

réalités

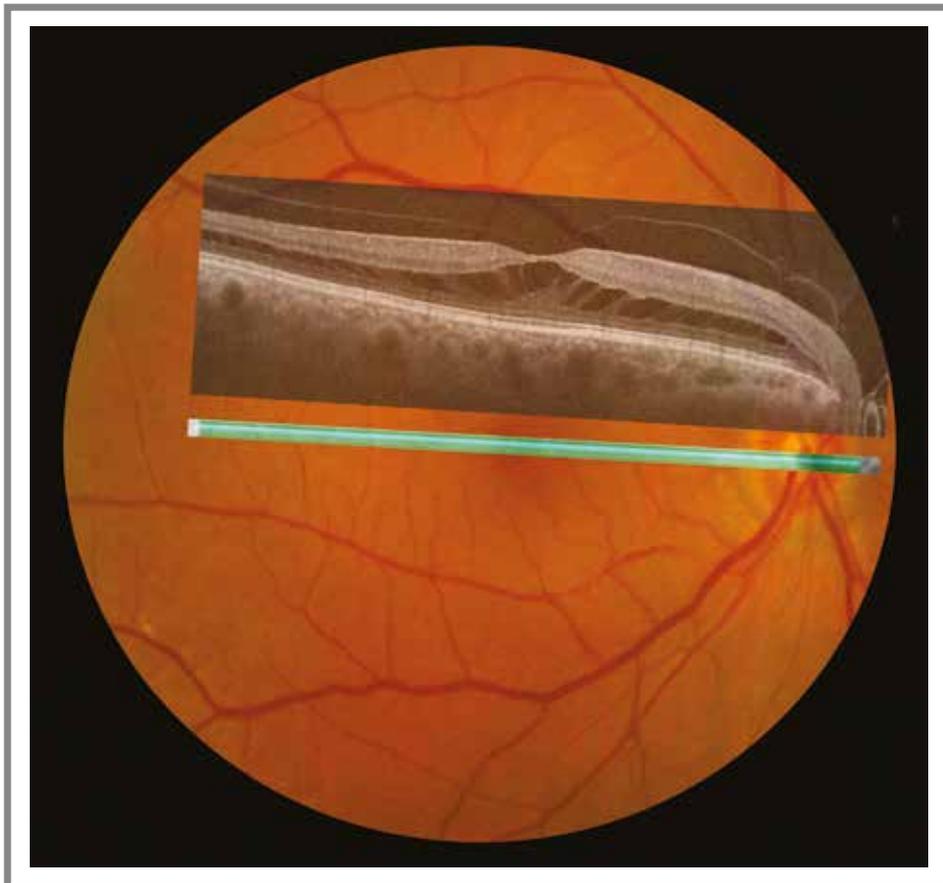
■ Mensuel
Octobre 2022
Cahier 2

n° 294

OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

n° 35



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

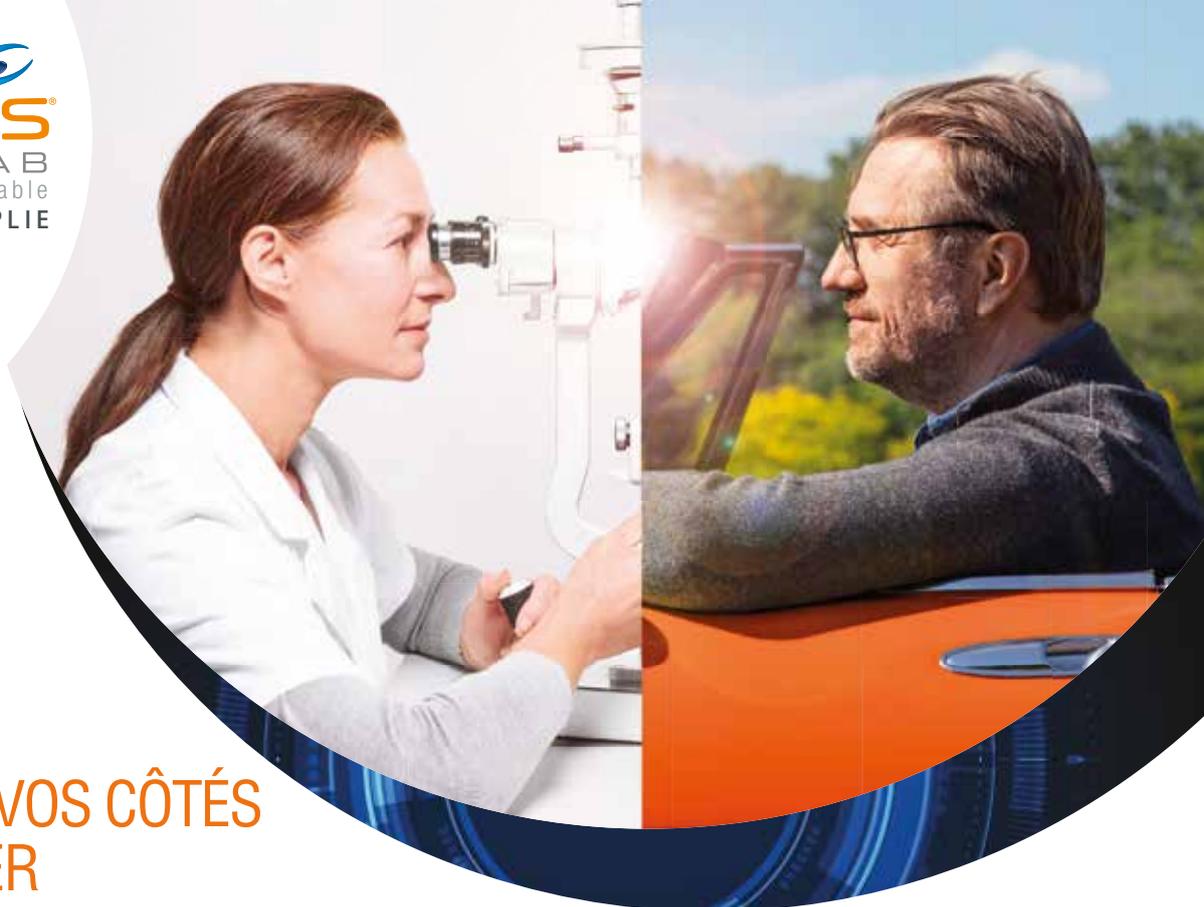
Avec le soutien de

BAUSCH+LOMB
Mieux voir. Mieux vivre.



**EFFICACITÉ
PROUVÉE,
CONFIANCE
PARTAGÉE**

**LUCENTIS®
TOUJOURS À VOS CÔTÉS
POUR INNOVER**



DMLA

LUCENTIS® est indiqué en **1^{re} intention** chez les adultes dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). *1,4

OMD

LUCENTIS® est indiqué en **1^{re} intention** chez les adultes dans le traitement de la baisse visuelle inférieure ou égale à 5/10 due à l'œdème 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. *1,4,6

OVR

LUCENTIS® est indiqué en **1^{re} intention** chez les adultes dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). *1,4,7

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.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).

Visitez notre site Internet dédié à notre seringue pré-remplie en flashant ce QR code :



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments en flashant ce QR code ou à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>. Déclarer 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.

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.

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge ; **OMD :** Œdème Maculaire Diabétique ; **OVR :** Occlusion Veineuse Rétinienne. * 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® - 17/06/2015. **3.** 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. **4.** HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 19/09/2018. **5.** HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 02/12/2015. **6.** HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 07/07/2021. **7.** HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 20/05/2015.



Éditorial

La pratique au quotidien de notre art peut faire oublier que celui-ci est basé sur les sciences. Notre pratique est sujette en permanence à des remises en question par les plus curieux d'entre nous. Il nous semble donc évident chaque jour que plus l'îlot de notre savoir grandit, plus le rivage de questions et de progrès potentiels augmente, et cela continuera tant que l'océan de notre ignorance demeurera aussi vaste.

Justement, l'été, alors que nombre de nos compatriotes passent leur temps au bord de la mer ou de l'océan – le véritable océan cette fois –, représente le moment de l'année où ceux d'entre nous restés au travail opèrent le plus de décollements de rétine. Pourquoi l'été ? **Lisa Barioulet** et **Vincent Soler** se sont posé la question et, avec le soutien du CFSR, ont mené une étude pour tenter d'y répondre. Je préfère ne pas "spoiler" sa conclusion pour vous laisser le plaisir de lire l'article...



R. TADAYONI

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

Sait-on tout de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) atrophique ? À première vue, il semblerait que oui, mais parallèlement aux nombreuses études ayant abouti à de nouveaux médicaments destinés à ralentir l'évolution de l'atrophie (bientôt sur le marché), nous avons appris que l'imagerie et l'évaluation fonctionnelle de cette forme de DMLA étaient beaucoup plus incomprises qu'il n'y paraissait. **Maté Streho**, qui pendant des années s'est occupé de la consultation DMLA atrophique à l'hôpital Lariboisière et connaît très bien ce sujet, fait le point sur l'étape numéro 1, plus cruciale que jamais avec les nouveaux traitements, à savoir : comment diagnostiquer et quantifier une DMLA atrophique ?

Toujours concernant les traitements innovants, la thérapie génique a fait irruption dans notre spécialité, dans un premier temps pour les maladies génétiques rares, et tente aussi de se faire une place dans les maladies communes. Vous aurez un excellent aperçu de cette percée thérapeutique, depuis ses fondements théoriques à ses aspects pratiques actuels, en lisant l'excellent article de **Michel Weber** sur le sujet.

Des réponses modernes à un problème ancien, celui des endophtalmies après chirurgie rétinovitréenne, sont apportées par le biais de nouvelles études. Il s'agit d'une complication rare mais dramatique. Nous avons donc demandé à **Pétra Eid** et **Catherine Creuzot-Garcher**, qui ont mené l'une de ces grandes études nationales, de refaire un point pour savoir ce qu'il est possible de faire pour la prévenir. Ces nouvelles données constitueront a priori le socle de nouvelles recommandations de la SFO, par conséquent autant les lire dès maintenant !

Enfin, les uvéites ont également beaucoup bénéficié des innovations apportées entre autres par les biothérapies : fini l'époque où le seul traitement était la corticothérapie systémique pour nombre d'uvéites postérieures, avec ses effets secondaires bien connus de tous. Une mise à jour par de grands spécialistes de ce domaine s'imposait. **Adélaïde Toutée** et **Bahram Bodaghi** ont ainsi accepté de nous éclairer, en particulier sur la place de ces biothérapies, afin que nos patients puissent bénéficier des traitements les plus modernes.

Cette année, l'hiver tarde à venir mais il n'y a pas de saison pour une petite pause lecture agréable, accompagnée de la boisson de votre choix, chaude, fraîche ou remontante, en compagnie de votre revue. Bonne lecture à tous !

Comité scientifique

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

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 : L'Ormont
88100 Saint-Dié-des-Vosges
Commission paritaire : 0126 T 81115
ISSN : 1242-0018
Dépôt légal : 4^e trimestre 2022



Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 35

Éditorial R. Tadayoni	3
■ Y a-t-il vraiment un facteur météorologique influençant la survenue des DR ? L. Barioulet, V. Soler	5
■ Comment diagnostiquer et quantifier une DMLA atrophique ? M. Streho	11
■ Qui peut bénéficier de la thérapie génique et comment ? M. Weber	15
■ Prophylaxie de l'endophtalmie dans la chirurgie rétinovitréenne P. Eid, C. Creuzot-Garcher	18
■ Quand proposer une biothérapie dans les uvéites postérieures ? A. Toutée, M. Leclercq, D. Saadoun, B. Bodaghi	22

Photo de couverture : Photo couleur et OCT de l'œil droit d'un patient de 63 ans sans antécédent et avec une acuité visuelle de 1.0. Le bilan, dont l'angiographie à la fluorescéine, de cet œil ne retrouvait aucune anomalie. Diagnostic ? *Stellate Nonhereditary Idiopathic Foveomacular Retinoschisis*. Cas de l'hôpital Lariboisière.

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

■ Article pour tous **■** Article plus orienté pour les rétinoles

Y a-t-il vraiment un facteur météorologique influençant la survenue des DR ?

RÉSUMÉ : L'incidence du décollement de rétine (DR) rhéghmatogène (DRR) connaît une variation saisonnière avec un maximum en été et un minimum en hiver. Pour comprendre pourquoi, nous avons mené l'étude METEO-POC évaluant l'influence des facteurs météorologiques sur la survenue des DRR. Nous avons sélectionné les patients opérés de DRR entre janvier 2011 et décembre 2018 dans les trois aires urbaines les plus peuplées de chaque région de France métropolitaine et avons récupéré les variables climatologiques de chacune d'elles. Nous avons étudié l'association entre la survenue d'un DRR et la température moyenne sur la décade (période de 10 jours) précédente. Nous n'avons pas trouvé de corrélation significative pour la plupart des aires urbaines. Ce lien est peut-être subtil, ou cette saisonnalité est possiblement liée à d'autres facteurs.

→ L. BARIOULET, V. SOLER

Hôpital Pierre-Paul Riquet, CHU de TOULOUSE.

La survenue d'un décollement de rétine rhéghmatogène fait en général suite à l'apparition d'une déchirure rétinienne, qui aboutit en l'absence de traitement au soulèvement partiel puis total de la rétine, ainsi qu'à la perte de la fonction visuelle. Une variation saisonnière de l'incidence du DRR avec un maximum en été et un minimum en hiver a été décrite dans la littérature mais pas dans tous les pays, et sans retenir de consensus sur les paramètres météorologiques potentiellement impliqués [1-7]. En France, une seule étude s'y est intéressée et a retrouvé un pic d'incidence maximum en juin et juillet, mais un minimum en août probablement dû à l'impact des vacances scolaires, sans étudier de facteur météorologique impliqué [8].

Nous menons une étude épidémiologique observationnelle nationale nommée METEO-POC (influence des paramètres METEOrologiques et surve-

nue de pathologies de l'œil au cerveau) à partir d'une cohorte issue du Système national des données de santé (SNDS). Son objectif principal est d'évaluer l'association entre la survenue d'un DRR en France métropolitaine entre janvier 2011 et décembre 2018 et la température moyenne sur la décade précédente. Ses objectifs secondaires sont de décrire l'incidence nationale du DRR et d'étudier l'association entre la survenue d'un DRR et d'autres paramètres météorologiques par décade.

■ Matériels et méthodes

Les données médicales des patients ont été extraites du SNDS. L'événement d'intérêt dans cette étude est défini comme le premier jour d'hospitalisation pour prise en charge d'un DRR.

Ont été inclus dans cette étude les patients :

- de plus de 18 ans ;
- résidant dans l'une des trois aires urbaines les plus peuplées de chaque

région de France métropolitaine selon le classement INSEE 2016 (exception faite de l'Île-de-France où Paris représente la seule aire urbaine, et pour la Corse où seules les deux plus grandes aires urbaines ont été sélectionnées par manque de densité de population dans les autres aires urbaines) ;

- ayant été opérés de DRR idiopathique dans l'un des établissements de santé français public ou privé entre janvier 2011 et décembre 2018 : actes CCAM BGFA010, BGMA001, BGMA002, BGDA001, BGDA002, BGDA003, BGDA004, BGDA005, BGDA006, BGDA008, codés pour l'entrée d'intérêt ;
- ayant pour diagnostic principal le DP H33.0 de la CIM-10, renseigné dans le résumé de sortie standardisé ;
- n'ayant pas d'antécédent de chirurgie vitréo-rétinienne dans les deux ans qui ont précédé : actes CCAM BFGA001, BFGA010, BGPA001, BGPA002, BGPA003, BGNA001, BGGA001, BGGA002, BGGA003, BGGA004, BGFA001, BGFA003, BGFA005, BGFA006, BGFA009, BGFA010, BGFA011, BGMA001, BGMA002,

BGMA003, BGDA001, BGDA002, BGDA003, BGDA004, BGDA005, BGDA006, BGDA007, BGDA008, BGDA001, BGDA002 non codés dans les entrées antérieures.

Seul le premier événement sera considéré.

Ont été exclus les patients :

– domiciliés dans une commune appartenant à une région différente de celle de l'établissement de prise en charge ;

– ayant pour diagnostics principaux ou associés, retrouvés dans les deux années précédentes : antécédent de DR exsudatif ou tractionnel (H33.4), aphaquie (H27.0), syndrome de Marfan (Q87.4), anomalie du métabolisme des acides aminés soufrés (E721), antécédent de traumatisme oculaire ou orbitaire (S05.0-S05.9), corps étranger intraoculaire (H44.6, H44.7, H05.5), cataracte traumatique (H26.1), luxation du cristallin (H27.1), hyphéma (H21.0), antécédent d'endophtalmie (H44.0, H44.1, H45.1), antécédent d'atteinte inflammatoire de l'orbite (H05.0, H05.1), antécédent de chorioretinite (H20.0, H20.1, H20.8, H20.9, H30.0, H30.1, H30.2, H30.8, H30.9, H32.0, H32.00, H32.01, H32.1, H32.8, H47.1), rétinopathie proliférante (H35.1, H35.2, E10.3) ;

– ayant un acte CCAM compatible avec un traumatisme retrouvé dans les deux années précédentes : BFGA005, BEMA002, BEGA003, BEGA004, BEFA007, BHMA001, BHMA002, BDCA001, BDCA002, BDCA003, BDCA004 ;

– ayant un acte CCAM compatible avec une chirurgie de la cataracte ou une capsulotomie au laser dans les six mois précédents : BFGA002, BFGA003, BFGA004, BFGA006, BFGA007, BFGA008, BFGA009, BFPP001 (la base CCAM utilisée est antérieure à la version 57 mise en place en 2019).

Afin de s'assurer de la qualité de recueil de données du SNDS, nous avons préalablement étudié la sélection des patients opérés de DRR localement

au CHU de Toulouse entre janvier et décembre 2017 par le SNDS et l'avons comparée à celle effectuée par le logiciel informatique Softalmo (Corilus Ophtalmo, Paris, France) servant de référence dans l'établissement. Nous avons trouvé de bonnes performances des critères d'éligibilité avec une valeur prédictive positive de 82 %, une sensibilité de 83,8 %, une spécificité de 69,9 %, et une valeur prédictive négative de 72,5 %.

Nous avons sélectionné les trois aires urbaines (d'après les zonages de l'INSEE 2010) les plus peuplées par région selon le classement INSEE 2016, exception faite pour l'Île-de-France et la Corse, soit 36 aires urbaines au total. Nous avons rattaché les patients et les établissements de santé à leurs aires urbaines de domiciliation (d'après la liste des communes selon le recensement de l'INSEE 2020) grâce à leur code géographique.

Les aires urbaines ont été associées aux stations météorologiques correspondantes sur le plan géographique. Les paramètres météorologiques ont été sélectionnés en utilisant la base de données du service Météo France. Lorsqu'il n'existait qu'une seule station météorologique dans l'aire urbaine, c'est celle-ci qui a été prise en compte ; lorsqu'il en existait plusieurs, c'est la station avec le plus de données météorologiques disponibles qui a été retenue. Lorsqu'une donnée météorologique n'était pas disponible sur une décennie, nous n'avons pas calculé de coefficient de corrélation sur la période.

Les analyses statistiques ont été réalisées par un ingénieur biostatisticien autorisé du CIC 1436 sur le serveur SNDS à l'aide du logiciel SAS.

L'étude a reçu l'autorisation de mise à disposition des données du SNDS par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) dans le cadre d'une autorisation sur projet (numéro de dossier: 1595168).

■ Résultats

Nous avons comptabilisé 48 590 patients opérés pour un DRR dans la même région que leur région de résidence en France métropolitaine entre janvier 2011 et décembre 2018. Nous avons d'abord exclu 8 543 patients car ils ne faisaient pas partie des 36 aires urbaines d'intérêt. Puis nous avons exclu 18 881 patients car ils ne résidaient pas dans l'aire urbaine où ils avaient été opérés. Notre étude a donc finalement porté sur 21 166 patients (*fig. 1*).

Parmi les patients sélectionnés, nous avons trouvé une prédominance masculine dans chaque aire urbaine et un âge moyen compris entre 59,8 et 65,1 ans. Le nombre de patients hospitalisés et opérés pour un DRR dans la même région que leur région de résidence en France métropolitaine a augmenté durant chaque année de l'étude. Le taux d'incidence du DRR pour 100 000 habitants était de 7,79 en 2011, 8,37 en 2012, 8,83 en 2013, 9,27 en 2014, 9,69 en 2015, 9,70 en 2016, 10,46 en 2017 et 11,81 en 2018.

Parmi les patients inclus, Paris (n = 6 623) représente l'aire avec le plus de patients étudiés, suivie de Lyon (n = 2 043), Toulouse (n = 1 094), Marseille-Aix-en-Provence (n = 1 034) et Nantes (n = 1 034). La proportion de patients hospitalisés pour DRR et résidant dans la même aire urbaine sur le nombre total de patients hospitalisés pour DRR dans l'aire urbaine est variable : au minimum 23,5 % à Besançon et au maximum 91,2 % à Paris (*tableau I*).

Nous avons étudié le coefficient de corrélation entre la survenue d'un DRR et la moyenne décennale des températures moyennes quotidiennes sur la décennie précédente (T-1) par aire urbaine. Nous avons trouvé un lien statistiquement significatif pour cinq aires urbaines, et pour chacune de ces aires, le coefficient de corrélation s'avère faible : Béthune (c = 0,1), Montpellier (c = 0,1), Rouen (c = 0,2), Saint-Étienne (c = 0,2) et Toulouse (c = 0,1) (*tableau II*).

POINTS FORTS

- Le DRR connaît une variation saisonnière avec un pic estival.
- Certaines publications suggèrent un lien entre DRR et facteurs météorologiques.
- Nous avons mené une étude épidémiologique observationnelle nationale à partir d'une cohorte issue du Système national des données de santé (SNDS).
- Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre la survenue d'un DRR et la température moyenne sur la décade précédente.

Nous nous sommes également intéressés au coefficient de corrélation entre la survenue d'un DRR et la moyenne décadaire des températures moyennes quotidiennes sur la décade antérieure à la décade précédant l'événement (T-2). Nous avons trouvé un lien statistiquement significatif pour les mêmes aires urbaines, le coefficient de corrélation

étant exactement le même que pour la décade (T-1) pour chaque aire urbaine (**tableau II**).

Nous avons aussi évalué le coefficient de corrélation entre la survenue d'un DRR et la différence entre la moyenne décadaire des températures moyennes quotidiennes entre (T-1) et (T-2). L'association

est revenue statistiquement significative pour deux aires urbaines : Le Havre avec une faible corrélation négative ($c = -0,1$) et Lille avec une faible corrélation positive ($c = 0,2$).

De plus, nous nous sommes intéressés au coefficient de corrélation entre la survenue d'un DRR et les moyennes décadaires des températures minimales et maximales quotidiennes de (T-1). Nous avons relevé 5 aires urbaines avec une corrélation positive avec la température minimale : Béthune ($c = 0,1$), Rouen ($c = 0,2$), Saint-Étienne ($c = 0,1$), Toulouse ($c = 0,1$) et Tours ($c = 0,1$) ; et quatre aires urbaines avec une corrélation positive avec la température maximale : Montpellier ($c = 0,1$), Rouen ($c = 0,2$), Saint-Étienne ($c = 0,2$) et Toulouse ($c = 0,1$).

Nous nous sommes également penchés sur le coefficient de corrélation entre la survenue d'un DRR et la différence entre la moyenne décadaire des températures minimales et maximales quotidiennes de (T-1). Une corrélation positive a été retrouvée pour trois aires urbaines : Montpellier ($c = 0,1$), Saint-Étienne ($c = 0,2$), et Tours ($c = 0,1$).

Enfin, nous avons étudié le coefficient de corrélation entre la survenue d'un DRR et d'autres paramètres météorologiques sur la décade précédente (T-1) : pression atmosphérique moyenne, pression atmosphérique minimale absolue, nombre de jours de pluie avec une pluviométrie supérieure ou égale à 1 mm, nombre de millimètres de pluie ou pluviométrie cumulée, durée d'ensoleillement, rayonnement global, nombre de jours avec FXY supérieur ou égal à 8 m/s (avec FXY correspondant à la vitesse maximale du vent moyen sur 10 minutes), vitesse du vent moyen, humidité relative moyenne. Là encore, très peu d'aires urbaines avaient un lien statistiquement significatif avec ces paramètres et lorsque celui-ci existait, c'est avec une faible corrélation, et parfois avec des associations négatives.

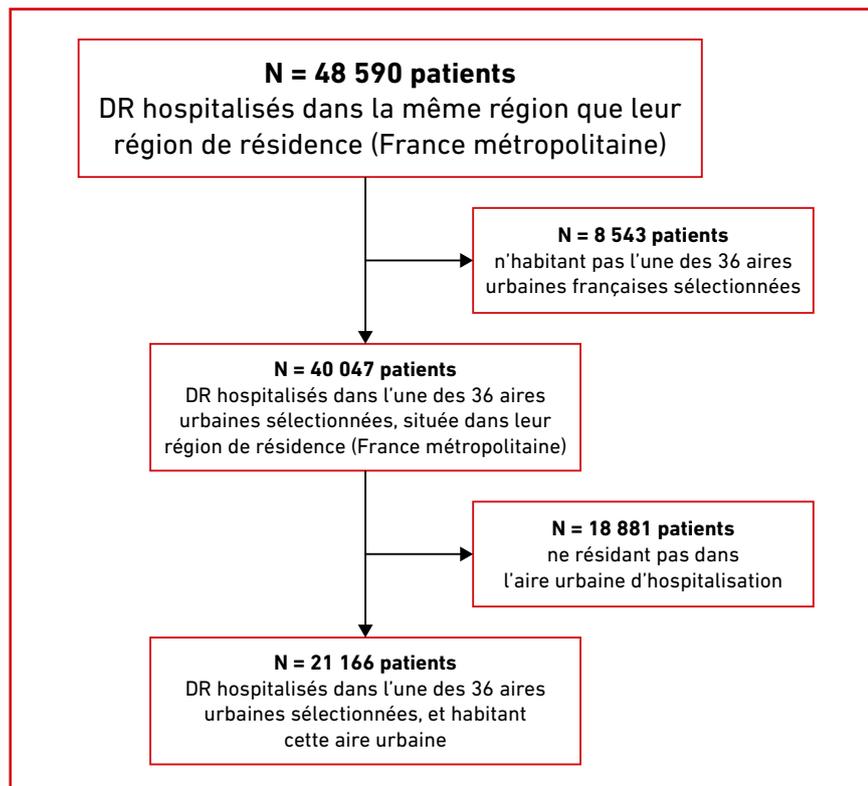


Fig. 1 : Flow chart.

AU	Nombre de patients hospitalisés pour DRR et résidant dans la même AU	Pourcentage de patients hospitalisés pour DRR et résidant dans la même AU / nombre total de patients hospitalisés pour DRR dans l'AU
	N (n = 21 166)	%
Ajaccio	0	0,0 %
Angers	331	44,2 %
Bastia	118	86,8 %
Bayonne	158	38,7 %
Besançon	156	23,5 %
Bordeaux	913	35,7 %
Brest	358	29,8 %
Béthune	3	75,0 %
Caen	352	34,3 %
Chartres	0	0,0 %
Dijon	260	30,2 %
Douai — Lens	152	58,0 %
Grenoble	423	46,3 %
Le Havre	45	68,2 %
Le Mans	143	58,8 %
Lille	798	34,4 %
Limoges	244	30,4 %
Lorient	155	60,5 %
Lyon	2 043	61,4 %
Marseille — Aix-en-Provence	1 034	57,1 %
Metz	272	35,6 %
Montbéliard	0	0,0 %
Montpellier	483	32,9 %
Nancy	354	30,0 %
Nantes	1 034	36,7 %
Nice	750	77,0 %
Orléans	143	55,0 %
Paris	6 623	91,2 %
Perpignan	139	57,0 %
Rennes	430	49,0 %
Rouen	370	41,8 %
Saint-Étienne	637	58,3 %
Strasbourg	424	57,1 %
Toulon	371	73,5 %
Toulouse	1 094	43,4 %
Tours	356	41,9 %

Tableau 1: Nombre de patients hospitalisés pour DRR par aire urbaine (AU).

■ Discussion

Nous n'avons pas réussi à démontrer de lien statistiquement significatif entre la survenue d'un DRR et la température moyenne sur la décade précédente pour la plupart des aires urbaines, et avec une corrélation très faible lorsque celui-ci existait. Nous n'avons pas non plus retrouvé de lien avec les autres paramètres météorologiques et périodes d'intérêt.

Face à ce résultat, nous pouvons nous interroger sur la puissance de notre étude. De nombreux patients ont été exclus car ils ne résidaient pas dans l'aire urbaine où ils avaient été opérés. Une explication pourrait être un nombre peu important de centres pratiquant la chirurgie du DR dans certaines aires urbaines de petite taille, contraignant les malades à se déplacer parfois loin de chez eux.

Également, nous pouvons nous demander si réduire les zones géographiques d'intérêt à 36 aires urbaines était pertinent. Si nous avons choisi une zone plus vaste, nous aurions induit des généralisations des données météorologiques. À l'inverse, si nous avons choisi une zone plus limitée, nous aurions réduit le nombre de patients inclus.

Nous avons choisi d'étudier la décade précédente car les données de Météo France sont disponibles par périodicité quotidienne, décadaire et mensuelle et une décade nous a semblé plus pertinente qu'un jour ou un mois. La décade antérieure à la décade précédente n'a pas non plus montré de résultat significatif. Nous aurions peut-être retrouvé une corrélation significative dans des décades plus antérieures, puisque souvent le jour du diagnostic de DRR ne correspond pas au jour d'apparition.

Nous avons choisi comme critère de jugement principal la température moyenne en nous basant sur les études existantes. Si nous refaisions l'étude en

AU	Moyenne décadaire des températures moyennes quotidiennes de (T-1)		Moyenne décadaire des températures moyennes quotidiennes de (T-2)	
	$ r_s $	p-value	$ r_s $	p-value
Ajaccio	-	-	-	-
Angers	-0,0	0,9995	0,0	0,8043
Bastia	0,0	0,592	0,0	0,4354
Bayonne	0,1	0,166	0,1	0,2191
Besançon	-0,1	0,396	-0,1	0,3296
Bordeaux	0,1	0,106	0,1	0,1258
Brest	0,0	0,495	-0,1	0,3171
Béthune	0,1	0,032	0,1	0,0281
Caen	0,0	0,527	0,0	0,9098
Chartres	-	-	-	-
Dijon	0,0	0,792	0,0	0,7438
Douai — Lens	0,0	0,459	0,0	0,4296
Grenoble	0,0	0,666	0,0	0,438
Le Havre	0,0	0,865	0,1	0,347
Le Mans	-0,1	0,255	-0,1	0,2062
Lille	0,1	0,373	0,0	0,6439
Limoges	0,1	0,089	0,1	0,302
Lorient	-0,1	0,188	-0,1	0,2889
Lyon	0,1	0,2559	0,1	0,1161
Marseille — Aix-en-Provence	0,1	0,3651	0,1	0,1161
Metz	0,1	0,062	0,1	0,078
Montbéliard	-	-	-	-
Montpellier	0,1	0,038	0,1	0,0124
Nancy	0,0	0,501	0,0	0,5231
Nantes	0,1	0,124	0,1	0,1886
Nice	0,1	0,144	0,1	0,1149
Orléans	0,0	0,618	-0,1	0,2355
Paris	0,1	0,1052	0,1	0,2537
Perpignan	0,0	0,541	0,0	0,6034
Rennes	0,1	0,156	0,1	0,2394
Rouen	0,2	0,005	0,2	0,0102
Saint-Étienne	0,2	0,006	0,2	0,0098
Strasbourg	0,1	0,177	0,1	0,1462
Toulon	0,0	0,992	0,0	0,6855
Toulouse	0,1	0,022	0,1	0,0479
Tours	0,1	0,058	0,1	0,0691

(T-1) : décade précédente, (T-2) : décade antérieure à la décade précédente

Tableau II : Corrélation (Spearman) entre le nombre de patients hospitalisés pour DRR et la moyenne décadaire des températures moyennes quotidiennes de (T-1) et (T-2) par aire urbaine (AU).

choisissant d'autres paramètres météorologiques comme critères principaux, nos résultats auraient peut-être été significatifs. En effet, certains auteurs ont retrouvé une corrélation significative entre une augmentation de l'incidence du DRR et d'autres paramètres météorologiques : Rossaza avec l'excès d'insolation et la réduction des précipitations [1], Ghisolfi avec le flux lumineux moyen et le rayonnement [2], Lin avec la pression atmosphérique [4], et Sevillano Torrado avec l'irradiation solaire [6].

Une explication à la variation saisonnière du DRR pourrait être un lien entre DRR et activité physique, avec une majoration du risque de DRR quand l'activité physique augmente. Comme l'activité extérieure est plus importante au semestre printemps/été, cela expliquerait le pic d'incidence estival. Cette hypothèse est confortée par les observations faites suite au confinement lié à la pandémie COVID-19. Du 17 mars au 11 mai 2020, les déplacements et activités extérieures étaient limités au strict nécessaire en France. Parallèlement, les services d'ophtalmologie ont maintenu les chirurgies urgentes, dont celles du DRR. Durant cette période, il est apparu une nette réduction de l'incidence des chirurgies de DRR. Une étude française [9] a retrouvé une diminution de 41,6 % du nombre de chirurgies de DRR durant les 8 semaines de confinement en 2020, comparé à la même période en 2019. Au cours des quatre mois suivant le confinement, aucune augmentation de l'activité liée aux procédures reportées n'a été observée, et il a été remarqué un retour aux valeurs normales de patients opérés de DRR. Les DRR étaient donc

moins fréquents lorsque l'activité physique de la population était réduite.

L'hypothèse physiopathologique expliquant ce phénomène serait que l'activité physique augmente les mouvements vitréens et donc les tractions vitréo-réiniennes, facteur de risque de survenue d'un DRR. Déjà, en 1983, Paavola [10] émettait l'hypothèse que l'augmentation de lumière et de température durant l'été encourageait la population à engager plus d'activité physique extérieure, favorisant la survenue des DRR. Dans une future étude, nous pourrions interroger les patients opérés de DRR sur leur activité physique les jours ou semaines précédant le diagnostic pour voir si une tendance se dessine.

Nous remercions le Club francophone des spécialistes de la rétine pour le soutien financier apporté dans le cadre de l'étude MÉTÉO-POC.

BIBLIOGRAPHIE

1. ROSSAZA C, BANCHEREAU A, JEZEGABEL C. The effect of atmospheric disturbances in the precipitation of idiopathic retinal detachment, *Bull Soc Ophtalmol*, 1981;81:705-708.
2. GHISOLFI A, VANDELLI G, MARCOLI F. Seasonal variations in rhegmatogenous retinal detachment as related to meteorological factors. *Ophthalmol*, 1986;192:97-102.
3. MANSOUR AM, HAMAM RN, SIBAI TA *et al*. Seasonal variation of retinal detachment in Lebanon. *Ophthalmic Res*, 2009;41:170-174.
4. LIN H-C, CHEN C-S, KELLER JJ *et al*. Seasonality of retinal detachment incidence and its associations with climate: an 11-year nationwide pop-

ulation-based study. *Chronobiol Int*, 2011;28:942-8.

5. THELEN U, GERDING H, CLEMENS S. Rhegmatogenous retinal detachments. Seasonal variation and incidence. *Ophthalmol Ges*, 1997;94:638-641.
6. SEVILLANO TORRADO C, VISO E, MOREIRA S *et al*. Rhegmatogenous retinal detachment and solar radiation in northwestern Spain. *Ophthalmologica*, 2020;243:51-57.
7. KIM DY, HWANG H, KIM JH *et al*. The association between the frequency of rhegmatogenous retinal detachment and atmospheric temperature. *J Ophthalmol*, 2020;2020:2103743.
8. BEN GHEZALA I, MARIET AS, BENZENINE E *et al*. Incidence of rhegmatogenous retinal detachment in France from 2010 to 2016: seasonal and geographical variations. *Br J Ophthalmol*, 2022;106:1093-1097.
9. BAUDIN F, BENZENINE E, MARIET AS *et al*. Impact of COVID-19 lockdown on surgical procedures for retinal detachment in France : a national database study. *Br J Ophthalmol*, 2021 Nov 19;bjophthalmol-2021-319531.
10. PAAVOLA M, CHEHOVA S, FORSIUS H. Seasonal variations in retinal detachment in Northern Finland and Novosibirsk. *Acta Ophthalmol*, 1983; 61:806-812.



L. BARIOULET, V. SOLER
Hôpital Pierre-Paul Riquet,
CHU de TOULOUSE.

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

Comment diagnostiquer et quantifier une DMLA atrophique ?

RÉSUMÉ : La forme atrophique de DMLA a longtemps été délaissée, probablement par absence de thérapeutique efficace. Néanmoins, il s'agit d'une forme isolée ou associée particulièrement fréquente, qu'il convient de bien connaître pour le suivi et le pronostic de nos patients.

Cette entité a bénéficié ces dernières années d'une définition précise, d'un bilan diagnostique standardisé avec une sémiologie propre, ainsi que d'une quantification précise. L'OCT a notamment été mise en avant comme outil diagnostique avec une entité propre.

Ces descriptions sont le fruit d'une conférence de consensus de la CAM (Classification of Atrophy Meeting-group) avec plusieurs publications.

La quantification passe également par une approche d'imagerie multimodale. Cette standardisation des pratiques trouve un intérêt dans les études cliniques en cours et, nous l'espérons, très bientôt dans nos pratiques cliniques quotidiennes dans l'intérêt de nos patients.

→ M. STREHO

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

L'atrophie est une forme de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) entraînant une dégénérescence de l'épithélium pigmentaire (EP) et/ou de la rétine externe dans la zone maculaire. Elle peut être primitive ou secondaire. Elle peut être isolée ou associée à d'autres formes d'atteintes rétinienne. Ainsi, l'atrophie peut être une complication fréquente dans les dégénérescences maculaires exsudatives dans le temps, limitant ainsi la récupération fonctionnelle. La principale difficulté de l'atrophie est son extraordinaire variabilité phénotypique. Nous avons ainsi différents tableaux cliniques, en fonction de sa localisation, de sa présentation, de son évolution...

L'avènement récent de pistes thérapeutiques, notamment de nombreux essais thérapeutiques dans la DMLA atro-

phique, a requis une réflexion globale et structurée sur sa définition, son bilan et sa sémiologie, notamment en OCT (*Optical coherence tomography*). C'est ce travail qui a été réalisé par la CAM (Classification of Atrophy Meeting-group) avec d'éminents spécialistes du monde entier. Il a abouti à plusieurs publications qui nous permettent d'avoir une approche standardisée, fiable et reproductible de l'atrophie. Sa quantification est un enjeu majeur pour le suivi clinique des patients et pour déterminer l'effet thérapeutique sur la diminution de la vitesse de progression de l'atrophie.

■ Définition

L'atrophie géographique est un terme impropre car il englobe de nombreux phénotypes avec des pronostics souvent différents. Il ne permet pas de déterminer les couches atteintes ni de quantifier la zone concernée par l'atrophie. C'est pour répondre à cela qu'en 2016 la CAM a publié des préconisations concernant la définition à donner et les erreurs à ne

pas commettre lors de l'utilisation de ce terme [1]. En effet, ce terme "d'atrophie géographique", initialement utilisé dans les formes inflammatoires, a évolué avec le temps pour décrire les formes atrophiques de DMLA non exsudative. Nous devrions ainsi plutôt parler d'atrophie de l'épithélium pigmentaire secondaire à la DMLA non exsudative.

Cette première approche de la CAM a également soulevé l'intérêt de quantifier l'atrophie, de manière manuelle ou semi-automatisée, pour en déterminer l'importance. Cette description s'inscrit dans une approche multimodale de l'imagerie de l'atrophie.

La **figure 1** illustre un cas d'atrophie géographique de l'épithélium pigmentaire secondaire à une DMLA non exsudative.

■ Bilan diagnostique

Le diagnostic de DMLA atrophique passe aujourd'hui par une approche d'imagerie multimodale avec une sémiologie propre

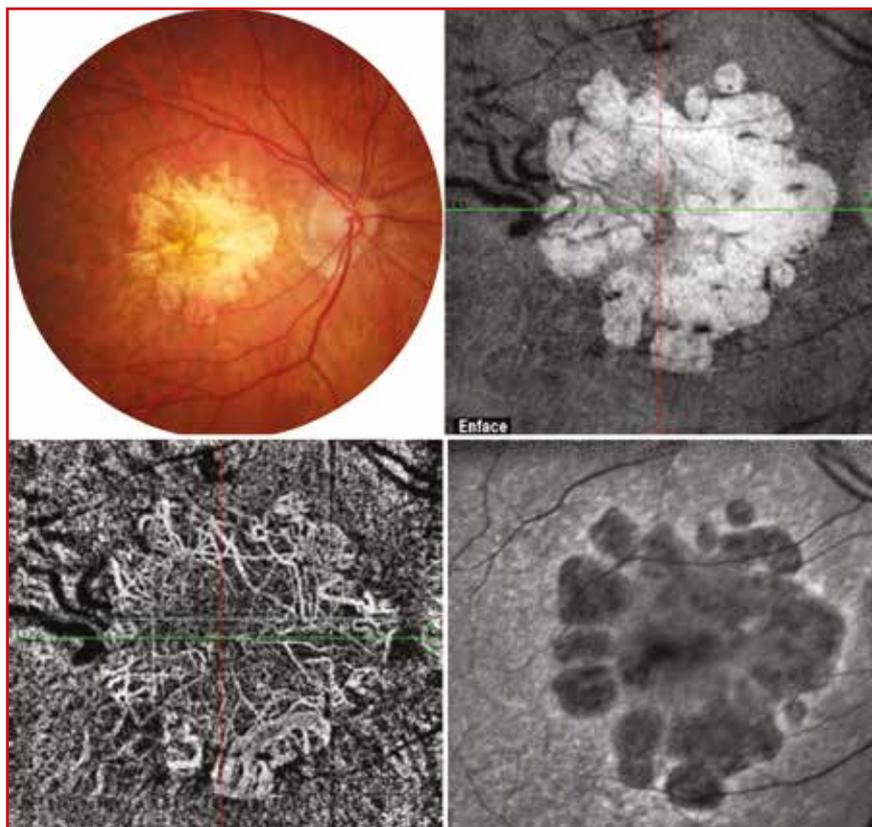


Fig. 1 : Illustration en imagerie multimodale d'une DMLA atrophique (rétinographie couleur, image en IR, OCT en face et OCT-angiographie de la même lésion).

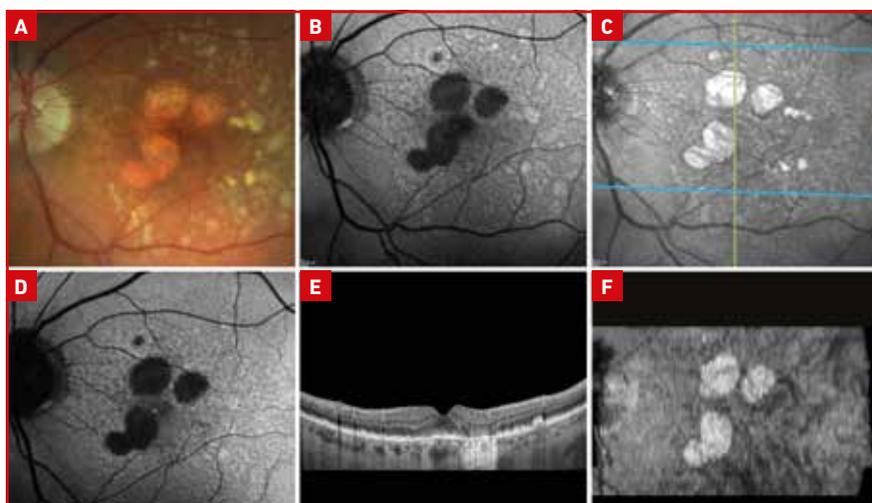


Fig. 2 : Illustration de l'approche multimodale de l'imagerie de l'atrophie (rétinophotographie couleur, autofluorescence, cliché en IR, OCT volumétrique) [2].

pour chaque examen. La technique d'imagerie a évolué avec le temps : tout d'abord le rétinographe, puis le cliché en infrarouge (IR), le cliché en autofluores-

cence et finalement l'OCT. Initialement, l'atrophie était diagnostiquée sur des clichés couleur. De nombreux centres de lecture continuent d'utiliser cette tech-

nique. Néanmoins, il existe des moyens plus précis pour rechercher ces zones. Il convient de bien connaître les avantages et les limitations de chaque technique pour pouvoir les combiner et en obtenir la meilleure sensibilité et spécificité.

La CAM a ainsi publié le bilan initial requis pour le diagnostic d'atrophie [2]. Dans cet article, les auteurs incitent à évoluer vers la multimodalité avec, selon les disponibilités, le rétinographe couleur, le cliché en autofluorescence, le cliché en IR et l'OCT (fig. 2). L'OCT doit passer par une acquisition volumétrique idéalement de minimum 6 mm par 6 mm (ou plus). L'angiographie à la fluorescéine ne rentre pas dans l'imagerie de l'atrophie mais pourra être utilisée pour rechercher une éventuelle complication néovasculaire (pouvant être observée dans 10 % ou plus des cas). Néanmoins, le rétinographe seul peut être suffisant pour le diagnostic d'atrophie.

En France, nous avons la chance de disposer d'un équipement d'imagerie assez complet. Cela doit nous inciter à associer les techniques pour avoir un dépistage et un suivi les plus minutieux possible. L'OCT est l'examen le plus récent et le plus précis pour l'analyse des différentes couches de la rétine et de l'épithélium pigmentaire. C'est donc un examen de choix pour le diagnostic précoce de l'atrophie.

Le **tableau I** présente les descriptions sémiologiques des différentes techniques d'imagerie. L'atrophie est décrite en rétinographie comme une zone de dépigmentation bien délimitée avec visualisation accrue des vaisseaux choroïdiens. En autofluorescence, on va parler de zone hypofluorescente (gris ou noir) bien délimitée à l'exclusion du pigment maculaire ou autres artéfacts. En cliché infrarouge, on parlera de zone hyperreflective bien délimitée, à l'exclusion des artéfacts.

L'OCT a ainsi bénéficié d'une description très précise de ce que l'on appelle

Couleur/multicouleurs	FAF	NIR	OCT
 <ul style="list-style-type: none"> • Bien délimitée • Dépigmentation • Visibilité accrue des vaisseaux choroïdiens 	 <ul style="list-style-type: none"> • Bien délimitée • Hypofluorescence, noir/gris foncé • Exclusion du pigment maculaire ou autres artéfacts 	 <ul style="list-style-type: none"> • Bien délimitée • Hyperréfectivité • Artéfact exclu 	 <ul style="list-style-type: none"> • Zone d'hypertransmission > 250 µm • Zone d'atténuation ou de rupture de l'EP > 250 µm • Dégénérescence de la couche des photorécepteurs (amincissement de la nucléaire externe, perte de la limitante externe, perte de l'ellipsoïde...) • À l'exclusion d'un enroulement ou d'une déchirure de l'EP

© D'après Sadda SR et al.

Tableau 1: Présentation de la description sémiologique de l'atrophie selon les différentes techniques d'imagerie [3].

atrophie [3]. Il s'agit d'une description sur une coupe B-scan avec une zone d'hypertransmission. On y observe une altération de l'épithélium pigmentaire, de la rétine externe (membrane limitante externe, perte de l'ellipsoïde) à l'exclusion d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire. Cette zone doit être égale ou supérieure à 250 µm. On va distinguer l'atrophie en OCT comme une zone "d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la rétine externe" (en anglais, *RORA* ou *RPE and outer retinal atrophy*). Cette classification propose de distinguer la zone d'atrophie incomplète selon la taille et l'absence de tous les signes : on parle alors d'atrophie incomplète (en anglais, *iRORA incomplete RPE and outer retinal atrophy*) ou d'atrophie complète en présence de tous les signes et avec une zone égale ou supérieure à 250 µm (en anglais, *cRORA complete RPE and outer retinal atrophy*) (fig. 3).

D'autres outils, comme l'OCT-angiographie, peuvent être utilisés en pratique clinique courante pour visualiser et diagnostiquer une zone d'atrophie bien délimitée (fig. 4) [4].

Méthodes de quantification

Outre le diagnostic, il convient de pouvoir quantifier la zone d'atrophie avec les dif-

férentes techniques d'imagerie. En effet, la quantification permet un suivi précis et une évaluation du pronostic de l'atrophie. La quantification prendra tout son sens

Modality	System Requirements	Protocol	Use at Baseline (Purpose)	Use at Follow-up (Purpose)	Use at End of Study (Purpose)
CFP	Digital system	3-field 30°-50°	R Establishing diagnosis Detecting hemorrhages Detecting fibrosis Detecting atrophy	R for each visit with FA or FAF (not at each visit, rather approximately every 6 mos) Detection of hemorrhages/fibrosis	R Monitoring long-term follow-up
FAF	SEO (Blue light)	3-field 30°	R Establishing diagnosis Detection and quantification of atrophy	R at selected visits (approximately every 6 mos) Detection/monitoring of atrophy	R Detection/monitoring of atrophy
qAF	Individual decision	rd	O Exploratory purposes	O Exploratory purposes	O Exploratory purposes
NIR	SEO	At least 3-field 30°	R To complement FAF	R or selected visits To complement FAF	R To complement FAF
Multimodal imaging	SEO	3-field 30°	O Alternative to CFP (validation to CFP needed)	O Alternative to CFP (validation to CFP needed)	O Alternative to CFP (validation to CFP needed)
SD-OCT/SS-OCT	Preferably same system at all trial sites	>6 × 6 mm (depending on lesion size) with no >120 µm between scans	R Establishing diagnosis Assessment of NV	R Monitoring atrophy progression Evaluating NV activity Detecting RPE atrophy	R Monitoring atrophy progression Evaluating NV activity Detecting RPE atrophy
FA	Digital system	Central 30° or 50° Mid-phase 3-field Late phase until 30°	R Detection, classification and quantification of NV	R for selected visits (approximately every 6 mos) Detection, classification, and quantification of NV	R Detection, classification, and quantification of NV
ICG-A	Digital system	Central 30° or 50° Mid-phase 3-field Late phase until 25 min	O depending on trial region Establishing diagnosis Classification of NV Quantification of NV	O for selected visits (every 6 mos in particular NV subtypes) Quantification of NV	O In particular NV subtypes Quantification of NV
OCT-A	Individual decision	To be established (usually 3 × 3 or 6 × 6)	O Exploratory purposes	O Exploratory purposes	O Exploratory purposes
Widefield imaging	SEO	Pseudocolor and FAF	O Exploratory purposes	O Exploratory purposes	O Exploratory purposes

CFP = color fundus photography; FA = fluorescein angiography; FAF = fundus autofluorescence; ICG-A = indocyanine green angiography; O = optional; OCT-A = optical coherence tomography angiography; NIR = near-infrared reflectance; NV = neovascularization; qAF = quantitative fundus autofluorescence; R = recommended; RPE = retinal pigment epithelium; SD-OCT = spectral-domain optical coherence tomography; SEO = scanning laser ophthalmoscope; SS-OCT = swept-source optical coherence tomography.

Fig. 3: Illustration des recommandations pour la quantification de l'atrophie pour les études cliniques selon les différentes techniques [3].

POINTS FORTS

- DMLA atrophique : nos connaissances sont insuffisantes mais néanmoins en progrès.
- Standardisation dans la définition, l'imagerie, la sémiologie (CAM).
- Diagnostic en imagerie multimodale.
- Bilan initial, suivi, quantification : rétino-graphie, autofluorescence, IR, OCT en volume.
- Entité propre en OCT (iRORA, cRORA).

avec l'arrivée de thérapeutiques de l'atrophie pour pouvoir suivre les patients.

Actuellement, la quantification a surtout un intérêt pour les études cliniques. Ainsi, pour déterminer l'efficacité d'une molécule, les résultats doivent montrer une réduction ou un arrêt de la progression de l'atrophie. Cette quantification doit être précise, fiable, reproductible et idéalement semi-automatisée. La zone d'atrophie peut être mesurée en rétino-graphie sur des clichés couleur.

Cependant, l'autofluorescence est plus performante pour la visualisation et la quantification de la zone d'atrophie. Il existe des modules semi-automatisés pour mesurer la surface d'atrophie exprimée en mm^2 et le suivi dans le temps avec visualisation des zones de progres-

sion de l'atrophie. On détermine ainsi une vitesse de progression de l'atrophie exprimée en mm^2/an .

L'OCT peut aussi être utilisée pour quantifier les zones d'atrophie. On déterminera ainsi un taux de conversion de la forme incomplète d'atrophie de l'EP et de la rétine externe vers les formes complètes. La plupart des études utilisent l'autofluorescence pour quantifier la zone d'atrophie et déterminer une vitesse de progression. L'efficacité thérapeutique sera déterminée par une réduction de la vitesse de progression de l'atrophie.

Les études les plus récentes prennent également en compte l'OCT avec une analyse de l'évolution de l'atrophie de la forme incomplète à la forme complète. L'efficacité thérapeutique sera démontrée en cas de réduction du taux de conversion de la forme incomplète à la forme complète en OCT. Ces résultats permettent une approche quantitative et statistique pour l'analyse de l'évolution de l'atrophie. Il est certain que l'approche quantitative fera aussi partie de nos pratiques cliniques courantes lorsque des approches thérapeutiques seront disponibles.

Conclusion

L'atrophie a bénéficié ces dernières années d'une nouvelle approche clinique standardisée. Ainsi, nous dispo-

sons désormais d'une définition précise. Nous connaissons le bilan diagnostique nécessaire avec une approche en imagerie multimodale et une sémiologie propre à chaque technique d'imagerie. L'OCT a bénéficié de cette description avec une forme incomplète et une forme complète d'atrophie visualisées sur une coupe B-scan de l'OCT.

La quantification représente une approche scientifique importante pour le suivi et pour démontrer de manière statistique l'efficacité d'une thérapeutique. La CAM a permis ces évolutions grâce à ses publications. Celles-ci doivent nous guider pour comprendre les études cliniques et, nous l'espérons bientôt, nos pratiques cliniques courantes lorsque des thérapeutiques seront disponibles dans l'atrophie.

BIBLIOGRAPHIE

1. SCHMITZ-VALCKENBERG S, SADDA S, STAURENGHI G *et al.*; CAM (Classification of Atrophy Meeting)-Group. GEOGRAPHIC ATROPHY: Semantic Considerations and Literature Review. *Retina*, 2016;36:2250-2264.
2. HOLZ FG, SADDA SR, STAURENGHI G *et al.*; CAM group. Imaging Protocols in Clinical Studies in Advanced Age-Related Macular Degeneration: Recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. *Ophthalmology*, 2017;124:464-478.
3. SADDA SR, GUYMER R, HOLZ FG *et al.* Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*, 2018;125:537-548.
4. STREHO M, LAVALLEE G, AIMADALY M *et al.* Geographic Atrophy and OCT Angiography: Descriptive Study and Correlation With Autofluorescence. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2019;50:e222-e228.



M. STREHO

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

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

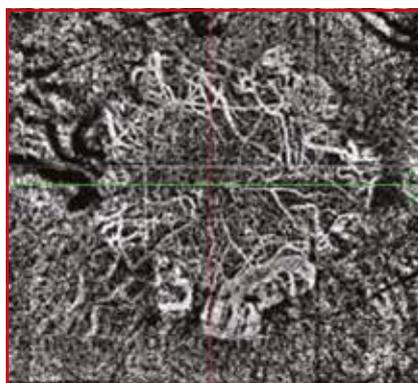


Fig. 4 : Visualisation de la plage d'atrophie bien délimitée en OCT-angiographie. Il s'agit d'un "effet fenêtre" avec visualisation des vaisseaux choroïdiens [4].

Qui peut bénéficier de la thérapie génique et comment ?

RÉSUMÉ : La thérapie génique a prouvé son intérêt en ophtalmologie suite à l'AMM du voretigène néparvovec pour les patients atteints d'une amaurose congénitale de Leber liée à une mutation du gène *RPE65*. Mais d'autres mutations génétiques sont actuellement ciblées par cette approche thérapeutique dans le cadre d'essais cliniques de phase I, II ou III conduits à travers la planète. Au vu de ces avancées, il n'est désormais plus possible de ne pas envisager une recherche de mutation génétique pour tout patient porteur de dystrophie rétinienne. Cette recherche doit en effet permettre de formuler des conseils génétiques pour le patient et sa descendance mais aussi de proposer dès aujourd'hui un traitement validé (ou un essai clinique) ou demain d'autres traitements validés, et ce le plus tôt possible au cours du processus dégénératif rétinien.

→ M. WEBER

Service d'Ophtalmologie, CHU de NANTES.

Si l'on considère que les stratégies s'adressant à l'ARN sont une thérapie génique (TG) à part entière, une très grande partie de la population mondiale y a été exposée *via* la vaccination par vaccin à ARN durant la pandémie de Covid-19.

Avant de détailler quelles sont les personnes susceptibles d'en tirer profit pour des affections ophtalmologiques, revenons sur quelques notions générales à propos de la thérapie génique :

- La thérapie génique consiste à transférer ou modifier du matériel génétique dans des cellules d'un individu porteur d'une maladie génétique ou non génétique.

- Le concept de thérapie génique date de 1947, il a été élaboré par le généticien Clyde Keeler mais a réellement

été démontré par le prix Nobel Joshua Lederberg en 1963.

- Il a fallu attendre 1990 pour qu'un premier essai clinique humain non ophtalmologique voie le jour ; les premiers essais cliniques en ophtalmologie ont démarré en 2006.

- Deux approches peuvent être envisagées, ayant pour cible soit l'ADN (thérapie de supplémentation, édition génétique par endonucléase CRISPR/Cas9, thérapie pharmacologique, optogénétique), soit l'ARN (édition génétique par oligonucléotide antisens).

- Les stratégies à ADN sont efficaces pendant plusieurs années, à la différence des stratégies à ARN dont l'efficacité est transitoire, nécessitant d'être répétées tous les 3 à 6 mois (ce que nous avons pu constater pour les vaccins à ARN contre la Covid-19).

- Les modes de délivrance sont soit :
 - des vecteurs viraux, avec en particulier les virus AAV (*adeno-associated-viruses*)

qui vont permettre de transduire le gène d'intérêt dans le tissu cible ;

- des vecteurs non viraux (nanoparticules, cellules souches mésenchymateuses) ;

- des moyens physiques (électroporation, iontophorèse, sonoporation, lasers, magnétofection, hydroporation, micro-injection).

- Les modes d'administration pour une application ophtalmologique du segment postérieur se font par injection intravitréenne, injection sous-rétinienne et voie supra-choroïdienne.

- Les différentes stratégies de thérapie génique sont :

- la TG de supplémentation visant à apporter un gène déficient ;

- la TG d'inactivation visant à réprimer l'expression d'un gène à l'origine de la sécrétion d'une protéine toxique ;

- l'édition génétique consistant à couper des séquences d'ADN ou d'ARN et à éventuellement les remplacer ;

- la TG pharmacologique dans laquelle c'est l'œil qui fabrique son traitement ;

– l’optogénétique dans laquelle un optogène, exprimé au niveau des cellules ganglionnaires, va transformer la lumière en activité électrique.

Qui peut bénéficier de la thérapie génique ?

Nous n’aborderons ici que les thérapies géniques utilisées pour les pathologies rétinienne :

>>> Les patients atteints d’amaurose congénitale de Leber ou de rétinopathies pigmentaires (RP) sévères précoces en lien avec une **mutation du gène RPE65** peuvent dès à présent bénéficier de la thérapie génique avec un produit disposant d’une autorisation de mise sur le marché (AMM) et d’un remboursement. Le voretigène néparavec dispose en effet d’une AMM européenne depuis 2018 et est intégralement remboursé en France (290 000 € par œil actuellement). Cette thérapie génique de supplémentation a prouvé son efficacité dans une étude de phase III [1]. Les données de vraie vie, notamment françaises, confirment l’intérêt du traitement avec une très nette amélioration de la vision en basse luminosité et de la sensibilité rétinienne, facilitant entre autres les déplacements des patients, et ce à partir d’une quinzaine de jours après le traitement.

Les patients peuvent être traités dès les premières années de vie ou plus tard dès lors qu’il reste suffisamment de cellules rétinienne viables. En général, les deux yeux sont traités à 1 ou 2 semaines d’intervalle afin de minimiser le risque de réponse immunitaire au cours d’un traitement bilatéral différé de plusieurs semaines. Le traitement est basé sur un vecteur viral, l’AAV2, qui va transporter le gène *RPE65*. Il est administré lors d’une procédure chirurgicale après vitrectomie sous la forme d’une injection sous-rétinienne de 300 µL du produit thérapeutique ciblant la région maculaire. Nous avons suffisamment de recul aujourd’hui pour affirmer que le béné-

fique fonctionnel demeure au moins 5 ans après le traitement. Notons qu’environ 10 % des patients peuvent développer une atrophie rétinienne périmaculaire temporaire, laquelle ne compromet néanmoins pas le bénéfice fonctionnel [2].

>>> La thérapie génique est aussi employée pour d’autres dystrophies dans le cadre d’essais cliniques de thérapie génique de supplémentation (à ADN) réalisés dans différents centres ophtalmologiques de la planète (nous ne citerons que les centres européens) :

- **Choroïdérémie** (gène *REP1*) : on recense plusieurs essais de phase I/II, II (Oxford, London, Tübingen pour les centres européens), avec cependant des frustrations suite à l’échec de l’étude de phase III STAR (timrepegene emparavec) qui n’a pas atteint le critère de jugement principal, à savoir une amélioration de l’acuité visuelle de 15 lettres. Ce critère de jugement principal était sans doute trop ambitieux, mais pour autant il ne remet pas en cause cette approche thérapeutique.

- **RPGR dans le cadre des rétinopathies pigmentaires liées à l’X** : plusieurs essais sont menés, principalement aux États-Unis mais aussi à Londres et vraisemblablement bientôt en France (Quinze-Vingts à Paris, CHU de Strasbourg), déjà en phase III. L’étude de phase II/III XIRIUS avec le cotoretigène toliparavec a également failli par rapport au critère de jugement principal, néanmoins une tendance positive a été retrouvée pour plusieurs critères de jugement secondaires préspecifiés.

- **Achromatopsie** (mutations des gènes *CNGB3*, *CNGA3*), **rétinoschisis lié à l’X** (mutation du gène *RS1*), **mutation du gène *PDE6β*** : des essais cliniques de phase I/II sont en cours.

>>> Les dystrophies rétinienne peuvent également bénéficier de la thérapie génique d’essais de phase I/II de thérapie génique de “gene editing” par oligonucléotides antisens (stratégies ARN).

Il s’agit de :

- la maladie de **Usher de type 2** ;
- la rétinopathie pigmentaire autosomique dominante liée à une **mutation du gène de la rhodopsine** ;
- l’amaurose congénitale de Leber (ACL) en lien avec une **mutation du gène *CEP290***. Une étude de phase II/III avec du sepfarsen (oligonucléotide antisens injecté dans le vitré) n’a pas atteint son critère de jugement principal (amélioration de l’acuité visuelle par rapport à un groupe contrôle). Néanmoins, en réajustant avec des critères au moment de l’inclusion, un bénéfice est retrouvé comme l’avait montré l’étude de phase I/II. Cela souligne la difficulté de confirmer les différences – pour cet essai mais plus généralement pour les différents essais cliniques de thérapie génique au cours des dystrophies rétinienne – étant donné la grande variabilité des atteintes rétinienne et le faible nombre de patients traités.

>>> Enfin, les patients ayant perdu toute vision suite à une dystrophie rétinienne évoluée peuvent éventuellement bénéficier d’un essai clinique d’optogénétique actuellement conduit à l’hôpital des Quinze-Vingts à Paris.

Comment en faire bénéficier les patients ?

Il est possible de génotyper tout porteur de dystrophie rétinienne, et ce quels que soient son âge et l’ancienneté de l’atteinte (+++). Les intérêts du diagnostic génétique sont multiples :

- meilleure compréhension de la maladie et de son pronostic ;
- meilleur suivi du patient ;
- orientation vers un éventuel traitement (avec AMM ou essai clinique) ;
- conseil génétique pour la famille et la descendance.

Pour cela, on peut :

>>> soit adresser les patients RP à des centres de compétences ou de référence

POINTS FORTS

- La thérapie génique a déjà fait la preuve de son intérêt dans les dystrophies rétinienne liées à une mutation *RPE65*.
- D'autres mutations génétiques font l'objet de dizaines d'essais cliniques.
- Tout patient porteur d'une dystrophie rétinienne doit bénéficier d'une recherche génétique.
- Cela peut se faire par l'intermédiaire de centres de référence ou de compétences de ces pathologies ou d'ophtalmologistes en lien avec des services de génétique médicale.
- La recherche de mutations génétiques est aujourd'hui mieux organisée et permet, entre autres, de rechercher une mutation parmi un panel de 290 gènes responsables de dystrophies rétinienne.
- Cela nous permettra à l'avenir d'avoir des mutations identifiées pour ne pas retarder la mise en place d'un traitement une fois celui-ci validé.

pour phénotypage et génotypage. La **figure 1** présente la carte actuelle des centres de référence et de compétences pour les dystrophies rétinienne.



Fig. 1 : Carte des centres de référence et de compétences en France pour les dystrophies rétinienne. <https://www.sensgene.com>

>>> soit, à défaut de proximité ou de disponibilité de ces centres de compétences ou de référence, adresser les patients à des spécialistes de la rétine, le plus souvent hospitalo-universitaires, en vue d'une consultation de génétique médicale.

Ces consultations déboucheront sur la recherche d'un panel de gènes qui aujourd'hui concerne pas moins de 290 gènes responsables de dystrophies rétinienne. L'interprétation des résultats sera faite en tenant compte de la compatibilité des mutations retrouvées par rapport au phénotype de la dystrophie rétinienne et du degré de pathogénicité de cette (ou ces) mutation(s).

Le plan France génomique 2025 est en train de mettre en place des réunions multidisciplinaires réunissant des spécialistes ophtalmologistes des dystrophies rétinienne, des biologistes et des généticiens afin de valider la responsabilité des mutations retrouvées dans l'affection ou de pousser plus avant d'autres analyses génétiques.

Les sites internet <https://www.orpha.net> et <https://clinicaltrials.gov> permettent de retrouver d'éventuels essais cliniques en cours dans le monde entier en lien avec une dystrophie rétinienne ou une mutation génétique.

Nous n'avons pas abordé dans cet article les maladies rétinienne acquises, qui bénéficient également d'essais cliniques de thérapie génique: RGX314 ou ADVM-22 pour la DMLA humide, la rétinopathie diabétique et l'œdème maculaire diabétique, et GT005 (facteur CFI) ou sCD59 (anti-complexe d'attaque membranaire) pour la DMLA atrophique.

BIBLIOGRAPHIE

1. RUSSEL S, BENNETT J, WELLMAN JA *et al.* Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;390:849-860.
2. GANGE WS, SISK RA, BESIRLI CG *et al.* Perifoveal Chorioretinal Atrophy after Subretinal Voretigene Neparvovec-rzyl for RPE65-Mediated Leber Congenital Amaurosis. *Ophthalmol Retina*, 2022; 6:58-64.



M. WEBER
Service d'Ophtalmologie,
CHU de NANTES.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêt suivants: consultant pour AbbVie, Coave Therapeutics, Janssen, Novartis, Théa.

Prophylaxie de l'endophtalmie dans la chirurgie rétinovitréenne

RÉSUMÉ : Les endophtalmies dans la chirurgie rétinovitréenne représentent une importante proportion des endophtalmies toutes chirurgies confondues.

Afin de minimiser le risque d'endophtalmie, et ce d'autant plus dans les chirurgies où ce risque est majoré telles que les chirurgies maculaires, il faudra veiller à préparer avec soin les voies d'abord, qui sont également les voies d'entrée potentielles des germes dans la cavité vitréenne.

Enfin, si l'intérêt d'une antibioprofylaxie n'a pas été démontré dans les chirurgies rétinovitréennes, l'injection intracaméculaire de céfuroxime est recommandée dans les chirurgies combinées.

En l'absence de recommandations établies, la rédaction d'un consensus professionnel sur la prophylaxie de l'endophtalmie dans la chirurgie rétinovitréenne sera prochainement proposée au sein de la SFO.

→ P. EID, C. CREUZOT-GARCHER
Service d'Ophtalmologie, CHU de DIJON.

L'endophtalmie représente l'une des complications les plus redoutées des chirurgies intraoculaires. Bien que rare, sa survenue met en péril le pronostic visuel et l'intégrité anatomique du globe oculaire, avec une acuité visuelle finale inférieure à 20/100 chez plus de 30 % des patients malgré un diagnostic précoce et un traitement adapté (*fig. 1*) [1, 2].



Fig. 1 : Photographie du segment antérieur d'une endophtalmie aiguë de l'œil droit à 6 jours d'une chirurgie de la membrane épitréénienne.

Largement étudiée dans la chirurgie de la cataracte, l'endophtalmie est également un risque à prendre en compte au cours des chirurgies rétinovitréennes, avec une incidence estimée dans la littérature comprise entre 0,05 et 0,15 % [3-5].

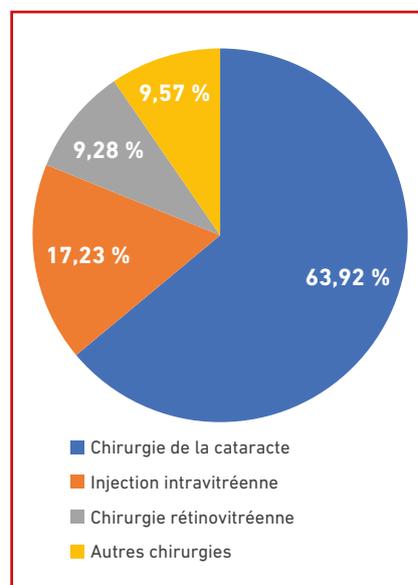


Fig. 2 : Représentation de la proportion des endophtalmies en fonction du type de procédure intraoculaire entre 2009 et 2018 en France. D'après [4].

Avec l'évolution des techniques, le volume global de chirurgies rétinovitréennes ne cesse d'augmenter, passant de 46 881 en 2009 à 64 700 en 2017 en France. Contrairement aux endophtalmies après la chirurgie de la cataracte dont l'incidence est en diminution, celles liées aux chirurgies rétinovitréennes restent stables.

D'après une étude récente s'intéressant aux chirurgies intraoculaires en France entre 2009 et 2018, le nombre d'endophtalmies associées aux chirurgies rétinovitréennes représente 9,28 % des endophtalmies toutes chirurgies intraoculaires confondues, soit une proportion non négligeable par rapport au nombre de chirurgies rétinovitréennes pratiquées chaque année (*fig. 2*) [4].

Ce que l'on sait : antibioprofylaxie et chirurgie de la cataracte

C'est dans la chirurgie de la cataracte que la question de la prophylaxie a été la plus étudiée. On peut s'appuyer sur de larges

POINTS FORTS

- Le temps de désinfection à la povidone iodée est irremplaçable.
- Préparation soigneuse des sclérotomies : déplacement conjonctival et incisions tunnelisées.
- Rigueur essentielle en fin d'intervention : fermeture sur œil dur et recherche d'incarcérations vitréennes dans les sclérotomies.
- Les chirurgies rétinovitréennes constituent la première cause non traumatique d'endophtalmie avec plus de deux fois le taux observé dans la chirurgie de la cataracte seule.
- Les chirurgies combinées sont associées à un surrisque d'endophtalmie par rapport à la chirurgie de la cataracte seule, essentiellement lié à la chirurgie rétinovitréenne. L'injection intracaméculaire de céfuroxime 0,1 mg en fin d'intervention est recommandée lors des chirurgies combinées comme dans les ruptures capsulaires.
- Absence de consensus sur une antibioprophylaxie en chirurgie rétinovitréenne : travail à initier pour un consensus professionnel.

études prospectives, notamment celle de l'European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS) menée sur plus de 16 600 patients dans 9 pays différents. Cet essai clinique randomisé a permis de montrer l'efficacité de l'injection intracaméculaire de 1 mg de céfuroxime diluée dans 0,1 mL de solution salée en fin d'intervention, qui diminuait par 5 le risque d'endophtalmie [6]. L'efficacité de cette antibioprophylaxie a été confirmée en vraie vie avec la chute drastique du taux d'endophtalmie à partir du moment où a été introduite la solution commerciale de céfuroxime en intracaméculaire, permettant la généralisation de cette pratique. Celle-ci a alors connu un essor exponentiel en France, passant de 0,60 % en 2005 à 80,03 % en 2014 [7].

L'utilisation de cette céphalosporine de deuxième génération est non seulement efficace mais également sûre puisqu'elle n'est pas associée à une augmentation du risque d'œdème maculaire cystoïde aussi bien lors de chirurgies de la cataracte simples qu'en cas de rupture capsulaire [8]. Cette dernière situation est

particulièrement à risque d'endophtalmie, rendant l'injection de céfuroxime en fin d'intervention d'autant plus nécessaire [7].

Qu'en est-il des chirurgies combinées ?

Grâce à l'évolution des techniques opératoires (micro-incisions inférieures à 2 mm, stabilité de la chambre antérieure et meilleur contrôle des conditions opératoires), mais également dans une logique d'optimisation médico-économique, la tendance ces 15 dernières années est à la réalisation de chirurgies combinées [9]. De plus, elles permettent la diminution du nombre d'hospitalisations et une récupération visuelle plus rapide, ce qui améliore le confort et la satisfaction du patient. Cependant, le risque d'endophtalmie est majoré dans ces chirurgies combinées par rapport à une chirurgie de la cataracte seule et il apparaît que ce surrisque est essentiellement lié à la chirurgie rétinovitréenne [7]. La

prophylaxie par injection intracaméculaire de céfuroxime est donc particulièrement indiquée en cas de chirurgie combinée rétinovitréenne.

Une étude récente a été menée sur les endophtalmies dans les chirurgies maculaires, à savoir les chirurgies de membranes épirétiniennes et trous maculaires. Contrairement aux chirurgies de décollement de rétine, les chirurgies maculaires sont des interventions simples, homogènes et bien codifiées. Le taux d'endophtalmie dans les chirurgies maculaires de façon globale est plus élevé que dans les chirurgies de cataracte avec une incidence de 0,25 % pour les premières. De plus, on note une très nette différence entre ces deux chirurgies avec deux fois plus de risque d'endophtalmie dans les chirurgies de membrane épirétinienne (0,30 %) par rapport aux trous maculaires (0,14 %) [10].

L'origine de ce surrisque dans les chirurgies de membranes épirétiniennes est probablement multifactorielle. Les facteurs de risque suspectés comprennent une vitrectomie moins complète dans les chirurgies de membranes épirétiniennes, favorisant un milieu propice à la prolifération bactérienne, et l'absence de tamponnement en fin d'intervention pouvant contribuer à la présence d'une hypotonie et d'une incarceration de vitré dans les sclérotomies.

Évolution des techniques en chirurgie rétinovitréenne

Depuis son introduction dans les années 1970, la vitrectomie à la *pars plana* est devenue la technique chirurgicale de référence pour la prise en charge de nombreuses atteintes du segment postérieur telles que les hémorragies intravitréennes, les décollements de rétine et les chirurgies maculaires.

L'essor de la chirurgie rétinovitréenne a été possible notamment grâce aux évolutions technologiques permettant une

miniaturisation progressive des instruments et le passage de la vitrectomie 17 Gauge (G) à 20 G puis plus récemment aux techniques dites de *microincision vitrectomy surgery* (MIVS), soit 23 G, 25 G et 27 G. Contrairement à la vitrectomie 20 G, les MIVS présentent l'avantage d'un abord transconjonctival sans suture des sclérotomies en fin d'intervention.

La littérature est partagée quant au risque d'endophtalmie associé à ces différentes modalités chirurgicales. Globalement, on retiendra que les techniques MIVS ne semblent pas être moins pourvoyeuses d'endophtalmies par rapport à la vitrectomie 20 G [3]. L'avantage permis par la miniaturisation des instruments est probablement contrebalancé par l'absence de sutures des sclérotomies, rendant celles-ci parfois moins étanches. En effet, on peut noter un effet temporel avec le passage à la vitrectomie transconjonctivale sans suture en 2010-2011 qui a été associé à une majoration du taux d'endophtalmie dans les chirurgies macu-

lares par rapport à 2008-2009, mais cette augmentation s'est ensuite estompée (fig. 3) [10].

Bonnes pratiques en chirurgie rétinovitréenne

Il n'existe pas à ce jour de consensus concernant l'utilisation d'une antibio-prophylaxie au cours de la chirurgie rétinovitréenne. Cependant, le respect de certaines conditions peropératoires permet de minimiser ce risque.

Tout d'abord, l'asepsie à la povidone iodée demeure le *gold standard* universel permettant de diminuer le risque d'endophtalmie [11]. L'allergie à la povidone iodée étant exceptionnelle, l'utilisation de tout autre produit antiseptique est à bannir du fait d'une moindre efficacité ou d'un risque de toxicité cornéenne [12]. Pour rappel, cette asepsie doit concerner le plan cutané mais également les culs-de-sac conjon-

ctivaux, avec un temps d'action minimum de 2 minutes.

Il faut également s'astreindre à une préparation soigneuse du site opératoire, avec un isolement des cils, vecteurs de germes potentiellement pourvoyeurs d'endophtalmies.

Dès le début de la chirurgie, la mise en place minutieuse des plugs de vitrectomie est une étape essentielle. Il faut veiller à un décalage systématique de la conjonctive et à la tunnelisation oblique lors du passage transcléral. Cela permet d'obtenir une meilleure étanchéité des sclérotomies sans suture et donc de limiter la migration intraoculaire de germes de la surface oculaire.

En fin d'intervention, il est primordial de ne pas négliger le contrôle soigneux des orifices à l'ablation des plugs et de traquer l'incarcération d'une mèche de vitré [13]. Il sera également important d'éviter de terminer l'intervention sur un œil hypotone, surtout en l'absence de tamponnement interne.

Afin d'homogénéiser les pratiques, il sera prochainement proposé la rédaction d'un consensus professionnel permettant d'encadrer la prophylaxie dans la chirurgie rétinovitréenne, en collaboration avec la Fédération française de la macula, le Club francophone des spécialistes de la rétine et la Société française d'ophtalmologie.

Conclusion

Au total, la prophylaxie des endophtalmies dans les chirurgies rétinovitréennes repose sur plusieurs gestes à ne pas négliger : le déplacement conjonctival, des incisions tunnelisées, la fermeture sur œil non hypotone et surtout la recherche d'incarcérations vitréennes à l'ablation des plugs. Mis à part dans les chirurgies combinées où on réalisera une injection intracamérulaire de céfuroxime, aucune antibio-prophylaxie n'est actuellement recommandée.

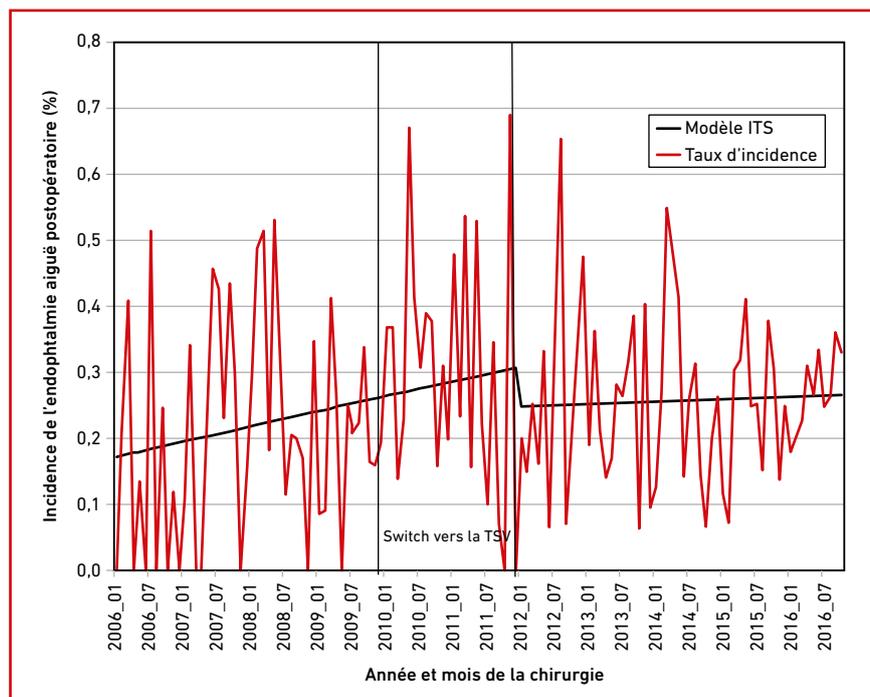


Fig. 3 : Tendances dans les incidences d'endophtalmie aiguë après chirurgie maculaire (membrane épéritinienne et trou maculaire) en France entre 2006 et 2016 : étude de séries temporelles interrompues. ITS : *interrupted time series* (séries temporelles interrompues); TSV : *transconjunctival sutureless vitrectomy* (vitrectomie transconjonctivale sans sutures). D'après [10].

BIBLIOGRAPHIE

1. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1995;113:1479-1496.
2. COMBEY DE LAMBERT A, CAMPOLMI N, CORNUT PL *et al*. Baseline factors predictive of visual prognosis in acute postoperative bacterial endophthalmitis in patients undergoing cataract surgery. *JAMA Ophthalmol*, 2013;131:1159-1166.
3. CHEN G, TZEKOV R, LI W *et al*. Incidence of endophthalmitis after vitrectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Retina*, 2019;39:844-852.
4. BAUDIN F, BENZENINE E, MARIET AS *et al*. Epidemiology of Acute Endophthalmitis after Intraocular Procedures: A National Database Study. *Ophthalmol Retina*, 2022;6:442-449.
5. DAVE VP, PATHENGAY A, BASU S *et al*. Endophthalmitis After Pars Plana Vitrectomy: Clinical Features, Risk Factors, and Management Outcomes.

6. Endophthalmitis Study Group ESCRS: Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg*, 2007;33:978-988.
7. CREUZOT-GARCHER C, BENZENINE E, MARIET AS *et al*. Incidence of Acute Postoperative Endophthalmitis after Cataract Surgery: A Nationwide Study in France from 2005 to 2014. *Ophthalmology*, 2016;123:1414-1420.
8. DAIEN V, PAPINAUD L, GILLIES MC *et al*. Effectiveness and Safety of an Intracameral Injection of Cefuroxime for the Prevention of Endophthalmitis After Cataract Surgery With or Without Perioperative Capsular Rupture. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:810-816.
9. CREUZOT-GARCHER CP, MARIET AS, BENZENINE E *et al*. Is combined cataract surgery associated with acute postoperative endophthalmitis? A nationwide study from 2005 to 2014. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:534-538.
10. BEN GHEZALA I, MARIET AS, BENZENINE E *et al*. Incidence of acute postoperative

- endophthalmitis following macular surgery in France between 2006 and 2016. *Acta Ophthalmol*, 2020;98:e333-e338.
11. AHMED Y, SCOTT IU, PATHENGAY A *et al*. Povidone-iodine for endophthalmitis prophylaxis. *Am J Ophthalmol*, 2014;157:503-504.
12. WYKOFF CC, FLYNN HW JR, HAN DP. Allergy to povidone-iodine and cephalosporins: the clinical dilemma in ophthalmic use. *Am J Ophthalmol*, 2011;151:4-6.
13. VENKATESH P, VERMA L, TEWARI H. Posterior vitreous wick syndrome: a potential cause of endophthalmitis following vitreo-retinal surgery. *Med Hypotheses*, 2002;58:513-515.



**P. EID,
C. CREUZOT-GARCHER**
Service d'Ophtalmologie,
CHU de DIJON.

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

réalités

OPHTALMOLOGIQUES

oui, je m'abonne à *Réalités Ophtalmologiques*

Médecin : 1 an : 60 € 2 ans : 95 €

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

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

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

Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

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

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature:

Quand proposer une biothérapie dans les uvéites postérieures ?

RÉSUMÉ: Les uvéites postérieures non infectieuses nécessitent un traitement systémique qui comprend en première intention une corticothérapie. En cas de corticodépendance, un traitement immunosuppresseur est envisagé. En cas d'inefficacité, une biothérapie est envisagée, principalement les anti-TNF α . Dans la maladie de Behçet ou les vascularites sévères engageant le pronostic visuel, les anti-TNF α sont introduits d'emblée. Le tocilizumab est très efficace pour les œdèmes maculaires inflammatoires réfractaires.

→ A. TOUTÉE¹, M. LECLERCQ²,
D. SAADOUN³, B. BODAGHI¹

¹ Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

² Service de Médecine interne, CHU de Rouen.

³ Service de Médecine interne et Immunologie
clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Les uvéites postérieures (UP) sont des inflammations prédominantes sur la rétine et la choroïde. Ce sont des pathologies rares mais potentiellement cécitantes. Les uvéites postérieures représentent la cinquième cause de perte visuelle dans les pays développés, affectant une population jeune et active (20-50 ans). Le pronostic visuel sévère est lié aux complications oculaires de type œdème ou ischémie maculaire, cataracte ou glaucome. Le traitement des uvéites est primordial pour traiter l'inflammation et la maladie responsable, éviter les complications, les séquelles visuelles irréversibles et prévenir les rechutes.

Les étiologies des UP sont très variées, avec des pathologies infectieuses et non infectieuses. L'inflammation peut être d'origine systémique (sarcoïdose, maladie de Behçet, syphilis...) ou limitée à l'œil (rétinohoroidopathie de type birdshot par exemple). Nous allons uniquement nous intéresser aux uvéites postérieures non infectieuses (UPNI).

L'avènement des biothérapies a permis un changement important dans leur prise en charge. Les biothérapies sont des traitements efficaces pour les uvéites non infectieuses sévères, corticodépendantes ou réfractaires aux immunosuppresseurs conventionnels.

■ Biothérapies

Les agents biologiques ou biothérapies sont des traitements apparus depuis une vingtaine d'années. Ils ont apporté un énorme bénéfice dans les pathologies inflammatoires rhumatismales, entérocolopathies inflammatoires, psoriasis ou certaines formes d'uvéites dont les UPNI. Ces traitements ont révolutionné la prise en charge et le devenir des patients en termes de morbidité/mortalité, de fonction et de qualité de vie, mais ils ont malheureusement des effets secondaires et un coût financier important.

Les biothérapies sont des médicaments qui modulent les réponses immunitaires de façon ciblée, entraînant des effets anti-inflammatoires. La plupart des biothérapies utilisées dans les uvéites bloquent l'effet de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF, l'IL6 ou l'IL17. D'autres bloquent des interactions intercellulaires (CTLA4-Ig)

ou ont un effet déplétant sur les lymphocytes B. Elles bloquent donc la cascade inflammatoire de manière plus ciblée que les corticoïdes, permettant une efficacité accrue et limitant les effets secondaires. La cytokine pro-inflammatoire TNF α participe à la rupture de la barrière hématorétinienne. Cette cytokine et son récepteur sont retrouvés à des taux élevés dans le sérum et l'humeur aqueuse des patients avec uvéite. D'autres cytokines pro-inflammatoires ont été identifiées dans l'humeur aqueuse [1] de patients ayant une UPNI (syndrome de Voght-Koyanagi-Harada [VKH], Behçet et birdshot), telles IL17, IL1 et IL6.

Les biothérapies actuellement utilisées dans les uvéites sont principalement :

- anti-TNF α : adalimumab (anticorps monoclonal humain par voie sous-cutanée), infliximab (anticorps monoclonal chimérique par voie intraveineuse et sous-cutanée);
- récepteur anti-IL6 : tocilizumab (anticorps monoclonal humanisé par voie intraveineuse ou sous-cutanée);
- anti-CD20 : rituximab (anticorps monoclonal chimérique par voie intraveineuse, effet déplétant sur les lymphocytes B);
- autres biothérapies : anti-IL17 (secukinumab par voie sous-cutanée ou intraveineuse), anti-sous-unité P40

(sous-unité commune aux cytokines IL12 et IL23, ustékinumab), inhibiteur de JAK1 (*per os*), anti-IL1 (anakinra, canakinumab).

Conduite à tenir thérapeutique (hors maladies systémiques type Behçet)

Les stratégies thérapeutiques des UPNI ont progressivement évolué au fil des ans. Pour les uvéites non infectieuses intermédiaires, postérieures ou panuvéites, surtout en cas d'atteinte bilatérale, le traitement par voie systémique est privilégié. Le traitement est adapté à l'étiologie et à la sévérité de l'uvéite (fig. 1).

>>> La corticothérapie systémique constitue la première ligne de traitement.

>>> En cas d'inflammation sévère et/ou persistante malgré une corticothérapie bien menée, il faut envisager en deuxième ligne des traitements supplémentaires comme les immunosuppresseurs conventionnels (méthotrexate, mycophénolate mofétil [3] ou ciclosporine) ou les immunomodulateurs (interféron $\alpha 2a$). Les immunosuppresseurs ont prouvé leur efficacité pour résoudre l'inflammation intraoculaire et obtenir une épargne cortisonique [4]. Cependant, le risque d'échec sous immunosuppres-

seur persiste autour de 30 %. En cas de corticorésistance, définie par l'absence de réponse à des doses élevées de corticoïdes $\geq 0,5$ mg/kg/j, il faut toujours éliminer une infection, une pseudo-uvéite ou un défaut d'observance avant d'envisager une escalade thérapeutique.

>>> En troisième ligne, on peut envisager les biothérapies. Celles-ci ont permis une révolution thérapeutique pour les uvéites potentiellement cécitantes et sont de plus en plus utilisées pour traiter ces inflammations sévères ou réfractaires. Les anticorps anti-TNF α sont les agents biologiques de première intention sauf contre-indication [5].

En cas de situation ophtalmologique engageant le pronostic visuel (uvéite sévère sur maladie de Behçet, vascularite occlusive non infectieuse sévère) ou de complication(s) importante(s) au diagnostic, un traitement par biothérapie peut être discuté d'emblée associé à un traitement immunomodulateur/immunosuppresseur de type méthotrexate.

Il y a une exception pour la maladie de Behçet. Les recommandations d'experts préconisent l'association immédiate d'azathioprine ou interféron α aux corticoïdes systémiques pour toute uvéite liée à la maladie de Behçet. En cas d'uvéite avec menace de baisse visuelle (uvéite

postérieure sévère ou panuvéite) sur Behçet, il faut instaurer d'emblée une association de corticoïdes systémiques et une biothérapie par anti-TNF α (ou alternative avec interféron α) [2].

La durée de la biothérapie n'est pas définie, car elle a une action suspensive sur l'inflammation, qui peut donc récidiver à l'arrêt. Après l'obtention d'une rémission durable et une réduction significative de la corticothérapie (≤ 5 mg/j de prednisone), il est recommandé d'espacer les administrations d'agents biologiques avant d'envisager leur arrêt définitif. Chez un patient avec traitement conventionnel, anti-TNF α ou autres biologiques, une diminution ou un arrêt du traitement ne doivent être discutés, sauf cas exceptionnel, qu'après 2 ans au moins de rémission ophtalmologique dans le cadre d'une maladie de Behçet, et au moins 1 an dans les autres UCNI avec une surveillance ophtalmologique prolongée.

Détails sur les principales biothérapies utilisées dans les uvéites postérieures

1. Les anti-TNF α

Les anti-TNF α (adalimumab ou infliximab) agissent rapidement sur l'inflammation, diminuent significativement le risque de rechute et de baisse d'acuité visuelle à la décroissance de la corticothérapie, tout en ayant un bon profil de tolérance à court terme. L'infliximab et l'adalimumab ont un profil de tolérance et d'efficacité assez proche dans les uvéites non infectieuses réfractaires, avec un taux de réponse à 6 et 12 mois de 87 % et 93 % respectivement [6].

L'adalimumab a l'AMM depuis 2017 pour le traitement des uvéites non infectieuses non antérieures (UNINA) en cas de corticodépendance ou de contre-indication aux corticostéroïdes chez les adultes, ou en cas d'inefficacité ou de non-tolérance des médicaments immunosuppresseurs conventionnels.

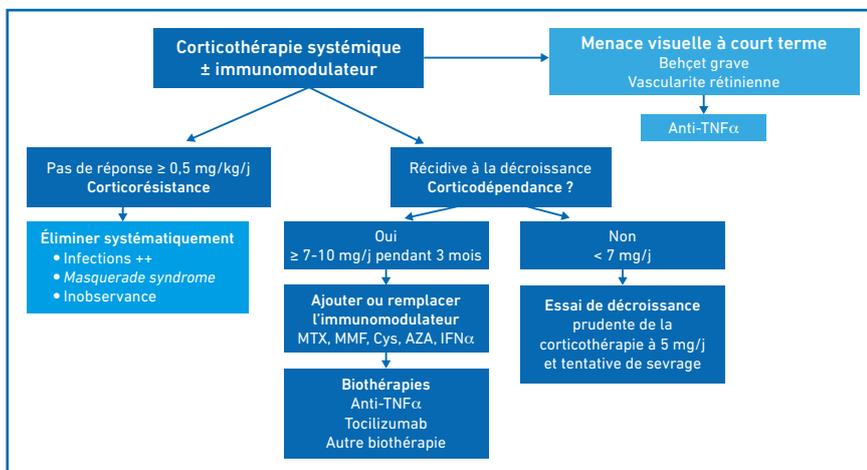


Fig. 1 : Algorithme de traitement systémique de l'uvéite sévère non infectieuse intermédiaire, postérieure ou panuvéite de l'adulte. PND 2020 [2].

POINTS FORTS

- Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge thérapeutique des uvéites non infectieuses sévères et sont efficaces pour traiter les inflammations sévères corticodépendantes ou ne répondant pas aux immunosuppresseurs.
- Les anti-TNF α sont instaurés en première intention pour les uvéites engageant le pronostic visuel de la maladie de Behçet.
- Le tocilizumab a une efficacité remarquable sur les œdèmes maculaires inflammatoires réfractaires.

Il a aussi l'AMM pour le traitement des uvéites de l'enfant liées à l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) ou d'uvéites antérieures récidivantes (> 3/an) sur spondylarthrite ankylosante axiale. C'est l'anti-TNF α le plus utilisé dans les uvéites non infectieuses. L'efficacité des anti-TNF α sur la vascularite rétinienne a été démontrée à partir des études sur la maladie de Behçet, permettant une

réduction de 91 % de la vascularite rétinienne dès la première année [7].

L'infliximab est recommandé comme traitement de première intention en cas d'uvéite menaçant la vision dans la maladie de Behçet (vascularite sévère, ischémie maculaire, œdème maculaire cystoïde, patient monophthalme). Les données manquent pour affirmer la

supériorité de l'adalimumab par rapport à l'infliximab.

En cas d'échec thérapeutique, l'adhésion au traitement doit être systématiquement remise en cause. En cas de diminution de leur efficacité au cours du temps, il faut doser la concentration plasmatique d'anti-TNF α et rechercher des auto-anticorps anti-TNF α . Plusieurs stratégies sont possibles en cas d'échec d'un agent anti-TNF α : passage à un autre agent anti-TNF α , augmentation de la dose, réduction de l'intervalle entre les injections ou passage à une autre biothérapie (agent anti-IL6).

Les effets indésirables les plus fréquents incluent les infections dont la tuberculose, les réactivations virales, les réactions anaphylactoïdes, le développement de maladies auto-immunes (comme le lupus ou les vascularites systémiques) et de pathologies démyélinisantes (*fig. 2*).

2. Tocilizumab

Le tocilizumab (TCZ) est approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Still ou la maladie de Horton. Il a montré son efficacité pour l'amélioration significative de l'acuité visuelle, une diminution de l'inflammation oculaire et des vascularites rétinienne. De façon remarquable, il permet une correction durable de l'œdème maculaire (OM) chez 80 % des patients ayant un OM réfractaire aux immunosuppresseurs conventionnels et aux biothérapies (par exemple, œdème maculaire du birdshot [8]). Le risque de rechute d'œdème maculaire est très important dès 1-3 mois après son arrêt. Le TCZ a aussi montré une efficacité dans le traitement des uvéites de Behçet réfractaires à au moins un agent anti-TNF α (*fig. 3*) [9].

En cas d'échec des immunomodulateurs/immunosuppresseurs conventionnels, et/ou des anti-TNF α , le recours aux autres agents biologiques peut être discuté dans certaines indications.

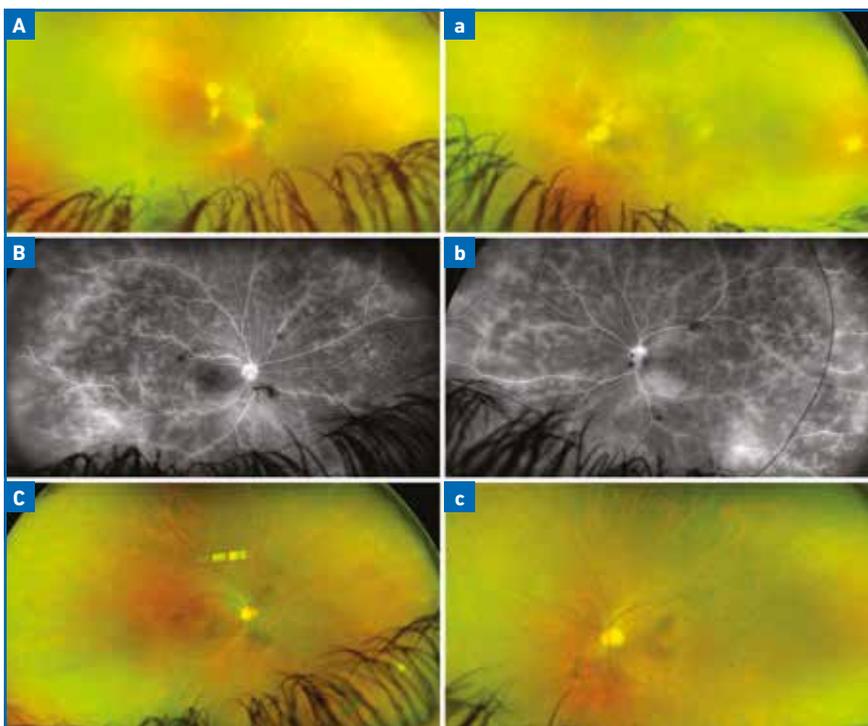


Fig. 2 : Femme de 32 ans ayant une panuvéite bilatérale non granulomateuse liée à une maladie de Behçet avec une hyalite, des infiltrats rétinien inflammatoires et une vascularite (**A, a**). L'angiographie à la fluoresceïne montre une vascularite diffuse sévère (**B, b**). Le traitement par anti-TNF α et corticoïdes systémiques permet une résolution de l'inflammation durable.

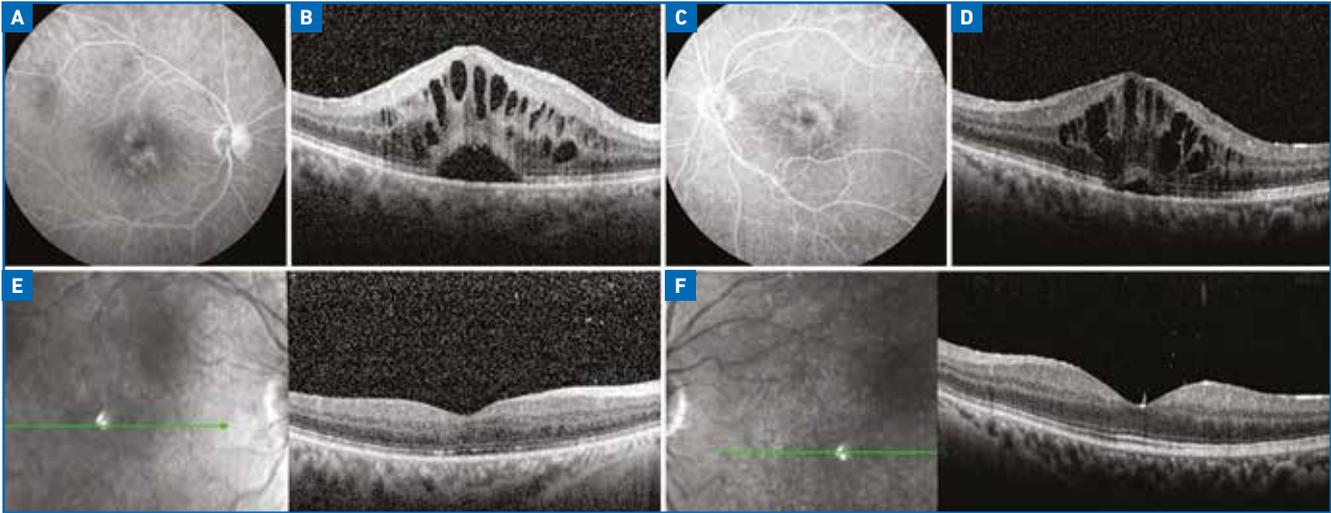


Fig. 3 : Homme de 40 ans ayant un œdème maculaire sévère sur œil droit (A, B) et gauche (C, D) compliquant une rétinocoroïdopathie de type birdshot. Cet œdème maculaire est corticodépendant et réfractaire aux anti-TNF. L'angiographie à la fluorescéine montre l'œdème maculaire bilatéral (A, C). Le tocilizumab a permis d'amender complètement l'œdème en 3 mois (E, F).

Les effets indésirables sont le risque accru d'infection (8 %) et le risque d'hépatite ou de cytopénie.

Conclusion

La stratégie thérapeutique des uvéites non infectieuses a évolué au cours des dernières années. Le traitement doit contrôler rapidement l'inflammation intraoculaire, prévenir les lésions oculaires irrémédiables et permettre une épargne en corticostéroïdes.

Les uvéites non infectieuses intermédiaires, postérieures et panuvéites, notamment lorsque les deux yeux sont touchés, justifient un traitement par voie systémique. Les biothérapies sont recommandées en cas d'inefficacité ou de non-tolérance aux médicaments immunosuppresseurs conventionnels. Les agents anti-TNF α (adalimumab et infliximab) sont les plus utilisés. Les agents anti-TNF α sont utilisés comme traitement de première ligne en association avec la corticothérapie dans l'uvéite menaçant la vue, avec vascularite sévère ou œdème maculaire, en particulier dans l'uvéite de Behçet. Le tocilizumab montre une efficacité remar-

quable pour le traitement des œdèmes maculaires sévères ou ceux réfractaires aux immunosuppresseurs ou aux anti-TNF α , et certains auteurs préconisent de l'utiliser plutôt dans la rétinocoroïdopathie de type birdshot.

BIBLIOGRAPHIE

1. WEINSTEIN JE, PEPPLE KL. Cytokines in uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*, 2018;29:267-274.
2. QUARTIER-DIT-MAIRE P, SAADOUN D, BELOT A *et al*. Protocole National de Diagnostic et de soins sur les Uvéites Chroniques Non Infectieuses de l'enfant et de l'adulte. PNDS2020.
3. GANGAPUTRA SS, NEWCOMB CW, JOFFE MM *et al*. Comparison Between Methotrexate and Mycophenolate Mofetil Monotherapy for the Control of Noninfectious Ocular Inflammatory Diseases. *Am J Ophthalmol*, 2019;208: 68-75.
4. KEMPEN JH, DANIEL E, GANGAPUTRA S *et al*. Methods for identifying long-term adverse effects of treatment in patients with eye diseases: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Cohort Study. *Ophthalmic Epidemiol*, 2008;15:47-55.
5. LECLERCQ M, DESBOIS AC, DOMONT F *et al*. Biotherapies in Uveitis. *J Clin Med*, 2020;9:3599.
6. VALLET H, SEVE P, BIARD L *et al*. Infliximab Versus Adalimumab in the

Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis: A Multicenter Study From the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol*, 2016;68:1522-1530.

7. CALVO-RÍO V, BLANCO R, BELTRÁN E *et al*. Anti-TNF- α therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2014;53:2223-2231.
8. LECLERCQ M, LE BESNERAIS M, LANGLOIS V *et al*. Tocilizumab for the treatment of birdshot uveitis that failed interferon alpha and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: two cases report and literature review. *Clin Rheumatol*, 2018;37:849-853.
9. LECLERCQ M, ANDRILLON A, MAALOUF G *et al*. Anti-Tumor Necrosis Factor α versus Tocilizumab in the Treatment of Refractory Uveitic Macular Edema: A Multicenter Study from the French Uveitis Network. *Ophthalmology*, 2022;129:520-529.

**A. TOUTÉE¹,
M. LECLERCQ²,
D. SAADOUN³,
B. BODAGHI¹**

¹ Service d'Ophtalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

² Service de Médecine interne, CHU de Rouen.

³ Service de Médecine interne et Immunologie clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.



Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens 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



DONNEZ À TOUS VOS PATIENTS NAÏFS PLUS DE PERSPECTIVES* DÈS LE DÉPART



Indiqué en 1^{re} intention dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge^{1,2,3}. *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

* EYLEA[®] est la seule molécule autorisée en DMLA exsudative avec des ajustements d'intervalles de traitements jusqu'à 4 semaines dans le protocole « Treat and Extend »^{1,4}.

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 pour EYLEA 40 mg/ml solution injectable en flacon et en seringue préremplie (<http://basedonnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.choixRecherche=medicament&txtCaracteres=EYLEA>)
- 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

1. RCP EYLEA[®]. 2. HAS. Avis de la CT EYLEA[®] du 03/04/2013. 3. HAS. Avis de la CT - Place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS[®], EYLEA[®] et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme humide de la DMLA. 11/10/2017. 4. RCP LUCENTIS[®].