la sphère oculaire. On s'attachera alors à déterminer le retentissement visuel de ces lésions et orienter le patient rapidement vers son oncologue, qui réalisera un nouveau bilan d'extension et discutera du traitement à proposer ou à adapter au patient. Une fois ce traitement entamé, un suivi rapproché par l'ophtalmologue (photographique et échographique) permettra de déterminer le contrôle de la maladie.

## 2. Situation "difficile": antécédent de cancer inconnu chez le patient et/ou lésion unique achrome

Il s'agit de la situation qui va réclamer le plus de rigueur de la part de l'ophtalmologiste. En cas de lésion unique, il faudra s'attacher à déterminer s'il s'agit ou non d'une métastase. En effet, il faut garder à l'esprit que les patients souffrant déjà d'un cancer dans une autre localisation peuvent développer une seconde néoplasie primitive au niveau de la choroïde. Les examens complémentaires ophtalmologiques prennent alors toute leur importance. Le bilan général doit également être complet: bilan sérologique avec recherche de marqueurs spécifiques, mammographie, tomodensitométrie et/ou IRM, TEP-TDM corps entier.

Malgré cela, dans près de 10 % des cas, la tumeur primitive ne sera pas identifiée [5, 6]. Dans ces cas-là, deux options devront être envisagées:

– soit la réalisation d'une biopsie, lorsque l'épaisseur le permet;

– soit la mise sous surveillance rapprochée de la lésion. En montrant une croissance rapide sur quelques semaines, la différence d'un mélanome achrome, la surveillance confirmera le diagnostic de métastase choroïdienne. Cela ne donnera pas d'indication sur l'origine de la métastase mais permettra, par la confirmation diagnostique qu'elle apporte, la mise en place des méthodes thérapeu-

tiques les plus adaptées à la situation afin de préserver la meilleure fonction visuelle possible.

## ■ Principes du traitement

Les nouveaux traitements innovants tels que les thérapies ciblées et les immunothérapies modifient peu à peu les stratégies thérapeutiques des cancers métastatiques, mais l'approche en ophtalmologie reste identique. La prise en charge des métastases choroïdiennes est dictée par l'état général du patient, son espérance de vie, l'état de son œil controlatéral et le régime thérapeutique appliqué ou envisagé.

En cas de conservation d'un bon état général du patient, on propose généralement la combinaison d'un traitement local (radiothérapie externe essentiellement) et systémique, ou une surveillance locale rapprochée en cas de traitement systémique isolé, en accord avec l'oncologue médical du patient. Au contraire, si l'état général du patient est altéré, on doit s'attacher à conserver au mieux la qualité de vie du patient en préservant la vision et en limitant l'apparition de douleurs.

## BIBLIOGRAPHIE

- ELIASSI-RAD B, ALBERT DM, GREEN WR. Frequency of ocular metastases in patients dying of cancer in eye bank populations. *Br J Ophthalmol*, 1996; 80:125-128.
- FERRY AP, FONT RL. Carcinoma Metastatic to the eye and orbit: I. A clinicopathologic study of 227 cases. *Arch Ophthalmol*, 1974;92:276-286.
- BARAK A, NEUDORFER M, HEILWEIL G *et al*. Decreased prevalence of asymptomatic choroidal metastasis in disseminated breast and lung cancer: Argument against screening. *Br J Ophthalmol*, 2007;91:74-75.
- SHIELDS CL, WELCH RJ, MALIK K *et al*. Uveal metastasis: clinical features and survival outcome of 2214 tumors in 1111 patients based on primary tumor origin. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2018;25:81-90.

- KONSTANTINIDIS L, ROSPOND-KUBIAK I, ZEOLITE I *et al*. Management of patients with uveal metastases at the Liverpool Ocular Oncology Centre. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:92-98.
- SHIELDS CL, SHIELDS JA, GROSS NE *et al*. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology*, 1997;104: 1265-1276.
- WIEGEL T, KREUSEL KM, BORNFIELD N *et al*. Frequency of asymptomatic choroidal metastasis in patients with disseminated breast cancer: Results of a prospective screening programme. *Br J Ophthalmol*, 1998;82:1159-1161.
- DEMIRCI H, SHIELDS CL, CHAO A-N *et al*. Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am J Ophthalmol*, 2003; 136:264-271.
- SHAH SU, MASHAYEKHI A, SHIELDS CL *et al*. Uveal metastasis from lung cancer: Clinical features, treatment, and outcome in 194 patients. *Ophthalmology*, 2014;121:352-357.
- SOBOTTKA B, SCHLOTE T, KRUMPASZKY HG *et al*. Choroidal metastases and choroidal melanomas: Comparison of ultrasonographic findings. *Br J Ophthalmol*, 1998;82:159-161.
- KONSTANTINIDIS L, DAMATO B. Intraocular metastases - A review. *Asia-Pac J Ophthalmol*, 2017;6:208-214.
- AL-DAHMAH SA, SHIELDS CL, KALIKI S *et al*. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis in 14 eyes. *Retina*, 2014;34:1588-1593.
- ISHIDA T, MOROHOSHI K, TAKEUCHI Y *et al*. Swept-source optical coherence tomographic findings in eyes with metastatic choroidal tumor. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2017;8:44-47.
- EIDE N, WALAAS L. Fine-needle aspiration biopsy and other biopsies in suspected intraocular malignant disease: A review. *Acta Ophthalmol*, 2009;87: 588-601.
- BECHRAKIS NE, FOERSTER MH, BORNFIELD N. Biopsy in indeterminate intraocular tumors. *Ophthalmology*, 2002; 109:235-242.



**S. NAHON-ESTÈVE**  
CHU de NICE.

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

# Abord choroïdien : un nouvel espace thérapeutique

**RÉSUMÉ :** L'abord choroïdien pourrait devenir rapidement un nouvel espace thérapeutique utilisé en pratique clinique. Les injections suprachoroïdiennes présentent l'avantage de cibler le segment postérieur de l'œil, tout en minimisant l'exposition de la chambre antérieure et du cristallin, et permettraient une durée d'action prolongée pour les suspensions de petites molécules injectées. Plusieurs essais cliniques sont en cours pour évaluer l'administration par voie suprachoroïdienne d'agents thérapeutiques, tels que les corticostéroïdes dans l'œdème maculaire ou la thérapie génique pour la DMLA néovasculaire. La technique d'injection suprachoroïdienne est simplifiée grâce au développement de micro-injecteurs avec micro-aiguille et peut se réaliser en ambulatoire.

→ A. COUTURIER

Hôpital Lariboisière, PARIS.

L'abord choroïdien pourrait devenir rapidement un nouvel espace thérapeutique utilisé en pratique clinique. En effet, les injections suprachoroïdiennes sont à l'étude dans plusieurs indications et présentent trois avantages potentiels par rapport aux injections intravitréennes standards : premièrement, lorsque la molécule est administrée dans l'espace suprachoroïdien, elle s'écoule postérieurement et circonférentiellement, ce qui permet un ciblage préférentiel du segment postérieur de l'œil, comme démontré chez l'animal. Deuxièmement, ce modèle de distribution oculaire facilite la compartimentation, minimisant l'exposition de la chambre antérieure et du cristallin, avec de potentiels avantages pour la tolérance des molécules injectées. Enfin, une durée d'action et une pharmacocinétique favorables ont été observées pour les suspensions de petites molécules, avec un potentiel de réduction du fardeau du traitement.

Des particules marquées par fluorescence et injectées près du limbe dans l'espace suprachoroïdien ont montré

qu'elles s'écoulaient circonférentiellement autour de l'œil, ce qui entraîne une large zone d'exposition. La plupart des petites molécules ont une demi-vie de quelques heures dans l'espace suprachoroïdien, mais des molécules lipophiles telles que l'acétonide de triamcinolone (TA) forment des précipités qui se dissolvent lentement, permettant une délivrance prolongée.

Plusieurs essais cliniques sont en cours pour évaluer l'administration par voie suprachoroïdienne d'agents thérapeutiques, tels que les corticostéroïdes dans l'œdème maculaire [1] ou la thérapie génique pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire [2].

## Injection suprachoroïdienne de corticoïdes

Une formulation expérimentale de 4 mg d'acétonide de triamcinolone, CLS-TA (Clearside Biomedical, Alpharetta, GA), administrée par voie suprachoroïdienne, a fait l'objet d'essais cliniques pour le traitement de l'œdème maculaire lié aux uvéites non infectieuses [1, 3], de l'œdème maculaire diabétique et de

l'œdème maculaire lié aux occlusions veineuses rétinienne.

Le pilier du traitement de l'uvéite non infectieuse est la corticothérapie, souvent en association avec d'autres agents immunomodulateurs. La corticothérapie systémique à long terme est associée à des événements indésirables systémiques tels que les ulcérations gastro-intestinales, l'ostéoporose, la nécrose aseptique de la hanche, la prise de poids, la faiblesse musculaire, l'hyperglycémie et l'hypertension systémique. Mais les corticostéroïdes administrés localement dans l'œil peuvent également être associés à des effets indésirables tels qu'une élévation de la pression intraoculaire (PIO), un glaucome et une cataracte.

Une revue récente des données de la littérature des sujets atteints d'uvéite non infectieuse a estimé que 22 à 60 % des patients qui ont reçu de la triamcinolone par voie intravitréenne présentent une augmentation de la PIO [4]. Dans les yeux traités avec un implant de dexaméthasone pour un œdème maculaire diabétique, les taux d'effets indésirables étaient de 42 % pour l'utilisation de médicaments abaissant la PIO et de 68 % pour la progression de la cataracte à 3 ans

(dans les yeux phaqes) [5]. Compte tenu du risque de glaucome et de cataracte associé à ces voies locales, il est apparu intéressant de développer une approche qui limite l'exposition des structures du segment antérieur, y compris le cristallin, tout en fournissant de grandes quantités de médicament au segment postérieur.

Dans un petit essai clinique ouvert de phase I/II, Goldstein *et al.* ont observé qu'une seule injection suprachoroïdienne de TA chez des sujets avec une uvéite intermédiaire ou postérieure ou une panuvéite était bien tolérée et sûre, sans augmentation significative de la PIO [6]. Ces données ont fourni une justification pour d'autres études portant sur la formulation d'une suspension stérilisée de TA, le CLS-TA, administrée par injection suprachoroïdienne pour le traitement de l'œdème maculaire lié aux uvéites non infectieuses. Ainsi, l'étude DOGWOOD de phase II, randomisée, a montré l'innocuité et l'efficacité du CLS-TA administré par voie suprachoroïdienne [3]. Dans cette étude, la PIO moyenne chez tous les sujets est restée stable.

Une étude randomisée, contrôlée, de phase III, multicentrique et masquée (NCT02595398) d'une injection suprachoroïdienne de CLS-TA (2 doses à 12 semaines d'intervalle) a ensuite confirmé l'innocuité et l'efficacité du CLS-TA suprachoroïdien chez les sujets atteints d'œdème maculaire lié à une uvéite non infectieuse [1]. Dans le bras CLS-TA, 47 % des patients ont obtenu un gain d'acuité visuelle de 15 lettres ETDRS ou plus comparés à 16 % dans le groupe contrôle ( $p < 0,001$ ). Les réductions moyennes d'épaisseur rétinienne centrale par rapport aux valeurs initiales étaient de  $-153$  versus  $-18$   $\mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ). Aucun événement indésirable grave lié au traitement n'a été signalé. Une élévation de la PIO a été retrouvée dans 11,5 % des yeux injectés avec le CLS-TA versus 15,6 % dans le groupe témoin. Les taux de survenue de cataracte étaient comparables (7,3 et 6,3 %, respectivement). Ainsi, les

patients du groupe d'étude CLS-TA ont connu une amélioration cliniquement significative de leur vision par rapport au groupe témoin, démontrant l'efficacité de l'injection suprachoroïdienne de CLS-TA pour le traitement de l'œdème maculaire.

### Injection suprachoroïdienne pour la thérapie génique

L'œil est un espace privilégié pour la thérapie génique car seules de petites quantités de vecteur sont nécessaires et l'exposition au reste du corps est limitée. Deux grandes applications pour le transfert de gènes oculaires sont la délivrance de gènes sains pour compenser les gènes mutants qui causent une dégénérescence rétinienne et le transfert de gènes qui fournissent une expression prolongée de protéines.

L'autorisation de mise sur le marché récente de l'injection sous-rétinienne d'un vecteur AAV2 portant le gène *RPE65* représente une validation importante du potentiel actuel et futur de la thérapie génique oculaire. L'administration sous-rétinienne du gène *RPE65* a été bien tolérée chez la plupart des patients [7], et la sécurité et la tolérance de l'injection sous-rétinienne de vecteurs viraux ont été bien documentées dans d'autres essais, en particulier pour l'expression prolongée de protéines antiangiogéniques. Cependant, malgré le bénéfice global pour la population de l'étude, il y avait de graves complications liées à la procédure chez certains patients de l'étude, comprenant des endophthalmies, des trous maculaires...

Les vecteurs AAV sont apparus comme les plus largement utilisés pour le transfert de gènes oculaires et deux voies d'administration ont été initialement étudiées : l'injection intravitréenne et l'injection sous-rétinienne.

L'injection intravitréenne a l'avantage de la simplicité de la procédure, qui peut se faire en ambulatoire, et elle permet d'exposer toutes les cellules tapissant la

cavité vitréenne au vecteur, mais l'expression dans la rétine est limitée à une petite population de cellules ganglionnaires entourant la fovéa et l'épithélium transitionnel de la pars plana. Cela empêche l'administration intravitréenne du gène de remplacement dans les photorécepteurs et son utilisation pour l'expression à long terme de protéines thérapeutiques.

L'injection sous-rétinienne de vecteurs AAV permet une forte expression du transgène dans l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE) et les photorécepteurs dans le décollement de la rétine créé par l'injection. Cela permet de remplacer les gènes mutants dans les photorécepteurs ou le RPE dans la zone du décollement, ou de fortement exprimer des protéines thérapeutiques solubles qui peuvent accéder à l'ensemble rétinien.

Les inconvénients de l'injection sous-rétinienne de vecteur sont :

- la nécessité de réaliser la procédure au bloc opératoire et d'effectuer une vitrectomie, qui induit une cataracte chez la majorité des patients et se complique d'un décollement de la rétine dans un faible pourcentage de cas ;
- la délivrance de gènes est limitée à une zone relativement petite de la rétine et du RPE qui borde la bulle, nécessitant la priorisation de la région la plus importante à cibler pour le remplacement de gènes ;
- puisque la fovéa a le potentiel visuel le plus élevé, elle est soulevée en priorité pour le remplacement du gène, mais la séparation de photorécepteurs déjà lésés du RPE par décollement de la rétine lors de l'injection sous-rétinienne du vecteur peut provoquer des dommages permanents qui réduisent la vision.

Compte tenu des limitations des voies d'administration actuellement utilisées, des tentatives pour les améliorer ou identifier des approches alternatives ont été faites. Ainsi, Peden *et al.* ont testé une procédure d'injection suprachoroïdienne chez le lapin pour injecter de l'AAV5-smCVA-hGFP et ont obtenu

## POINTS FORTS

- La voie suprachoroïdienne est une voie d'administration prometteuse et plusieurs essais cliniques sont en cours pour évaluer l'administration d'agents thérapeutiques par cette voie.
- Une étude randomisée de phase III a confirmé l'innocuité et l'efficacité d'une injection suprachoroïdienne d'acétonide de triamcinolone chez les sujets atteints d'œdème maculaire lié à une uvéite non infectieuse.
- Un essai clinique est en cours pour évaluer l'expression d'un fragment d'anticorps qui se lie au VEGF après injection suprachoroïdienne de RGX-314 chez des patients atteints de DMLA néovasculaire.
- La procédure d'injection suprachoroïdienne est simplifiée grâce au développement de micro-injecteurs, elle peut être réalisée en ambulatoire sous anesthésie topique.

l'expression de la GFP dans la choroïde, le RPE et la rétine [8]. D'autres études ont ensuite montré que les vecteurs AAV8 peuvent être injectés dans l'espace suprachoroïdien sans intervention chirurgicale et permettre l'expression d'un transgène dans le RPE et les photorécepteurs [9].

Cette voie d'administration suprachoroïdienne a pour avantage de pouvoir être pratiquée en ambulatoire comme les injections intravitréennes, évitant ainsi les risques d'une intervention chirurgicale plus invasive. Elle élimine également les risques de séparation des photorécepteurs du RPE dans la fovéa. De plus, la propagation est beaucoup plus grande dans l'espace suprachoroïdien comparée à celle dans l'espace sous-rétinien, permettant une expression sur une plus grande surface de RPE/choroïde et de rétine.

L'administration de gènes ou de protéines thérapeutiques a le potentiel de révolutionner la prise en charge de patients atteints de dégénérescences rétiniennes héréditaires mais aussi de millions de patients atteints de pathologies vasculaires rétiniennes ou choroïdiennes. Le transfert de gènes codant pour une protéine neutralisant le VEGF

constitue une stratégie prometteuse pour obtenir une inhibition fiable et à long terme de la surexpression chronique du VEGF. Des études précliniques ont montré une expression fiable et élevée d'un fragment d'anticorps qui se lie au VEGF après injection sous-rétinienne de RGX-314, qui a permis une efficacité dans les modèles de DMLA néovasculaires [10] ainsi que dans un essai clinique (ClinicalTrials.gov, NCT03066258). Bien que la choroïde soit très vascularisée, il n'y avait aucun signe d'hémorragie dans la choroïde ou la rétine.

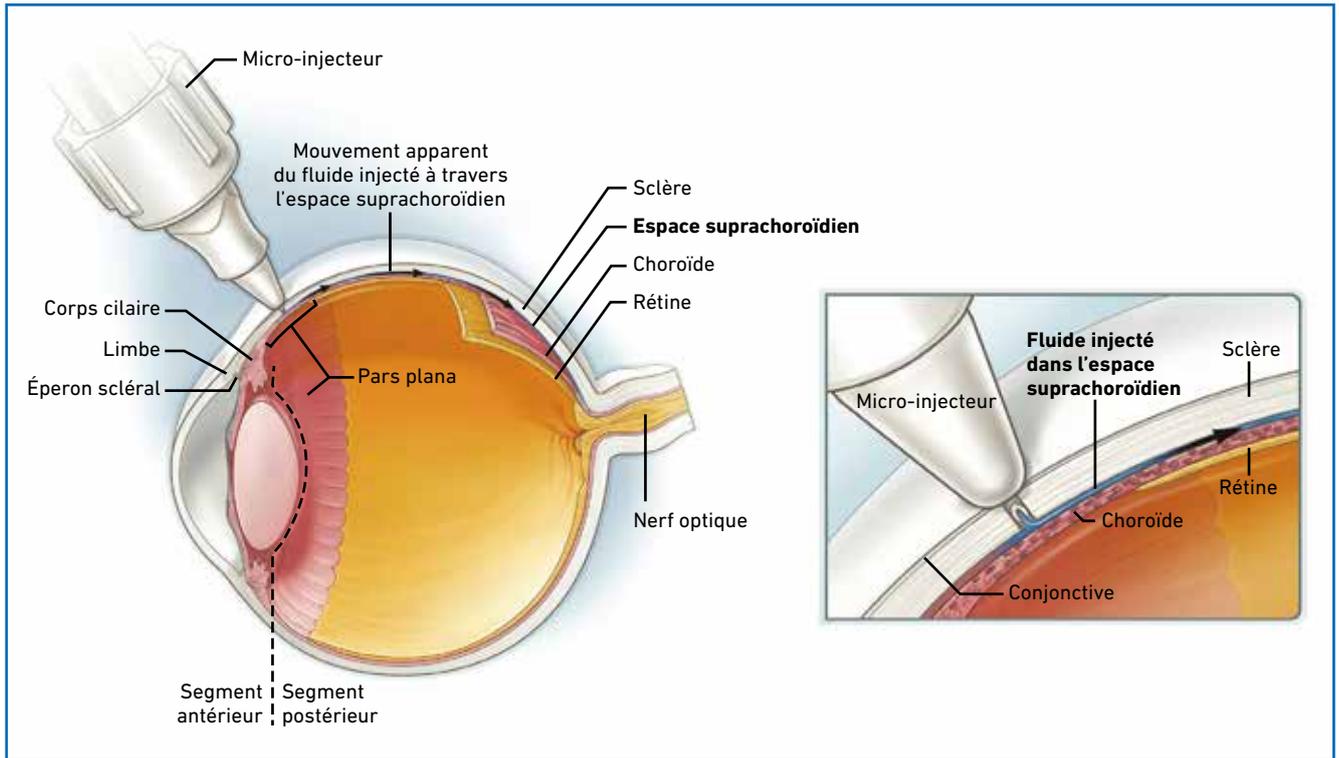
Des études complémentaires sont indispensables pour étudier l'innocuité du transfert de gènes suprachoroïdiens. En particulier, bien qu'aucun signe d'inflammation n'ait été observé, des études sont nécessaires pour évaluer l'activation de l'immunité adaptative. La présence d'anticorps anti-AAV préexistants ne compromet pas l'efficacité de l'injection sous-rétinienne d'AAV vecteurs, mais une expression transgénique réduite après injection intravitréenne de vecteurs AAV a été rapportée. Des études devront déterminer si la présence d'anticorps anti-AAV8 préexistants doit exclure le mode d'administration par injection suprachoroïdienne.

En résumé, le transfert de gène suprachoroïdien médié par AAV8 permet une expression transgénique généralisée dans tout le RPE et les photorécepteurs chez les rats, les primates non humains et les porcs, et pourrait conduire à une procédure ambulatoire non invasive pour le traitement des maladies de la rétine. Il évite la vitrectomie et la séparation des photorécepteurs du RPE, ce qui est un avantage majeur par rapport aux injections de vecteurs sous-rétiniennes.

### Principes de la technique d'injection suprachoroïdienne

L'espace suprachoroïdien est un espace potentiel le long de la surface interne de la sclère, qui peut être élargi par l'injection de liquide (*fig. 1*). Le développement de micro-aiguilles d'une longueur qui se rapproche de l'épaisseur de la sclère a facilité les injections suprachoroïdiennes, mais elles peuvent également être effectuées en utilisant des aiguilles standards. L'injection suprachoroïdienne avec une micro-aiguille, comme avec le micro-injecteur SCS (Clearside Biomedical, Alpharetta, GA), est une nouvelle approche actuellement en cours d'investigation clinique. La procédure d'injection suprachoroïdienne avec le micro-injecteur SCS diffère d'une procédure d'injection intravitréenne.

L'aiguille doit être insérée perpendiculairement à la surface oculaire car la longueur de l'aiguille est de l'ordre de l'épaisseur de la sclère. L'embout de l'aiguille est conçu pour comprimer la surface oculaire afin de réduire l'épaisseur de la conjonctive et former une échancrure. Lorsque la pointe de l'aiguille pénètre à travers la sclère, le produit à injecter s'écoule et élargit l'espace suprachoroïdien, entraînant une sensation tactile de perte de résistance. Parce que l'espace suprachoroïdien, qui est un espace potentiel, s'ouvre au fur et à mesure de l'injection, une injection lente est essentielle une fois que la perte de résistance est ressentie.



**Fig. 1 :** Injection dans l'espace suprachoroïdien à l'aide d'un micro-injecteur. L'espace suprachoroïdien, localisé entre la choroïde et la sclère, s'élargit (**zone bleue**) lors de l'injection de fluide (d'après [11]).

Il est recommandé au médecin d'essayer d'abord l'injection avec l'aiguille la plus courte. Les deux longueurs d'aiguille de 900 et 1 100  $\mu\text{m}$  sont proposées pour s'adapter aux variations de l'anatomie du patient. Si une résistance persistante est ressentie, l'aiguille la plus longue peut être utilisée pour terminer l'injection, après s'être assuré de la technique d'injection appropriée.

## BIBLIOGRAPHIE

1. YEH S, KHURANA RN, SHAH M *et al.* Efficacy and safety of suprachoroidal CLS-TA for macular edema secondary to noninfectious uveitis phase 3 randomized trial. *Ophthalmology*, 2020;127:948-955.
2. HUSSAIN RM, SHAIKAT BA, CIULLA LM *et al.* Vascular endothelial growth factor antagonists: promising players in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther*, 2021;15:2653-2665.
3. YEH S, KURUP SK, WANG RC *et al.* Suprachoroidal injection of triamc-
4. KARIM R, SYKAKIS E, LIGHTMAN S *et al.* Interventions for the treatment of uveitic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ophthalmol*, 2013;7:1109-1144.
5. BOYER DS, YOON YH, BELFORT R JR *et al.*; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:1904-1914.
6. GOLDSTEIN DA, DO D, NORONHA G *et al.* Suprachoroidal corticosteroid administration: a novel route for local treatment of noninfectious uveitis. *Transl Vis Sci Technol*, 2016;5:14.
7. MAGUIRE AM, SIMONELLI F, PIERCE EA *et al.* Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*, 2008;358:2240-2248.
8. PEDEN MC, MIN J, MEYERS C *et al.* Ab-externo AAV-mediated gene delivery to the suprachoroidal space using
9. DING K, SHEN J, HAFIZ Z *et al.* AAV8-vectored suprachoroidal gene transfer produces widespread ocular transgene expression. *J Clin Invest*, 2019;129:4901-4911.
10. LIU Y, FORTMANN SD, SHEN J *et al.* AAV8-antiVEGFfab ocular gene transfer for neovascular age-related macular degeneration. *Mol Ther*, 2018;26:542-549.
11. HABOT-WILNER Z, NORONHA G, WYKOFF CC. Suprachoroidally injected pharmacological agents for the treatment of chorio-retinal diseases: a targeted approach. *Acta Ophthalmol*, 2019;97:460-472.



**A. COUTURIER**  
Hôpital Lariboisière, PARIS.

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

# Stellaris Elite™

Vision Enhancement System



## TAKING PERFORMANCE FURTHER

### BAUSCH+LOMB

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

# ESPACER LES INJECTIONS JUSQU'À 16 SEMAINES EST DÉJÀ UNE RÉALITÉ DANS L'ÉTUDE ALTAIR\*



**DMLA :** EYLEA® est indiqué en **1<sup>ère</sup> intention** dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.<sup>1,2,3</sup> *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*



## Méthodologie de l'étude ALTAIR<sup>1</sup> Résultats à 96 semaines disponibles

**Objectifs de l'étude :** ALTAIR était une étude multicentrique, randomisée en ouvert, d'une durée de 96 semaines, conduite chez 247 patients japonais atteints de la forme humide de la DMLA naïfs de traitement, conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'Eylea® administré selon un protocole « *Treat and Extend* » avec deux durées d'ajustement différentes des intervalles entre les injections (2 semaines et 4 semaines).

**Descriptif et schéma de l'étude :** Tous les patients ont reçu une dose mensuelle de 2 mg d'Eylea® pendant 3 mois suivie d'une injection après un intervalle étendu à 2 mois. À la semaine 16, les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 dans deux groupes de traitement : 1) Eylea® selon un protocole « *Treat and Extend* » avec des ajustements de 2 semaines et 2) Eylea® selon un protocole « *Treat and Extend* » avec des ajustements de 4 semaines. L'extension ou le raccourcissement de l'intervalle entre deux injections était décidé selon des critères visuels et/ou anatomiques définis dans le protocole avec un intervalle entre deux injections de 16 semaines maximum\* pour les deux groupes.

**Critère principal de l'étude :** Variation moyenne de la MAVC entre l'inclusion et la semaine 52 (en lettre ETDRS).

**Critères secondaires de l'étude :** Proportion de patients avec une perte < 15 lettres ; Proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC entre l'inclusion et la semaine 52 ; Variation de l'épaisseur centrale rétinienne de l'inclusion à la semaine 52 ; Proportion de patients sans fluide visible à l'OCT à la semaine 52 ; Tolérance.

\* Des intervalles au-delà de quatre mois entre les injections n'ont pas été étudiés.

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



EYLEA® 40 mg/ml,  
solution injectable  
en flacon



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

Pour une information complète, vous pouvez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit en flashant ces QR Codes ou directement sur :

- la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)
- le site de Bayer (<http://www.bayer.fr>).

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

Pharmacovigilance / Information médicale (N° vert) : 0 800 87 54 54

ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study ; MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée ; OCT : Tomographie par Cohérence Optique ; *Treat and Extend* : traiter et étendre.

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.