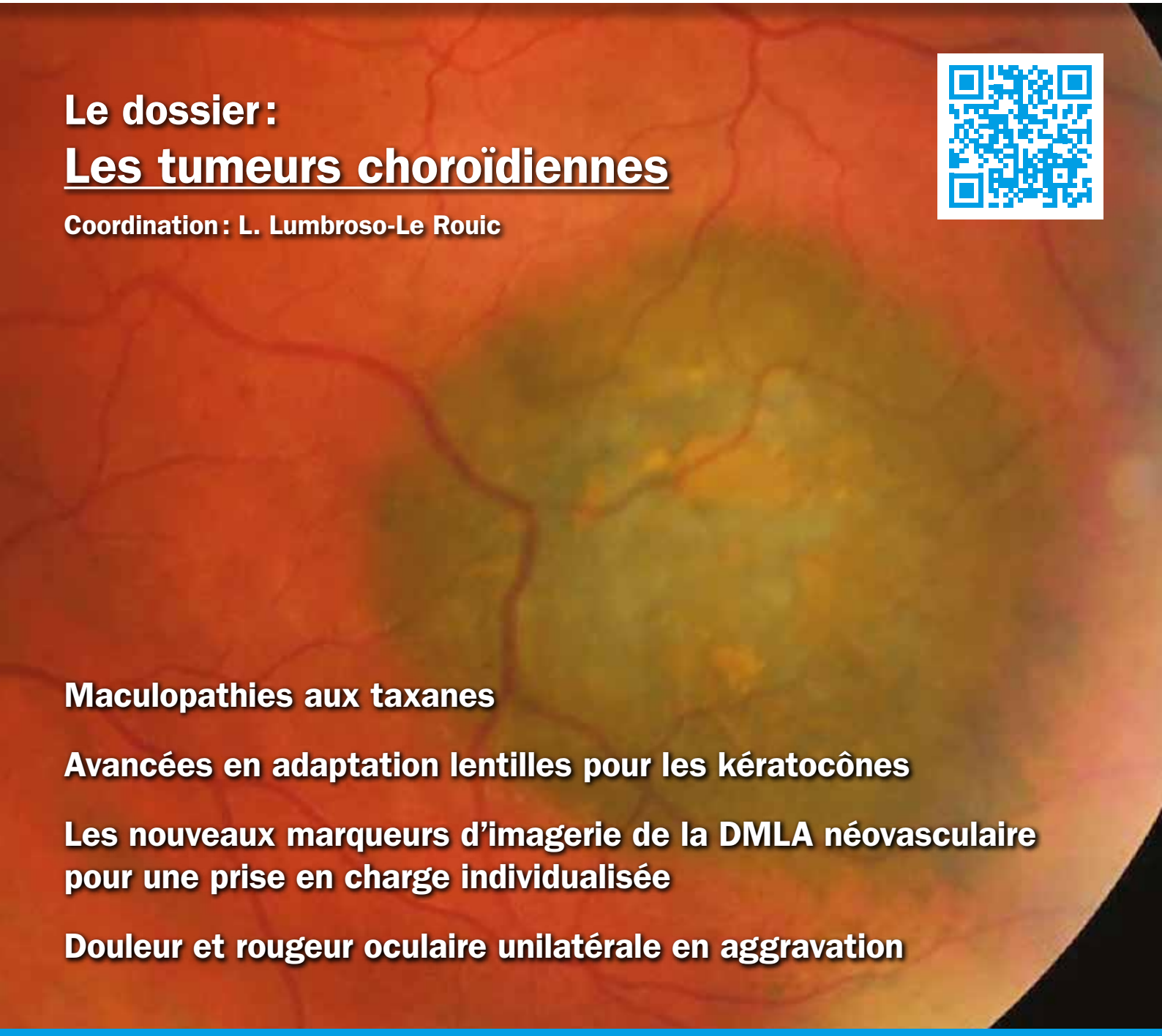
Mensuel
Février 2023

réalités

n° 298

OPHTALMOLOGIQUES



Le dossier :
Les tumeurs choroïdiennes

Coordination : L. Lumbroso-Le Rouic

Maculopathies aux taxanes

Avancées en adaptation lentilles pour les kératocônes

Les nouveaux marqueurs d'imagerie de la DMLA néovasculaire pour une prise en charge individualisée

Douleur et rougeur oculaire unilatérale en aggravation

www.realites-ophtalmologiques.com
La FMC de l'ophtalmologiste d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

NOUVEAU

aflavis™

dexaméthasone phosphate

Traitement des états inflammatoires non infectieux du segment antérieur de l'œil [1]

PRÊT À TRAITER L'INFLAMMATION

FLACON SANS CONSERVATEUR

Les corticoïdes topiques ne doivent jamais être prescrits pour une rougeur de l'oeil non diagnostiquée. Les patients atteints d'une infection oculaire ne devraient recevoir un traitement local par corticoïde que lorsque l'infection a été contrôlée par un traitement anti-infectieux efficace.[1]

1. Résumé des caractéristiques du produit Aflavis™

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

L'avis de la Comission de Transparence est disponible sur le site http://www.has-sante.fr/.

Laboratoire Chauvin SAS au capital de 3 030 060 €, immatriculée au RCS de Montpellier sous le n° 321 748 063 dont le siège social est sis 416, rue Samuel Morse CS 99535 -34961 Montpellier

BAUSCH + LOMB

22 07 60833559 PM 001

Brèves

Évaluation du risque cardiovasculaire à partir d'images rétiniennes

Arnould L, Meriaudeau F, Guenancia C *et al.* Using Artificial Intelligence to Analyse the Retinal Vascular Network: The Future of Cardiovascular Risk Assessment Based on Oculomics? A Narrative Review. *Ophthalmol Ther*, 2022 Dec 23.

La charge des maladies cardiovasculaires pour les systèmes de soins reste un problème majeur dans le monde entier. Mieux comprendre les mécanismes impliqués, améliorer l'identification des personnes à risque avec des examens non invasifs permettrait d'améliorer le dépistage précoce et la prise en charge de ces maladies.

Depuis l'avènement de l'imagerie numérisée dans les années 1990 [1] et plus encore depuis la démocratisation de l'OCT-angiographie depuis une dizaine d'années [2], l'imagerie du réseau vasculaire rétinien est devenue simple et non invasive. Cette imagerie apporte des informations *in vivo* sur la microstructure et la santé vasculaire de la rétine mais la structure des vaisseaux rétiniens peut aussi être considérée comme un témoin de l'état vasculaire systémique [3].

Depuis plus de 10 ans, des équipes différentes travaillent au développement de logiciels visant à analyser de façon automatique le réseau vasculaire rétinien. Différentes techniques d'imagerie (photographies du fond de la rétine, angiographie OCT, optique adaptative, etc.) permettent de fournir une description des caractéristiques géométriques de ses composants artériels et veineux [4]. Une nouvelle approche appelée "oculomique" utilisant des ensembles de données d'images rétiniennes et des algorithmes d'intelligence artificielle (IA) a récemment accru l'intérêt pour les biomarqueurs microvasculaires rétiniens [5].

Les auteurs de cette équipe mixte entre Dijon et Bordeaux ont publié cette mise au point basée sur une recherche dans PubMed pour tenter de résumer l'état de l'art de la recherche sur l'oculomique et les maladies cardiovasculaires (***fig. 1***).

Les auteurs montrent l'association entre l'état de santé de la microvascularisation rétinienne analysé en imagerie et celui de la macrovascularisation systémique. Un taux de prédiction et une précision très élevés ont été atteints avec de nombreux algorithmes. Les facteurs de risque cardiovasculaire, la stratification du risque cardiovasculaire et les risques d'événements cardiovasculaires majeurs peuvent être prédits avec des taux allant jusqu'à 80 %.

Il reste encore difficile d'affirmer si l'approche de l'IA est plus performante que celle des modèles de prédiction traditionnels.

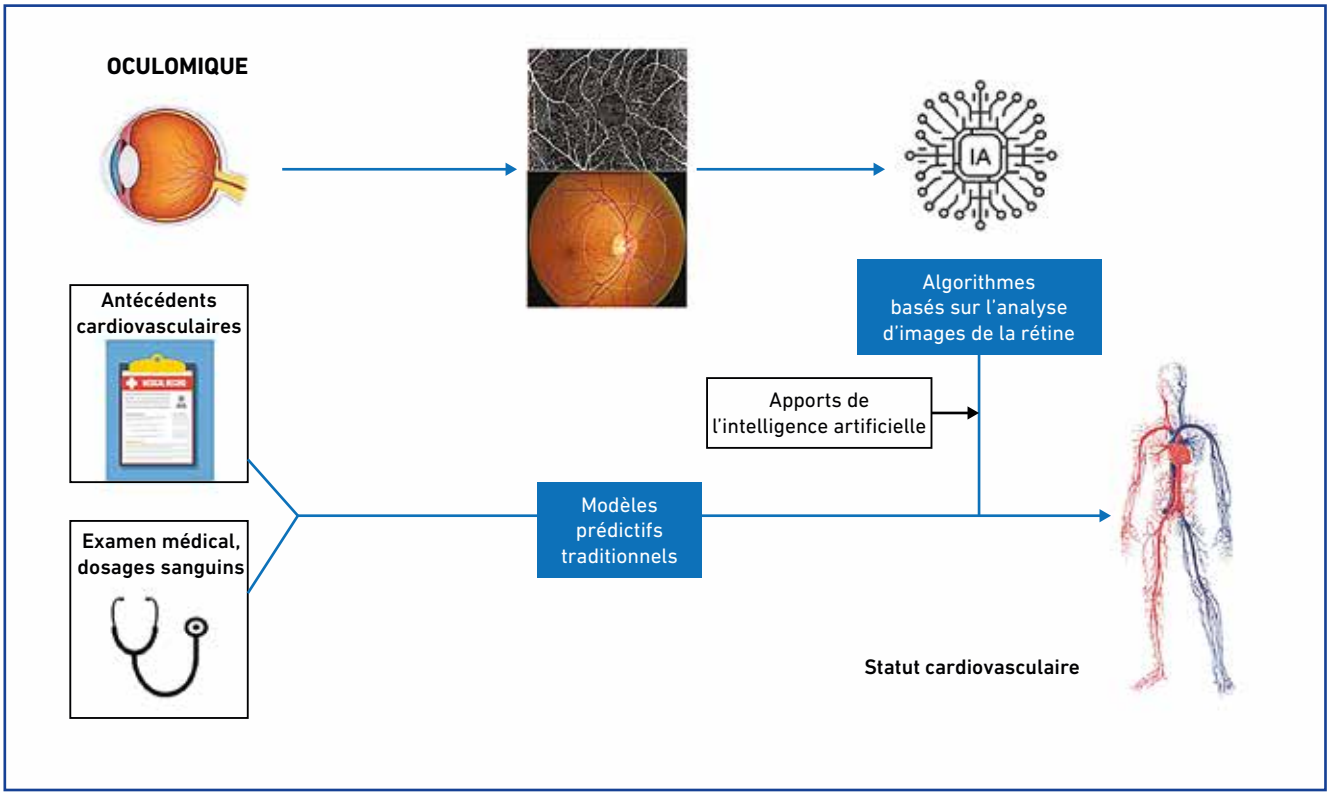


Fig. 1 : Oculomique et évaluation du statut cardiovasculaire (d'après Arnoult *et al.* Ophthalmol Ther, 2022).

Brèves

À l'avenir, l'analyse automatisée des paramètres vasculaires rétiniens pourrait tout au moins permettre d'affiner l'étude de groupes de patients spécifiques.

Les auteurs notent que ces résultats prometteurs de l'oculomique ont été basés sur des ensembles de données épidémiologiques de population, et ils devront aussi à l'avenir être confirmés dans des conditions de vie "réelle".

BIBLIOGRAPHIE

1. Wong TY, Knudtson MD, Klein R *et al.* Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology*, 2004;111:1183-1190.
2. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK *et al.* Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*, 2018;64:1-55.
3. Arnould L, Guenancia C, Azemar A *et al.* The EYE-MI pilot study: a prospective acute coronary syndrome cohort evaluated with retinal optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:4299-4306.
4. Mainster MA. The fractal properties of retinal vessels: embryological and clinical implications. *Eye (Lond)*, 1990;4 (Pt 1): 235-241.
5. Wagner SK, Fu DJ, Faes L *et al.* Insights into systemic disease through retinal imaging-based oculomics. *Transl Vis Sci Technol*, 2020;9:6.

Vers une utilisation de l'optique adaptative en pratique courante ?

Liu Z, Zhang F, Zucca K *et al.* Ultrahigh-speed multimodal adaptive optics system for microscopic structural and functional imaging of the human retina. *Biomed Opt Express*, 2022;13:5860-5878.

L'optique adaptative (OA) est une technologie qui détecte et corrige les aberrations optiques induites dans une cible afin d'obtenir des images haute résolution. En ophtalmologie, les aberrations oculaires proviennent principalement du film lacrymal, de la cornée et du cristallin. L'OA a été successivement associée à l'imagerie conventionnelle du fond de l'œil [1], à l'ophtalmoscopie confocale à balayage laser (SLO) [2] et à l'OCT [3] pour atteindre des performances au niveau cellulaire [4].

Des systèmes d'OA multimodaux (OAM) datant du milieu des années 2000 ont tenté de maximiser la fonctionnalité pour visualiser autant de cibles rétiniennes différentes que possible, avec des degrés variables de complexité supplémentaire [5].

La plupart des systèmes d'OA développés jusqu'ici limitaient le champ d'observation de l'imagerie à 2° ou moins, ce qui a limité l'application de l'OA en pratique clinique. La complexité des systèmes, la limitation de la vitesse d'acquisition et de traitement des images et enfin la petite taille du champ étudié ont donc limité le développement complet des approches multimodales de l'OA.

Les auteurs de cet article décrivent un nouveau système d'imagerie multimodal qui combine un ophtalmoscope à balayage laser (SLO), un OCT Swept Source et un système d'imagerie en OA. Ce système développé au Center for Devices and Radiological Health (CDRH) dépendant de la Food and Drug Administration (FDA), à Silver Spring (Maryland) aux États-Unis, permet une visualisation de l'ensemble de la macula avec une imagerie des cellules et des structures rétiniennes tout en fournissant une évaluation fonctionnelle des photorécepteurs (***fig. 1***). Ce système "FDML-AO" semble s'approcher d'un appareil utilisable en pratique clinique.

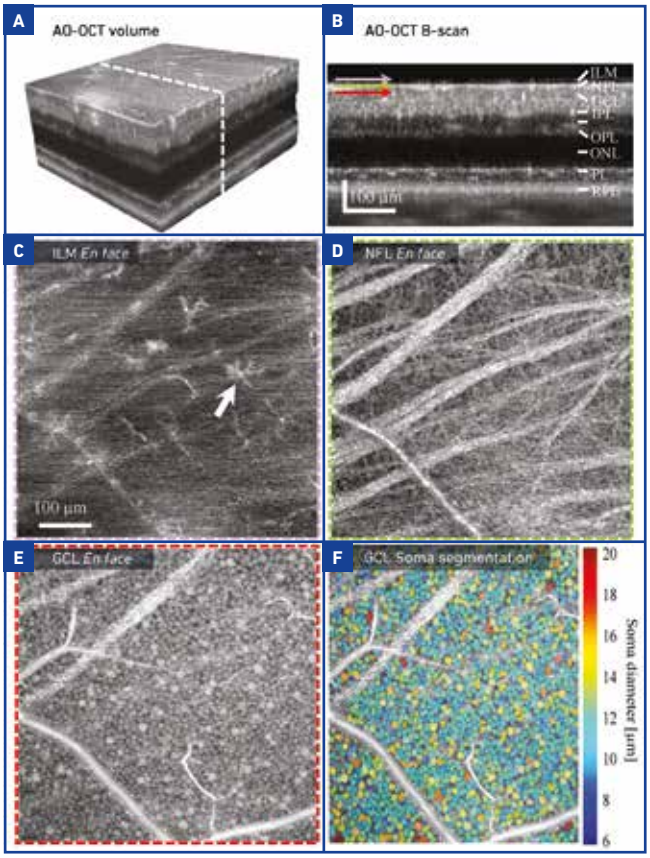


Fig. 1 : Images structurelles des cellules de la rétine interne recueillies à 10° de la fovéa. **A :** volume AO-OCT, la ligne pointillée blanche indiquant la section transversale de la rétine présentée en (**B**). Les images **C** à **E** ont été extraites à des profondeurs respectives de la limitante interne (ILM), de la couche des fibres (NFL) et de la couche des cellules ganglionnaires (GCL). **C :** la flèche blanche pointe un macrophage à la surface de la limitante interne. **D :** axones de cellules ganglionnaires individualisés ou en faisceaux dispersés dans la couche des fibres. **E :** corps cellulaires des cellules ganglionnaires formant une mosaïque. **F :** segmentation 3D des corps cellulaires des cellules ganglionnaires avec représentation en fausses couleurs (suivant la taille des cellules). (Soma : corps cellulaires) (d'après Liu *et al. Biomed Opt Express*, 2022).

Le système FDML-AO permet une acquisition sur un cube maculaire visualisant des cellules et des vaisseaux rétiniens tout en fournissant une évaluation fonctionnelle de ces cellules. D'après les auteurs, ce système devrait favoriser le développement et la validation d'une série de biomarqueurs cellulaires structurels et fonctionnels basés sur l'OA pour améliorer le diagnostic et le traitement des maladies de la rétine.

Signalons pour finir que cet article est disponible en accès libre à partir de PubMed.

BIBLIOGRAPHIE

1. Liang J, Williams D R, Miller DT. Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics. *J Opt Soc Am*, 1997;14:2884-2892.
2. Roorda A, Romero-Borja F, Donnelly Iii W *et al*. Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Opt Express*, 2002;10:405-412.
3. Zhang Y, Rha J, Jonnal R *et al*. Adaptive optics parallel spectral domain optical coherence tomography for imaging the living retina. *Opt Express*, 2005;13:4792-4811.
4. Burns SA, Elsner AE, Sapoznik KA *et al*. Adaptive optics imaging of the human retina. *Prog Retin Eye Res*, 2019;68:1-30.
5. Bigelow CE, Iftimia NV, Ferguson RD *et al*. Compact multimodal adaptive-optics spectral-domain optical coherence tomography instrument for retinal imaging. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 2007;24:1327-1336.

T. DESMETTRE
Centre de rétine medicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.

TRAITEMENT DE FERMETURE DES TROUS MACULAIRES

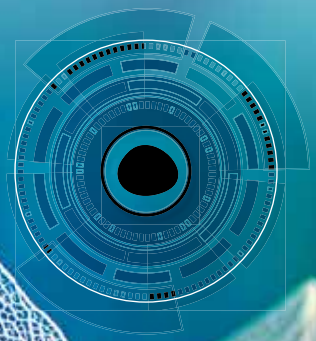
NOUVEAU

FABRIQUÉ EN FRANCE

VISIO AMTRIX-TM

Membranes amniotiques

TISSUS ALLOGÉNIQUES D'ORIGINE HUMAINE
DÉVITALISÉS, DÉSHYDRATÉS PAR LYOPHILISATION



Manipulation facile

Sécurité : double viro inactivation

Conservation à température ambiante

Conservation des structures physiologiques

OPTEZ POUR LA SIMPLICITÉ

BANQUE DE TISSUS (DISTRIBUTION)
Horus Pharma | **Autorisation ANSM FR00602T**
148 avenue Guynemer, Cap Var, 06700 Saint-Laurent du Var, France | Tel : (+33) 4 83 32 20 76
Fax : (+33) 4 97 12 06 30 | tissue.distribution@horus-pharma.fr | **www.horus-pharma.com**

BANQUE DE TISSUS (PRÉPARATION-VALIDATION)
TBF Génie Tissulaire | **Autorisation ANSM FR06904T**
6 rue d'Italie, 69780 Mions, France | Tel : (+33) 4 72 68 69 09 | Fax : (+33) 4 72 68 69 10 | ophtalmo@tbf-lab.com

Horus PHARMA

APPORTEUR DE SOLUTIONS

TBF TISSUE ENGINEERING

MKT-BT-VTM-APR-0001-022023

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

COMITÉ DE RÉDACTION

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr T. Desmettre, Dr D. Gatinel

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr T. Amzallag

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Oudry

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

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

IMPRIMERIE

Impression: espaceGrafic
Mutilva Baja – Espagne
Commission paritaire: 0126 T 81115
ISSN: 1242 – 0018
Dépôt légal: 1er trimestre 2023

Sommaire

Février 2023

n° 298

Brèves

5 **Évaluation du risque cardiovasculaire à partir d'images rétiniennes**

Vers une utilisation de l'optique adaptative en pratique courante ?
T. Desmettre

Le dossier

Les tumeurs choroïdiennes

11 **Éditorial**
L. Lumbroso-Le Rouic

12 **Lésions pigmentées bénignes**
J. Villaret

15 **Nævus ou mélanome choroïdien : les clés pour les différencier**
A. Matet

20 **Mélanome uvéal métastatique : actualités thérapeutiques**
S. Piperno-Neumann, P. Mariani, V. Servois, G. Pierron, L. Lumbroso-Le Rouic, N. Cassoux, A. Matet, M. Rodrigues

25 **Hémangiomes choroïdiens : PDT ou protonthérapie ?**
S. Nahon-Estève

31 **En pratique, on retiendra**

Toxicités médicamenteuses rétiniennes

33 **Éditorial**
S.-Y. Cohen

34 **Maculopathies aux taxanes**
C. Rohart

Revues générales

36 **Avancées en adaptation lentilles pour les kératocônes**
G. Risser, A. Muselier-Mathieu

41 **Les nouveaux marqueurs d'imagerie de la DMLA néovasculaire pour une prise en charge individualisée**
O. Semoun

48 **Douleur et rougeur oculaire unilatérale en aggravation**
M. Rizk, F. Fabro, D. Gatinel

Un bulletin d'abonnement est en page 35.

Image de couverture :
© A. Matet.

2e édition

BAUSCH+LOMB

Vision surface

Au cas par cas

Bausch + Lomb et le **Groupe Surface oculaire**, en partenariat avec **Réalités Ophtalmologiques**, ont le plaisir de vous inviter à participer à la 1re plateforme d'échanges cliniques en surface oculaire :

1re étape :

Recueil de vos **situations cliniques en surface oculaire** les plus riches d'enseignements pour la communauté ophtalmologique, les plus intéressantes pour leur prise en charge diagnostique ou thérapeutique ou les plus atypiques.

2e étape :

Cinq cas cliniques seront sélectionnés par le **Groupe Surface oculaire** :

Pr Christophe BAUDOUIN,
Pr Dominique BREMOND-GIGNAC,
Pr Frédéric CHIAMBARETTA,
Dr Serge DOAN,
Pr Marc LABETOULLE,
Pr Bruno MORTEMOUSQUE,
Pr Pierre-Jean PISELLA,
Dr Antoine ROUSSEAU

3e étape :

Les cinq cas cliniques retenus seront discutés en présence de leurs auteurs le **20 juin 2023** au cours d'une **webconférence interactive** retransmise en direct sur la plateforme Vision surface : https://www.visionsurface.com

4e étape :

Les cas cliniques retenus seront, dans un deuxième temps, publiés dans une **brochure** adressée à l'ensemble des ophtalmologistes en supplément de Réalités Ophtalmologiques.

Date limite d'envoi des cas cliniques

30 avril 2023

Vous pouvez nous faire parvenir vos cas cliniques sous forme d'un diaporama :

- par mail à **depot@visionsurface.com** ou **info@performances-medicales.com**
- en les déposant sur le site : **https://www.visionsurface.com**

EN PARTENARIAT AVEC

réalités OPHTALMOLOGIQUES

www.visionsurface.com

Inscription obligatoire. Site réservé aux professionnels de santé.

Le dossier – Les tumeurs choroïdiennes

Éditorial

L. LUMBROSO-LE ROUIC
Service d'Ophtalmologie, Institut Curie, PARIS.

Pour ce dossier consacré aux tumeurs choroïdiennes, une large place est donnée aux lésions pigmentées du fond d'œil (FO).

Les lésions nævriques sont les plus fréquentes et ne nécessitent qu'une surveillance en raison du risque de transformation (fort heureusement rare). D'autres lésions bénignes peuvent être observées et ont été décrites par le **Dr Villaret**, en particulier le parfois "impressionnant" mélanocytome qui n'a cependant qu'un risque très faible d'évolutivité.

Lorsque le tableau clinique est caractéristique, le diagnostic de mélanome pose rarement problème. Mais devant une petite lésion pigmentée du FO, le diagnostic différentiel entre nævus et petit mélanome choroïdien n'est pas toujours aisé. Il est nécessaire d'identifier dès que possible une lésion maligne et les différents éléments pour la différencier d'une lésion non évolutive sont décrits par le **Dr Matet** afin de proposer, dès que nécessaire, le traitement approprié.

Malheureusement, une partie des patients atteints de mélanome vont présenter une atteinte secondaire dont le diagnostic et la prise en charge actuelle (nouvelles molécules et stratégies thérapeutiques) sont décrits de façon détaillée et exhaustive par les **Drs Piperno-Neumann** et **Rodrigues**.

Bien que bénin, l'hémangiome choroïdien circonscrit, tumeur extrêmement rare, peut entraîner un retentissement fonctionnel qui nécessite alors la réalisation d'un traitement dont le choix optimal entre PDT et irradiation à faible dose est détaillé par le **Dr Nahon-Esteve**.

Comme pour tous les cancers rares, la prise en charge d'un patient atteint d'une pathologie tumorale maligne oculaire se fait désormais, depuis plusieurs années, dans le cadre d'un réseau national qui, pour le mélanome de la choroïde, s'appelle MELACHONAT. Il s'agit de plusieurs centres répartis sur tout le territoire national (centres de compétences et centres labellisés reconnus par l'INCa). Le but est de proposer à tous les patients atteints une prise en charge homogène au niveau national. Outre la réalisation des traitements des tumeurs malignes, des avis peuvent aussi être demandés auprès de l'un de ces centres spécialisés pour les cas de diagnostic difficile afin de discuter une prise en charge précoce.

Très bonne lecture !

Le dossier – Les tumeurs choroïdiennes

Lésions pigmentées bénignes

RÉSUMÉ : Les lésions pigmentées sont bien sûr importantes à connaître pour ne pas passer à côté des lésions malignes. La plupart des lésions présentées ici sont caractéristiques et faciles à reconnaître (mélanocytome, hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire, hamartome combiné de l'épithélium pigmentaire et de la rétine) mais d'autres sont plus difficiles à identifier (hématome, tumeur vasoproliférative, choriorétinopathie exsudative hémorragique périphérique). Dans la plupart des cas, il conviendra d'adresser le patient en consultation spécialisée d'oncologie oculaire pour un diagnostic et une prise en charge adaptée.

J. VILLARET
Centre Rétine Gallien, BORDEAUX
et CHNO des XV-XX, PARIS.

Mélanocytomes

Il s'agit d'une tumeur bénigne très pigmentée de localisation papillaire et asymptomatique. La transformation maligne est possible dans 1 à 2 % des cas [1], justifiant une surveillance annuelle.

À l'angiographie, le mélanocytome est hypofluorescent par effet masque pigmentaire sur toutes les séquences.

L'OCT montre une lésion solide papillaire ± associée à un cône d'ombre postérieur (***fig. 1***).

Hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire

Il s'agit d'une lésion bénigne d'hyperpigmentation due à la différenciation aberrante des cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) [2]. Elle peut être isolée ou multifocale (dans sa forme multifocale il faut rechercher une polypose adénomateuse familiale ou syndrome de Gardner). L'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire (HCEP) se présente comme une tache pigmentée plane aux limites très nettes éventuellement entourée d'un

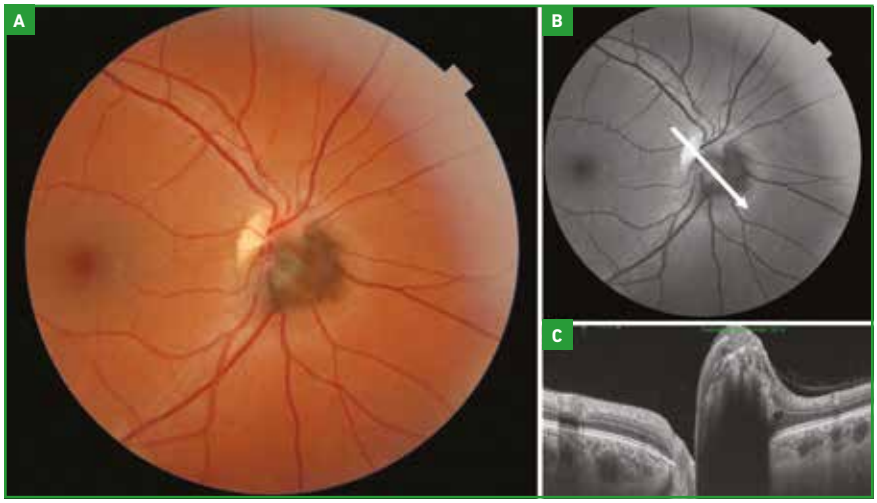


Fig. 1 : Mélanocytome. **A :** rétinophotographie couleur montrant la lésion papillaire pigmentée ; **B :** cliché en autofluorescence ; **C :** coupe OCT passant par la lésion. © Dr Frau (CHNO des XV-XX).

fin liseré pigmenté. On retrouve parfois des lacunes dépigmentées au sein de la lésion. On la découvre généralement de manière fortuite car elle est asymptomatique.

L'aspect OCT retrouve une disparition de la rétine externe en regard de la lésion. La lésion est hypo-autofluorescente par perte de la lipofuscine dans l'EP atteint. L'aspect en angiographie à la fluorescéine (qui n'est pas nécessaire au diagnostic) est celui d'une lésion hypofluorescente tout au long de la séquence.

La transformation en adénome ou adénocarcinome de l'EP est rarissime mais possible (***fig. 2***).

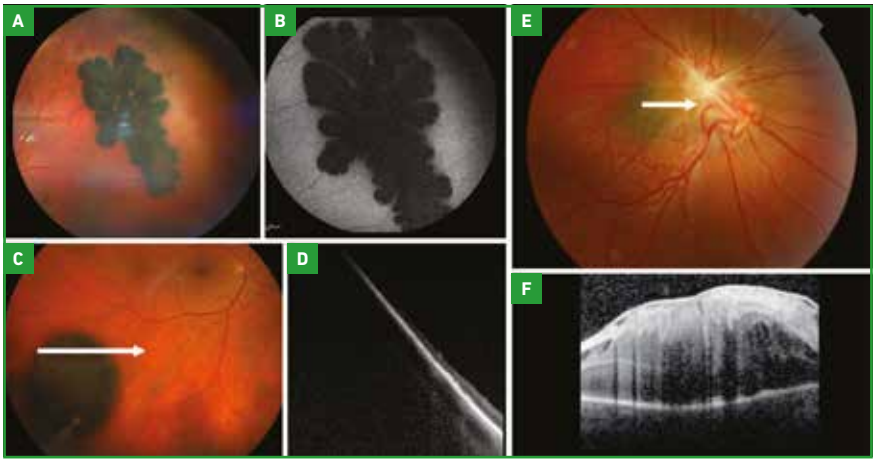


Fig. 2 : Hypertrophie congénitale de l'EP. Rétinographie couleur montrant deux lésions d'HCEP (**A, C**) et en autofluorescence de la lésion A (**B**). L'OCT de la lésion C montre une atrophie rétinienne en regard d'un épithélium pigmentaire discrètement épaissi (**D**). Hamartome combiné de la rétine et de l'épithélium pigmentaire. Rétinophotographie de la lésion (**E**), OCT passant par la lésion (**F**). © Dr Rosier, Centre Rétine Gallien. EP : épithélium pigmentaire ; HCEP : hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire.

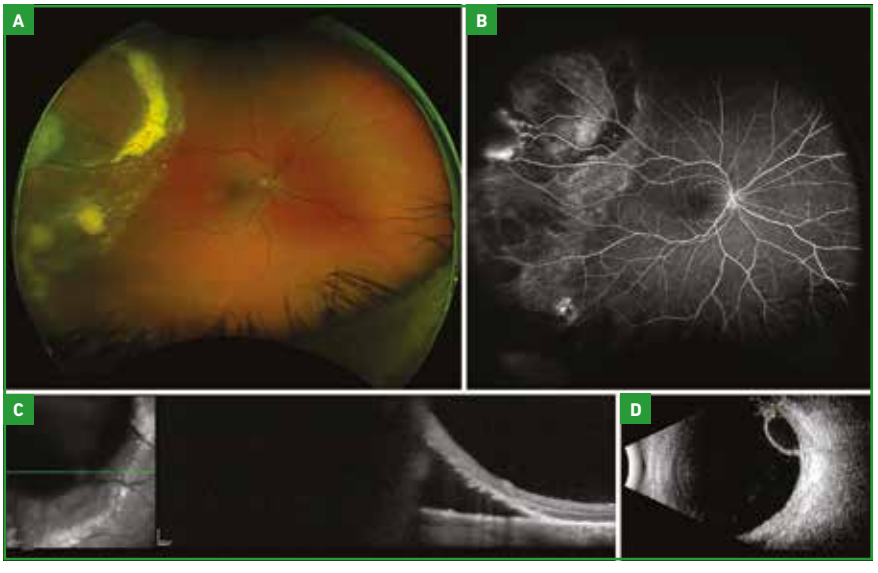


Fig. 3 : Tumeur vasoproliférative (RRAT). **A :** photo grand champ du fond d'œil montrant un aspect de décollement séreux rétinien supéro-temporal associé à des exsudats secs ; **B :** angiographie à la fluorescéine montrant des télangiectasies vasculaires périphériques ; **C :** coupe OCT passant par la lésion bulleuse montrant un décollement séreux rétinien ; **D :** échographie en mode B montrant une lésion gliale isoéchogène associée à un décollement séreux rétinien.

Hamartome combiné de l'épithélium pigmentaire et de la rétine

Il s'agit d'une tumeur bénigne rare unilatérale [3] affectant principalement les sujets jeunes. Sa localisation est souvent postérieure et parfois parapapillaire. Il se présente sous la forme de lésions peu épaisses à pigmentation noirâtre mal délimitée, associées à une zone sus-jacente d'épaississement rétinien et de modification des trajets vasculaires.

L'angiographie à la fluorescéine met en évidence des vaisseaux raréfiés souvent très tortueux et télangiectasiques à sa surface, avec diffusion aux temps tardifs.

Ces tumeurs peuvent se compliquer de membranes épirétiniennes, d'hémorragies voire de décollements de rétine exsudatifs (***fig. 2***).

Tumeur vasoproliférative

Les tumeurs vasoprolifératives (*reactive retinal astrocytic tumor*, RRAT) sont des lésions vasculaires et gliales périphériques responsables d'exsudats secs et de décollements de rétine exsudatifs pouvant mimer une tumeur choroïdienne pigmentée.

À l'angiographie, on retrouve une lésion périphérique avec des télangiectasies qui prennent le contraste rapidement et une diffusion dans le décollement séreux rétinien (***fig. 3***).

L'échographie B montre une lésion hétérogène suprachoroïdienne, et parfois le décollement séreux rétinien associé.

Hématomes

Les hématomes sous-rétiniens (***fig. 4***) sont fréquents chez les personnes âgées, en particulier en cas de traitement par anticoagulants oraux [4]. On peut les retrouver au pôle postérieur (dégéné-

Le dossier – Les tumeurs choroïdiennes

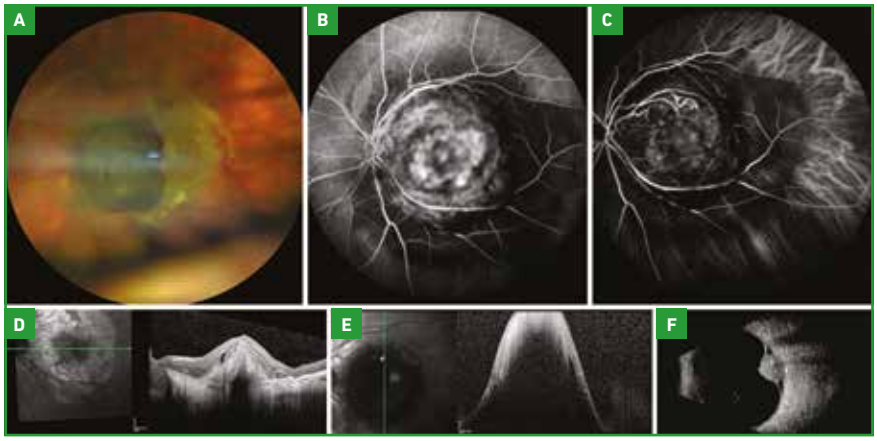


Fig. 4 : Hématome maculaire sur dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). **A :** rétinophotographie couleur montrant la lésion pigmentée maculaire ; **B :** angiographie à la fluorescéine montrant une diffusion hétérogène dans la lésion sans *pin points* et un effet masque autour ; **C :** angiographie à la fluorescéine montrant la présence de vaisseau au centre et un effet masque autour ; **D :** coupe OCT maculaire datant de 3 ans avant l'apparition de la masse : remaniements pigmentaires, atrophie et fibrose sous-rétinienne avec exsudation rétinienne ; **E :** coupe OCT passant par la lésion. **F :** échographie B montrant une lésion hétérogène plutôt hyperéchogène avec des lacunes et des calcifications.

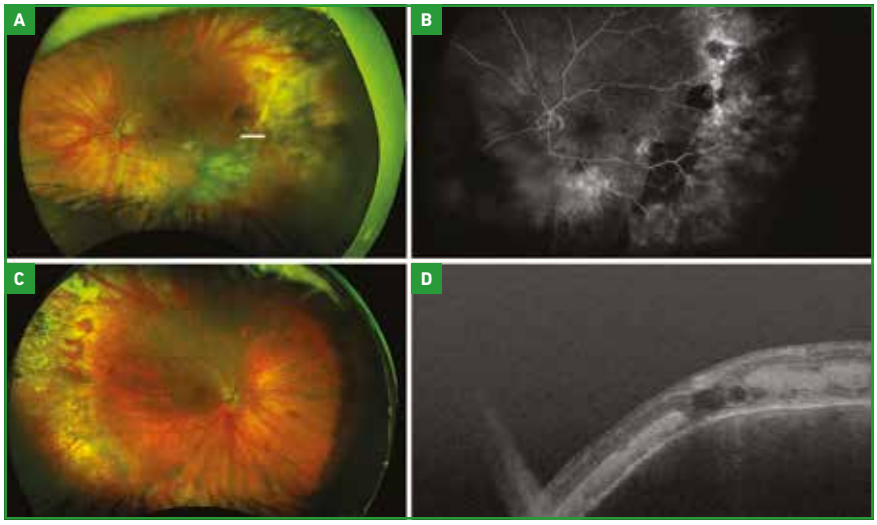


Fig. 5 : Choriorétinopathie hémorragique exsudative périphérique. **A :** photo grand champ du fond d'œil montrant des remaniements hémorragiques périphériques d'âges différents ; **B :** angiographie à la fluorescéine montrant un effet masque des hémorragies et de la fibrose et une diffusion le long d'une frange de fibrose sous-rétinienne ; **C :** photo grand champ du fond d'œil controlatéral montrant des cicatrices d'hématomes et des remaniements périphériques ; **D :** coupe OCT passant dans la zone remaniée (coupe sur A) montrant un mélange de fibrose et de sang en intrarétinien associé à un œdème rétinien.

rescence maculaire liée à l'âge [DMLA], néovaisseaux du myope fort notamment) ou en périphérie (choriorétinopathie hémorragique exsudative périphérique [PEHCR], ***fig. 5***). La présence de drusens et l'examen de l'œil controlatéral facilitent le diagnostic. Ils peuvent faire suspecter à tort une tumeur pigmentée, d'autant que certains mélanomes choroïdiens peuvent être associés à des hémorragies. Le rôle de l'imagerie est primordial.

L'angiographie est habituellement peu conclusive avec une hypofluorescence par effet masque du sang ; elle peut parfois dévoiler des néovaisseaux.

L'angiographie grand champ est d'une grande utilité pour la détection de néovaisseaux périphériques. L'échographie en mode B est variable mais habituellement hétérogène. L'IRM avec injection de gadolinium et l'écho-Doppler oculaire apportent souvent une aide diagnostique précieuse. L'IRM montrera une lésion en hypersignal T1 sans prise de contraste centrolésionelle après injection de gadolinium. L'écho-Doppler ne retrouve pas de contingent tissulaire vascularisé intralésionnel. L'attitude recommandée en cas de doute persistant est une surveillance rapprochée. En cas d'hématome, on peut s'attendre au contrôle échographique à 1 mois à une évolution favorable avec régression du volume lésionnel.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cassoux N *et al. Tumeurs intraoculaires*. Rapport SFO, 2022.
2. Caujolle P, Gastaud P. Lésions pigmentées suspectes. *J Fr Ophtalmol*, 2010;33:131-135.
3. Zografos L *et al. Tumeurs intraoculaires*. Rapport SFO, 2002.
4. Desjardins L, Gerber S, Berges O *et al.* Diagnostic des hématomes sous-rétiniens spontanés isolés ou associés à une DMLA. Étude retrospective de 95 cas. *J Fr Ophtalmol*, 2009;32: 621-628.

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

Le dossier – Les tumeurs choroïdiennes

Nævus ou mélanome choroïdien : les clés pour les différencier

RÉSUMÉ : Les tumeurs mélaniques posent souvent des difficultés diagnostiques. Il est crucial de ne pas les méconnaître compte tenu du risque vital qu'implique le diagnostic de mélanome, tumeur maligne pouvant entraîner des métastases. Il est essentiel de savoir reconnaître les nævus bénins et suspects afin de savoir rassurer les patients, les orienter en cas de lésion suspecte et adapter le rythme de surveillance.

A. MATET
Service d'Ophtalmologie, Institut Curie, PARIS.

Les tumeurs mélaniques du fond d'œil peuvent affecter des sujets de tout âge mais sont plus fréquemment rencontrées chez l'adulte. Elles posent souvent des difficultés diagnostiques. Il est crucial de ne pas les méconnaître compte tenu du risque vital qu'implique le diagnostic de mélanome, véritable tumeur maligne pouvant entraîner des métastases. Il est très important également de savoir reconnaître certains nævus qui présentent un risque élevé de transformation en mélanome.

Cet article a pour but de détailler les éléments sémiologiques et d'imagerie permettant de différencier un nævus choroïdien bénin, un nævus suspect et un mélanome.

Nævus choroïdien bénin

Les nævus choroïdiens sont très fréquents. Il est important de les identifier afin d'adapter le rythme de suivi et de ne pas inquiéter le patient si la lésion ne présente pas de caractéristiques suspectes [1].

Classiquement, on considère qu'une épaisseur en échographie mode B inférieure à 2 mm et un diamètre inférieur à 5 mm sont en faveur d'une lésion bénigne (***fig. 1***).

Il existe d'autres signes rassurants :
– présence de drusens (***fig. 1A, D et E***) ;
– présence d'un halo périlésionnel dépigmenté témoignant d'une probable exsudation très chronique (***fig. 1B***).

Par ailleurs, certains signes qui sont parfois associés à un nævus bénin n'en font pas une lésion suspecte, comme par exemple la présence d'une néovascularisation (***fig. 2***) qui peut être traitée par injections intravitréennes d'anti-VEGF si l'exsudation entraîne une baisse visuelle. Certaines lésions sont associées à un décollement séreux rétinien (DSR) périlésionnel. Si celui-ci atteint la macula, on pourra réaliser une angiographie à la fluorescéine afin de rechercher un éventuel point de fuite ou *pin point* isolé, que l'on pourra tenter de traiter par une photocoagulation laser focale.

Nævus choroïdien suspect

Les signes permettant de catégoriser un nævus comme suspect ne permettent pas encore d'affirmer qu'il s'agit d'une lésion maligne, mais ce sont des facteurs de risque de croissance ultérieure de la lésion. Ces signes ont été compilés par l'équipe d'onco-ophtalmologie de Philadelphie (Jerry et Carol Shields), qui a proposé le moyen mnémotechnique "*To Find Small Ocular Melanoma*

Le dossier – Les tumeurs choroïdiennes

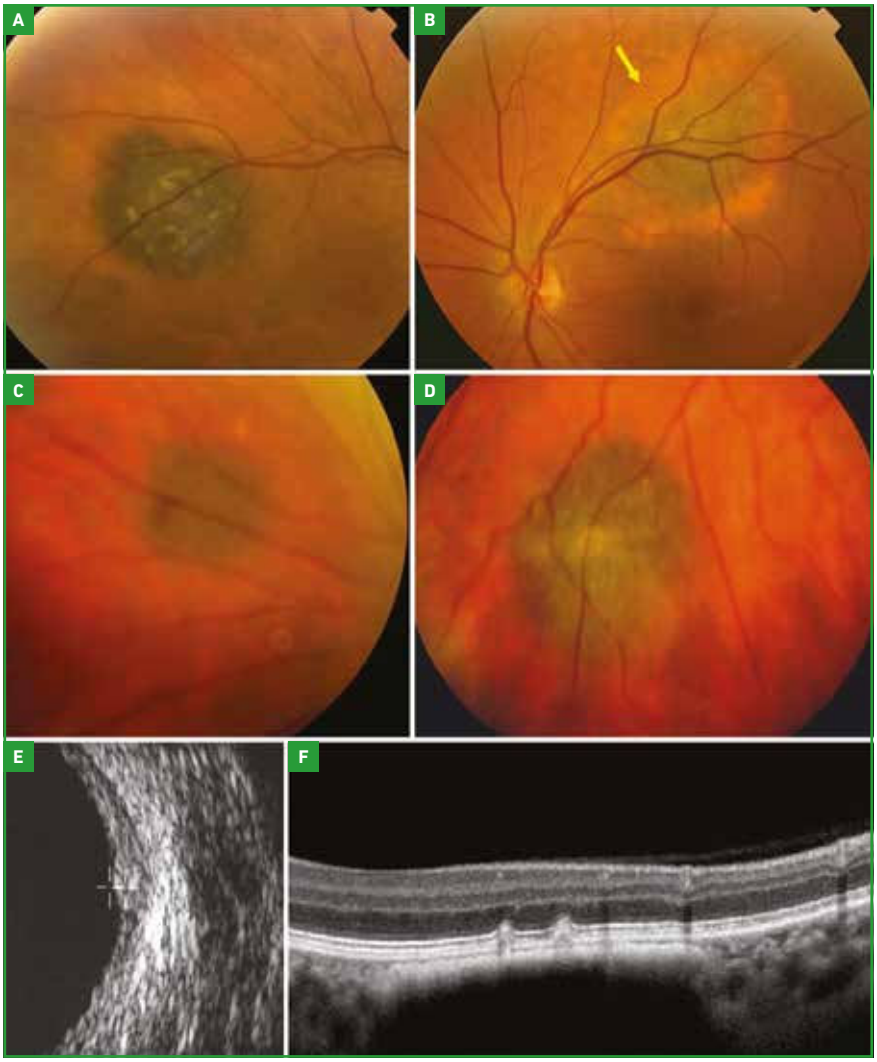


Fig. 1 : Nævus choroïdiens bénins. **A :** drusens ; **B :** halo dépigmenté ; **C :** exemple de nævus bénin plan ; **D :** nævus bénin avec gros drusen central ; **E :** échographie mode B d'un nævus bénin d'épaisseur inframillimétrique ; **F :** OCT d'un nævus bénin surmonté de drusens.

Mnémotechnique	Terme anglais	Terme français	Imagerie
To	*Thickness*	Épaisseur > 2 mm	Échographie
Find	*Fluid*	DSR en OCT	OCT
Small	*Symptom*	Symptômes visuels	-
Ocular	*Orange pigment*	Pigment orange	Autofluorescence ou rétinophotographie
Melanoma	*Melanoma hollowness*	Hypoéchogénicité (échographie)	Échographie
Doing Imaging	*Diameter*	Diamètre > 5 mm	Rétinophotographie

Tableau I : Critères de calcul du risque de croissance d'un nævus choroïdien et moyen mnémotechnique "*To Find Small Ocular Melanoma Doing Imaging*".

Fig. 2 : Nævus choroïdien compliqué de néovascularisation. **A :** rétinophotographie couleur montrant une zone de condensation et une hémorragie en bordure du nævus ; **B :** OCT montrant une exsudation en bordure du nævus avec zone de condensation hyperréflective et DSR.

Using Helpful Hints Daily" [2], récemment simplifié en "*To Find Small Ocular Melanoma Doing Imaging*" [3, 4] (***tableau I***).

En fonction du nombre cumulé de ces facteurs, les auteurs ont calculé, sur leur grande cohorte de plus de 2 000 patients, le risque de croissance vers un mélanome à 5 ans, qui va de ~10 % (1 facteur) à ~50 % (4 ou 5 facteurs) [5].

En pratique clinique, les signes les plus utiles sont la présence de symptômes à type de photopsies ou myodésopsies, l'épaisseur (> 2-3 mm environ), le diamètre de la lésion (> 5 mm environ), la présence de pigment orange (au fond d'œil ou en autofluorescence) (***fig. 3A et B***), la présence d'un décollement séreux rétinien (DSR) franc au fond d'œil (***fig. 3C***) ou OCT (***fig. 3E***), et les caractéristiques en échographie mode B (hypoéchogénicité de la lésion, excavation choroïdienne) (***fig. 3F***). Il est à noter qu'une lame de DSR est fréquemment observée dans les nævus bénins. Par ailleurs, les *pin points* angiographiques sont souvent présents dans les lésions suspectes mais ne sont pas mentionnés

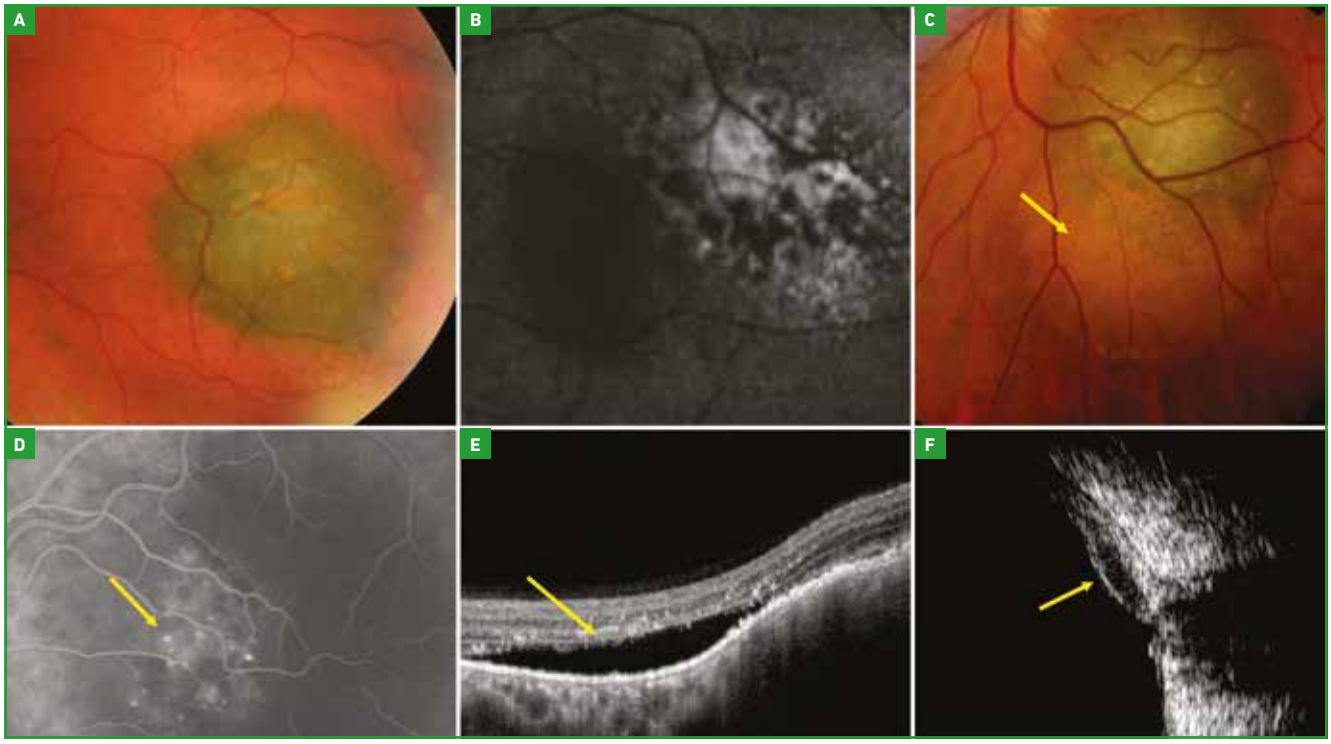


Fig. 3 : Nævus choroïdiens suspects. **A :** pigment orange ; **B :** autofluorescence du pigment orange ; **C :** DSR clinique ; **D :** *pin points* angiographiques ; **E :** DSR en OCT ; **F :** échographie mode B montrant l'hypoéchogénicité de la lésion.

par le groupe de Philadelphie en raison de la pratique moins systématique de l'angiographie outre-Atlantique (***fig. 3D***).

Mélanome choroïdien

Le mélanome choroïdien survient à un âge médian de 60 ans. Le diagnostic peut être affirmé dans deux circonstances :

– devant une masse volumineuse, saillante, en relief, pigmentée, d'implantation choroïdienne, ciliaire ou cilio-choroïdienne (***fig. 4***). À partir d'une épaisseur de 3-3,5 mm on peut en général affirmer le diagnostic de mélanome. Ces masses peuvent prendre une morphologie en "dôme" ou en "champignon", qui correspond à une croissance avec effraction de la membrane de Bruch (***fig. 4B et C***) ;

– devant une lésion de toute taille présentant une croissance documentée sur deux examens séparés dans le temps, que ce soit en diamètre ou en épaisseur, d'où l'importance des rétinophotographies systématiques et des échographies répétées dans le suivi de toute lésion à partir de 2 mm d'épaisseur. Seule exception, un nævus choroïdien peut, sur un intervalle de 5 ans ou plus, présenter une croissance lente et minime, ne dépassant

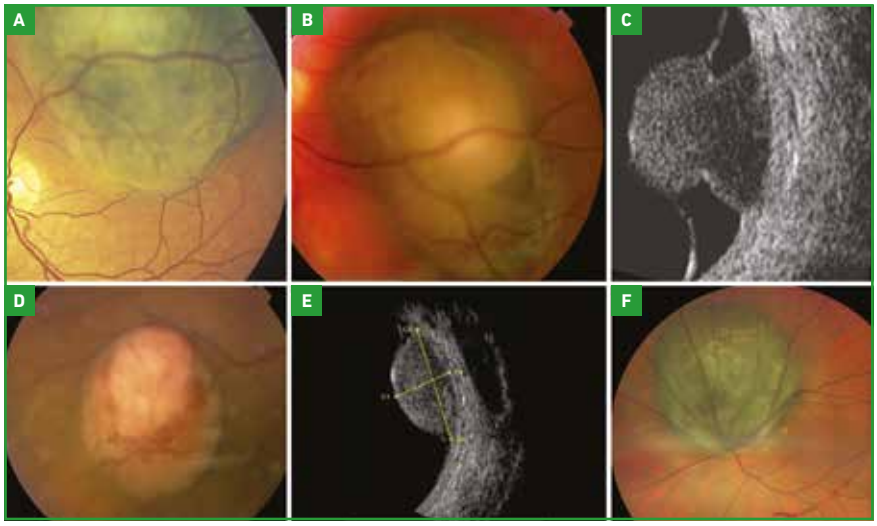


Fig. 4 : Mélanome choroïdien. **A :** lésion pigmentée en relief, en dôme ; **B :** lésion pigmentée en champignon ; **C :** champignon vu en échographie ; **D :** mélanome choroïdien achrome ; **E :** échographie d'une lésion en dôme ; **F :** mélanome choroïdien pigmenté, en dôme.

Le dossier – Les tumeurs choroïdiennes

pas 10 % de son diamètre ou épaisseur, encore compatible avec le diagnostic de nævus.

Néanmoins, il existe des circonstances dans lesquelles le diagnostic de mélanome choroïdien peut poser des difficultés :

>>> Lésion choroïdienne achrome : ces lésions peuvent correspondre à des lésions mélaniques (nævus ou mélanome achrome en fonction des dimensions de la lésion) (***fig. 4D***) mais peuvent être des métastases et doivent donc faire rechercher une lésion primitive extra-oculaire si celle-ci n'est pas connue. On recommande la réalisation au minimum d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et d'un TEP-scanner, et d'autres explorations (mammographie, marqueurs biologiques tumoraux, etc.) en fonction du terrain.

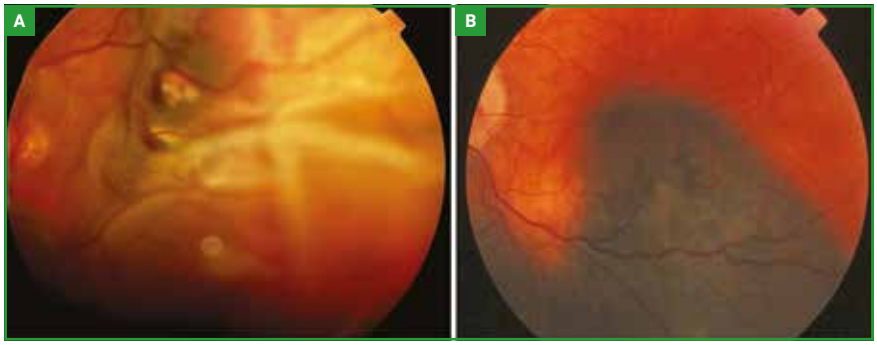


Fig. 5. A : mélanome choroïdien associé à un décollement de rétine exsudatif ; **B :** mélanome choroïdien infiltrant diffus.

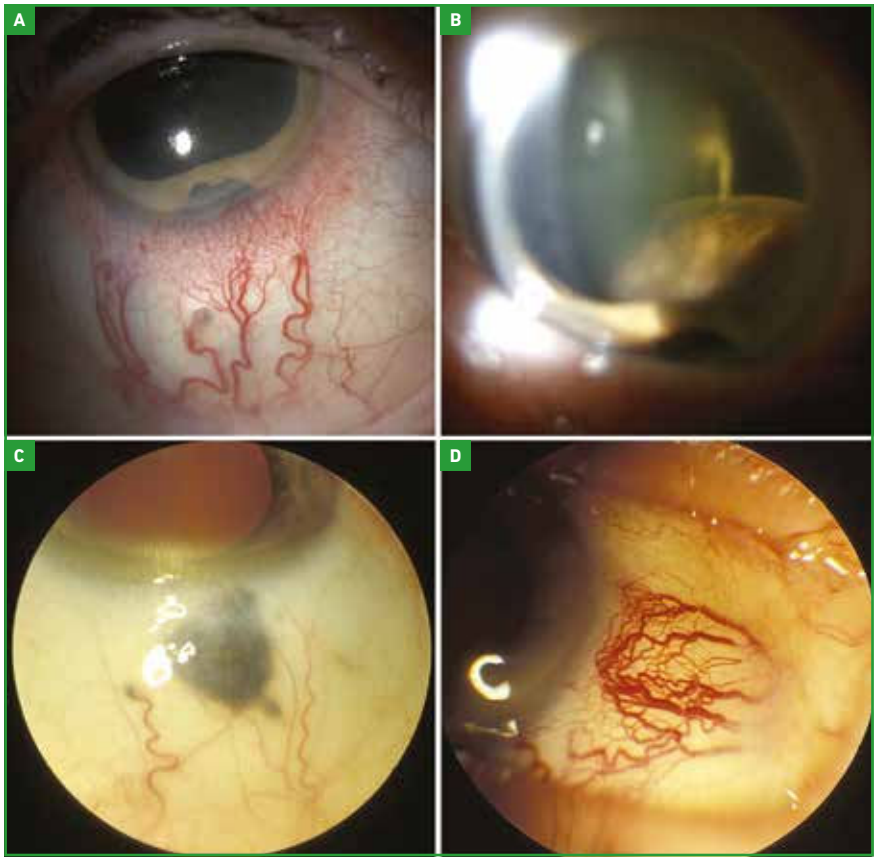


Fig. 6. A et B : mélanome cilio-choroïdien envahissant la racine de l'iris ; **C :** extériorisation extrasclérale d'un mélanome cilio-choroïdien ; **D :** vaisseaux sentinelles en regard d'un mélanome cilio-choroïdien.

>>> Décollement de rétine exsudatif : un mélanome s'associe souvent à une exsudation en raison de la rupture des barrières hématorétiniennes. Cette exsudation se traduit par un décollement séreux périlésionnel qui peut sédimenter en inférieur et donner un véritable décollement de rétine (***fig. 5A***). C'est pourquoi un examen attentif de la périphérie pour rechercher une ou des déhiscence(s) est impératif devant tout décollement de rétine supposé rhegmatogène. En l'absence de déhiscence, il faut suspecter un décollement exsudatif et au besoin éliminer une tumeur par une échographie B.

>>> Mélanome choroïdien infiltrant diffus : certaines lésions, bien que peu épaisses, sont très étendues (***fig. 5B***). En cas de lésion dépassant ~10 mm de diamètre, le diagnostic de mélanome choroïdien infiltrant diffus doit être évoqué et nécessite donc un traitement.

>>> Manifestations au niveau du segment antérieur et de la surface oculaire : un mélanome ciliaire ou cilio-choroïdien peut se traduire par une invasion de la racine de l'iris (***fig. 6A et B***), une extériorisation extra-sclérale visible en lampe à fente (***fig. 6C***) ou la présence d'une dilatation vasculaire épisclérale ("vaisseaux sentinelles", ***fig. 6D***).

Conclusion

La distinction clinique entre nævus et mélanome choroïdien peut être simple devant des lésions de très petite ou de très grande dimension. Mais il est important de reconnaître un nævus suspect afin de le surveiller de façon rapprochée (tous les 3 à 6 mois) et de savoir identifier des signes moins fréquents mais néanmoins typiques de mélanome.

BIBLIOGRAPHIE

1. Singh AD, Grossniklaus HE. What's in a Name? Large choroidal nevus, small choroidal melanoma, or indeterminate melanocytic tumor. *Ocul Oncol Pathol*, 2021;7:235-238.
2. Shields CL, Furuta M, Berman EL *et al.* Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol*, 2009;127:981-987.
3. Dalvin LA, Shields CL, Ancona-Lezama DA *et al.* Combination of multimodal imaging features predictive of choroidal nevus transformation into melanoma. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:1441-1447.
4. Shields CL, Lally SE, Dalvin LA *et al.* White paper on ophthalmic imaging for choroidal nevus identification and transformation into Melanoma. *Transl Vis Sci Technol*, 2021;10:24.
5. Shields CL, Dalvin LA, Ancona-Lezama D *et al.* Choroidal Nevus Imaging Features in 3,806 Cases and Risk Factors for Transformation into Melanoma in 2,355 Cases: The 2020 Taylor R. Smith and Victor T. Curtin Lecture. *Retina*, 2019;39:1840-1851.

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

Le dossier – Les tumeurs choroïdiennes

Mélanome uvéal métastatique : actualités thérapeutiques

RÉSUMÉ : Malgré l'efficacité des traitements ophtalmologiques du mélanome uvéal, les métastases surviennent chez 20 à 50 % des patients lors du suivi. Au stade métastatique, la survie médiane est d'environ 1 an. Environ 20 % des patients peuvent bénéficier d'une chirurgie complète des métastases hépatiques. Les options thérapeutiques sont limitées dans les cas disséminés.
Le tebentafusp, une immunothérapie bispécifique réservée aux patients HLA-A*02:01 positifs, a démontré récemment un gain en survie dans une étude randomisée de phase III, aboutissant à la première autorisation de mise sur le marché dans cette maladie. Ce bénéfice est modeste et limité aux patients HLA-A*02:01 positifs. De nouvelles voies thérapeutiques sont attendues dans les prochaines années.

S. PIPERNO-NEUMANN[1], P. MARIANI[2], V. SERVOIS[3], G. PIERRON[4], L. LUMBROSO-LE ROUIC[5], N. CASSOUX[5, 6], A. MATET[5, 6], M. RODRIGUES[1, 7]
[1] Département d'Oncologie médicale, Institut Curie, PARIS.
[2] Département de Chirurgie, Unité de Chirurgie viscérale, Institut Curie, PARIS.
[3] Département d'Imagerie, Institut Curie, PARIS.
[4] Unité de Génétique somatique, Département de Médecine diagnostique et théranostique, Institut Curie, PARIS.
[5] Département de Chirurgie, Service d'Oncoophtalmologie, Institut Curie, PARIS.
[6] Université Paris Cité, PARIS.
[7] Inserm U830, Institut Curie, PARIS.

Malgré l'efficacité des traitements locaux du mélanome de l'uvée, les métastases surviennent chez 20 à 50 % des patients [1], touchant le foie dans 90 % des cas. Dans les séries historiques, la survie médiane est d'environ 1 an au stade métastatique. Seulement 20 % des patients bénéficient d'une chirurgie hépatique complète avec une survie prolongée au-delà de 2 ans [2, 3].

Peu d'essais cliniques étaient ouverts aux patients présentant un mélanome uvéal métastatique jusqu'aux années 2010 ; 80 publications ont été identifiées par Augsburger *et al.* de 1980 à 2008 [4], dont seulement 25 études prospectives de phase I et II, et aucune étude de phase III randomisée. Deux méta-analyses récentes, l'une de 29 essais cliniques chez 912 patients entre 2000 et 2015 [5], l'autre de 2 494 patients métastatiques traités entre 1980 et 2017 [6], ont confirmé une survie médiane de 10 à 12 mois, avec un meilleur contrôle de la maladie et un gain en survie chez les patients recevant un traitement locorégional des métastases comparé à un traitement systémique.

Le tebentafusp, une immunothérapie bispécifique, est le premier traitement approuvé par l'Agence européenne des médicaments pour les patients HLA-A*02:01 positifs atteints de mélanome uvéal métastatique, ayant démontré un gain en survie comparé au choix de l'investigateur dans une étude randomisée de phase III [7].

Risque de rechute métastatique

De multiples facteurs permettent d'identifier les patients à haut risque de métastases : facteurs cliniques (âge, diamètre et épaisseur de la tumeur, atteinte du corps ciliaire, extension extra-sclérale), anatomopathologiques (cellules épithélioïdes, boucles vasculaires), anomalies cytogénétiques (monosomie 3 et/ou gain du chromosome 8) et profil d'expression génique en 2 classes (test commercialisé aux États-Unis sous le nom de Decision Dx®-UM par Castle Biosciences).

Les mélanomes de l'uvée sont classés par l'American Joint Committee on

Interview du Dr Jérôme Massy

Point Vision Elbeuf et Rouen-Tourville

Pour plus d'informations :
recruteurs@giepointvision.fr

Quel est votre parcours ?

Dr J. Massy : Après avoir été reçu en internat de spécialité à Rouen, j'ai pu bénéficier d'un poste de chef de clinique au CHU de Rouen et, après quelques formations complémentaires, je me suis installé en ophtalmologie libérale en 1999 à Elbeuf. À cette époque, j'avais choisi de m'installer en association avec trois autres de mes confrères et j'ai eu une activité médico-chirurgicale croissante, jusqu'à devoir pallier les départs à la retraite successifs de mes associés. Avant mon entrée chez Point Vision, j'avais l'envie d'entamer l'organisation du travail assisté en orthoptie et la création d'un cabinet secondaire à Le Neubourg dans l'Eure.

Comment avez-vous rencontré les équipes Point Vision ?

Dr J. Massy : J'ai abordé le Groupe Point Vision par un simple contact avec François Pelen que je côtoyais et dont j'observais avec attention les projets. À l'époque, j'ai été rapidement mis en relation avec l'équipe dirigeante et le support en ressources humaines qui m'a permis d'évaluer ma situation, d'apprécier et de simuler la transition de mon cabinet libéral vers un centre Point Vision, et enfin d'assurer, lorsque ma décision a été prise, les transformations nécessaires pendant lesquelles j'ai été accompagné et qui ont été rendues extrêmement simples à réaliser. Je garde un très bon souvenir du jour J où nous avons basculé en centre Point Vision, avec une armada arrivée dans le cabinet qui a été transformé en quelques heures !

Comment s'organise votre activité chirurgicale ?

Dr J. Massy : J'ai une activité chirurgicale en clinique essentiellement pour la chirurgie endoculaire, qui correspond en moyenne à huit demi-journées par mois. L'autre pan de mon activité chirurgicale consiste à bénéficier des installations présentes au sein du centre de Rouen-Tourville, où nous réalisons toute notre chirurgie dite de soins externes et nous bénéficions de l'installation d'un laser femtoseconde, grâce auquel je réalise les chirurgies réfractives de nos patients directement dans ce centre. C'est un très grand élément de confort et de gain de temps. ■

Le dossier – Les tumeurs choroïdiennes

Cancer (AJCC) de T1 à T4 selon le diamètre et l'épaisseur tumorales et la présence d'une atteinte du corps ciliaire ou extra-sclérale [8]. Environ 5 % des patients présentent des métastases synchrones. Depuis l'identification d'anomalies cytogénétiques corrélées au risque métastatique, des techniques de ponction à l'aiguille ont été développées par les ophtalmologistes : ces ponctions – transvitréennes pour les tumeurs postérieures, transsclérales pour les tumeurs antérieures – sont possibles pour une lésion de plus de 5 mm d'épaisseur et réalisées avant la radiothérapie.

Connaître les facteurs de pronostic permet d'identifier les patients à haut risque afin de leur proposer un suivi hépatique personnalisé. De plus, la stratification des patients en fonction du risque de rechute permet de proposer des essais cliniques de prévention de la rechute à des groupes de patients homogènes selon leur pronostic. À titre d'exemple, les tumeurs de classe 1 sont associées à un risque de métastase à 5 ans de 1 %, les tumeurs de classe 2 à un risque de 26 % [9].

Autre technique, l'analyse des pertes ou gains, partiels ou complets, de chromosomes par technique d'hybridation génomique comparative chez 338 patients a montré un taux de survie sans métastase à 2 ans de 100 % en l'absence d'anomalie des chromosomes 3 et 8, 85 % en cas d'anomalie du chromosome 3 ou du 8, et 35 % en cas de monosomie 3 associée à un gain du chromosome 8 [10].

Surveillance des patients à haut risque

Après traitement de la tumeur oculaire, le suivi habituellement recommandé est une échographie hépatique semestrielle pour tous les patients, sans impact démontré sur la survie ni le taux de chirurgie des métastases. Les groupes d'experts britanniques du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) et américains du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ont publié des recommandations en faveur de la réalisation de biopsies de la tumeur oculaire afin de préciser le pronostic génomique et d'adopter une surveillance adaptée au risque métastatique [11, 12].

En France, le réseau national Mélachonat labellisé en 2019 par l'INCa (cancers rares de l'adulte : organisation en centres experts) a pour but de proposer au patient une prise en charge adaptée à chaque étape de son parcours de soins : diagnostic, pronostic génomique, traitement de la tumeur oculaire, suivi personnalisé, accès aux innovations thérapeutiques. Il est recommandé aux patients à haut risque de rechute un suivi intensif semestriel par IRM hépatique en oncologie médicale associé au suivi ophtalmologique habituel.

Contrairement au mélanome cutané, la place du TEP-scanner au FDG n'est pas démontrée dans la prise en charge du mélanome uvéal, ni dans le suivi des patients à haut risque, ni dans la cartographie préopératoire des métastases hépatiques. Le diagnostic précoce de métastases hépatiques infracliniques par IRM facilite la sélection des patients candidats à une chirurgie à visée curative soit seule, soit associée à d'autres traitements locorégionaux comme la radiofréquence [3].

Traitements au stade métastatique

1. Traitements locorégionaux

En dehors de la chirurgie des métastases, plusieurs études randomisées ont testé différentes approches de traitement intra-hépatique : chimiothérapie intra-artérielle [13], immuno-embolisation [14], perfusion isolée du foie dans les essais Scandium, Focus et SirTac [15-17], montrant un bénéfice en termes de contrôle de la maladie hépatique au prix d'une complexité des procédures et d'un impact limité sur la maladie extra-hépatique. Les résultats définitifs en survie des essais les plus récents sont attendus.

2. Traitements systémiques

La dacarbazine est la chimiothérapie la plus prescrite dans le mélanome uvéal métastatique, donnant moins de 10 % de réponses objectives. D'autres alkylants comme le témozolomide, le tréosulfan, le cisplatine et la fotémustine ont également montré des résultats décevants.

Contrairement au mélanome cutané, l'efficacité des inhibiteurs de *checkpoint* est très limitée dans le mélanome uvéal métastatique, expliquée par un taux de mutation très bas, une faible expression intratumorale de PD-L1 et le rôle immunosuppresseur du microenvironnement hépatique. L'ipilimumab, anticorps monoclonal anti-CTLA-4, donne 5 à 10 % de réponses objectives, et une survie de 12 mois dans plusieurs séries rétrospectives et une seule étude prospective chez 53 patients, naïfs ou prétraités [18].

Par analogie avec le mélanome cutané, et bien que l'effet biologique de l'inhibition de PD-1 dans le mélanome uvéal n'ait pas encore été démontré, des patients atteints de mélanome uvéal métastatique ont reçu nivolumab ou pembrolizumab en monothérapie avec des résultats décevants : un taux de réponse de l'ordre de 5 %, sans bénéfice en survie sans progression (PFS) ni en survie globale [19, 20].

Dans une étude française menée chez 300 patients traités par ipilimumab et/ou anti-PD-1 avec revue centralisée des réponses, le taux de réponse est de 3 % pour l'ensemble des patients, mais il atteint 60 % chez 5 patients porteurs de mutation du gène *MBD4* [21] et dont la tumeur présente une charge mutationnelle élevée [22].

Deux essais de phase II associant ipilimumab et nivolumab ont montré des taux de réponse au-delà de 10 % et une

survie à 1 an d'environ 50 % [23, 24], avec des effets indésirables immuno-induits non négligeables chez 40 % ou plus des patients traités. Des résultats comparables sont retrouvés dans une série rétrospective récente [25]. Sont en cours d'étude l'association ipilimumab-nivolumab et radio-embolisation (NCT02913417), ainsi que la combinaison pembrolizumab et lenvatinib (NCT05282901).

Une phase II d'immunothérapie adoptive par transfert de lymphocytes T cytotoxiques chez 21 patients a montré des résultats intéressants : 7 des 21 patients évaluables ont obtenu une régression tumorale, dont 6 réponses partielles mais de durée limitée, au prix d'une toxicité importante [26].

Récemment, l'anticorps bispécifique tebentafusp (IMCgp100), capable d'activer les lymphocytes T CD3 + du patient dans un contexte HLA-A*02:01 restreint contre les cellules tumorales exprimant l'antigène mélanocytaire gp100, a montré des résultats encourageants en phase I et II chez des patients lourdement prétraités [27, 28]. La phase III randomisée [7] chez 378 patients en première ligne métastatique a démontré un gain en survie *versus* traitement au choix de l'investigateur (chimio- ou immunothérapie), avec une survie médiane à 21,7 mois *versus* 16 mois, et un taux de survie à 1 an de 73 % *versus* 58 % (HR : 0,51 ; IC95 % : 0,37-0,71 ; p < 0,0001).

Les traitements ciblant *BRAF* ou *KIT* ne sont pas indiqués dans le mélanome uvéal métastatique contrairement au mélanome cutané en l'absence de mutation de ces gènes. Les mutations *GNAQ* et *GNA11* entraînant une activation constitutive de la voie RAS/MEK/ERK justifient l'étude du blocage des cibles d'aval dont MEK et protéine kinase C (PKC). Le selumetinib, inhibiteur de MEK 1/2, efficace *in vitro* sur des lignées mutées *GNAQ*, a montré des résultats prometteurs chez 101 patients randomisés en phase II contre chimiothérapie (dacarbazine ou temozolomide), avec une amélioration du taux de réponse (14 *versus* 0 %) et de la PFS (16 *versus* 7 semaines) [29]. La phase III SUMIT chez 129 patients en première ligne métastatique n'a pas confirmé ce résultat : la PFS était de 2,8 mois dans le bras sélumétinib et dacarbazine *versus* 1,8 mois dans le bras sélumétinib et placebo [30].

D'autres inhibiteurs de la voie MEK ont été testés, le tramétinib et le binimétinib (MEK 162) en association à la sotrastaurine (inhibiteur de PKC) dans une phase Ib/II (NCT01801358). La sotrastaurine (AEB071) a fait l'objet d'une étude de phase I/II chez 153 patients métastatiques : avec seulement 2 réponses partielles et 50 % de patients stables [31], la molécule a été remplacée par un inhibiteur de 2e génération (LXS196), testé en phase I en monothérapie et en association à un inhibiteur de MDM2 [32]. En association au crizotinib, le darovasertib (IDE196) montre des résultats encourageants chez 35 patients avec une PFS dépassant 5 mois dans un essai de phase I/II en cours [33].

Des inhibiteurs de tyrosine kinase ont été étudiés en phase II : imatinib, sunitinib, bévacizumab, sorafénib, cabozantinib, mais aucun d'entre eux n'a obtenu de résultats probants en termes d'efficacité.

Conclusion

Le mélanome uvéal est une tumeur rare nécessitant des stratégies thérapeutiques basées sur une biologie différente de celle du mélanome cutané. Des programmes de recherche collaboratifs et des équipes multidisciplinaires dédiées au sein de réseaux d'experts [34] devraient permettre dans les années à venir d'améliorer le pronostic et la prise en charge des patients atteints de mélanome uvéal à tous les stades de la maladie. Cette révolution a déjà commencé avec le tebentafusp chez les patients HLA-A*02:01 positifs, soit environ 45 % de la population caucasienne. Chez les patients HLA-A*02:01 négatifs et en l'absence de traitement standard en situation métastatique, la participation des patients aux essais cliniques est fortement encouragée, dès la première ligne.

BIBLIOGRAPHIE

1. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: Trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*, 2011;118:1881-1885.
2. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V *et al.* Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 year experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol*, 2009;35:1192-1197.
3. Servois V, Bouhadiba T, Dureau S *et al.* Iterative treatment with surgery and radiofrequency ablation of uveal melanoma liver metastasis: Retrospective analysis of a series of very long-term survivors. *Eur J Surg Oncol*, 2019;45:1717-1722.
4. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Shaikh AH *et al.* Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*, 2009;148:119-127.
5. Khoja L, Atenafu EG, Suciu S *et al.* Meta-Analysis in Metastatic Uveal Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks: An International Rare Cancers Initiative (IRCI) Ocular Melanoma study. *Ann Oncol*, 2019;30:1370-1380.
6. Rantala ES, Hernberg M, Kivela TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*, 2019;29:561-568.
7. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P *et al.* Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*, 2021;385:1196-1206.
8. Kivelä T, Simpson RE, Grossniklaus HE *et al.* Uveal melanoma. In: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2016:805-817.
9. Onken MD, Worley LA, Char DH *et al.* Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*, 2012;119:1596-1603.
10. Cassoux N, Rodrigues MJ, Plancher C *et al.* Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:769-774.

Le dossier – Les tumeurs choroïdiennes

11. Nathan P, Cohen V, Coupland S *et al.* Uveal Melanoma UK National Guidelines. United Kingdom Uveal Melanoma Guideline Development Working Group. *Eur J Cancer*, 2015; 51:2404-2412.
12. Network, N. C. C. Uveal Melanoma (Version 2.2022). https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1488
13. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciu S et al. Hepatic intra-arterial *versus* intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol*, 2014;25: 742-746.
14. Valsecchi ME, Terai M, Eschelman DJ *et al.* Double-blinded, randomized phase II study using embolization with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in uveal melanoma with hepatic metastases. *J Vasc Interv Radiol*, 2015;26:523-532.e2.
15. Bagge RO, Nelson A, Shafazand A *et al.* Isolated hepatic perfusion as a treatment for uveal melanoma liver metastases, first results from a phase III randomized controlled multicenter trial (the SCANDIUM trial). *J Clin Oncol*, 2022;40:17 Suppl.
16. Zager JS, Orloff MM, Ferrucci PF *et al.* FOCUS phase 3 trial results: Percutaneous hepatic perfusion (PHP) with melphalan for patients with ocular melanoma liver metastases (PHP-OCM-301/301A). *J Clin Oncol*, 2022;40:16 Suppl.
17. Peuker CAA, De Bucourt M, Gebauer B *et al.* First interim analysis of the SirTac trial: A randomized phase II study of SIRT and DSM-TACE in patients with liver metastases from uveal melanoma. *J Clin Oncol*, 2022;40 n°16 Suppl:9511-9511.
18. Zimmer L, Vaubel J, Mohr P *et al.* Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One*, 2015;10:e0118564.
19. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN *et al.* Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*, 2016;122:3344-3353.
20. Rossi E, Pagliara MM, Orteschi D *et al.* Pembrolizumab as first-line treatment for metastatic uveal melanoma. *Cancer Immunol Immunother*, 2019;68: 1179-1185.
21. Saint-Ghislain M, Derrien AC, Geoffrois L *et al.* MBD4 deficiency is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in metastatic uveal melanoma patients. *Eur J Cancer*, 2022;173:105-112.
22. Rodrigues M, Mobuchon L, Houy A *et al.* Outlier response to anti-PD1 in uveal melanoma reveals germline MBD4 mutations in hypermutated tumors. *Nat Commun*, 2018;9:1866.
23. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L *et al.* Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naive Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol*, 2021;39:586-598.
24. Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R *et al.* Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J Clin Oncol*, 2021;39:599-607.
25. Salaün H, de Koning L, Saint-Ghislain M *et al.* M. Nivolumab plus ipilimumab in metastatic uveal melanoma: a real-life, retrospective cohort of 47 patients. *Oncoimmunology*, 2022;11:2116845.
26. Chandran SS, Somerville RPT, Yang JC *et al.* (2017) Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*;18:792-802.
27. Middleton MR, McAlpine C, Woodcock VK *et al.* Tebentafusp, A TCR/Anti-CD3 Bispecific Fusion Protein Targeting gp100, Potently Activated Antitumor Immune Responses in Patients with Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res*, 2020;26:5869-5878.
28. Carvajal RD, Nathan P, Sacco JJ *et al.* Phase I Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Tebentafusp Using a Step-Up Dosing Regimen and Expansion in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. *J Clin Oncol*, 2022;40: 1939-1948.
29. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF *et al.* Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014;311:2397-2405.
30. Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E *et al.* (2018) Selumetinib in Combination With Dacarbazine in Patients With Metastatic Uveal Melanoma: A Phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT). *J Clin Oncol*, 2018;36:1232-1239.
31. Piperno-Neumann S, Larkin J, Carvajal RD *et al.* Genomic Profiling of Metastatic Uveal Melanoma and Clinical Results of a Phase I Study of the Protein Kinase C Inhibitor AEB071. *Mol Cancer Ther*, 2020;19:1031-1039.
32. Piperno-Neumann S, Carlino M, Boni V *et al.* A phase I trial of LXS196, a protein kinase C (PKC) inhibitor, for metastatic uveal melanoma. *Br J Cancer*, 2023. Online ahead of print.
33. https://media.ideayabio.com/2022-09-11-IDEAYA-Reports-Positive-Interim-Phase-2-Clinical-Results-for-Darovasertib-and-Crizotinib-Synthetic-Lethal-Combination-in-Metastatic-Uveal-Melanoma.
34. Piperno-Neumann S, Piulats JM, Goebeler M *et al.* Uveal Melanoma: A European Network to Face the Many Challenges of a Rare Cancer. *Cancers (Basel)*, 2019;11:817.

S. Piperno-Neumann a déclaré des liens d'intérêts avec Immunocore, Pierre Fabre et Novartis.
M. Rodrigues a déclaré des liens d'intérêts avec Bristol Myers Squibb, Merck Sharp and Dohme, Daiichi-Sankyo et Immunocore.
Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le dossier – Les tumeurs choroïdiennes

Hémangiomes choroïdiens : PDT ou protonthérapie ?

RÉSUMÉ : L'hémangiome choroïdien circonscrit est un hamartome vasculaire qui peut entraîner une baisse de vision en cas de complication exsudative (décollement de rétine exsudatif, rétinoschisis) et aboutir à un vrai risque de handicap visuel en cas de traitements tardifs ou multiples. L'objectif du traitement est d'améliorer les symptômes visuels du patient tout en préservant la fonction visuelle. Bien que les difficultés actuelles d'approvisionnement en vertéporfine modifient les prises en charge actuelles, la photothérapie dynamique (PDT) est habituellement recommandée en première intention pour les hémangiomes de petite taille (< 3 mm d'épaisseur) accessibles avec complications exsudatives récentes alors que la protonthérapie est recommandée d'emblée pour les tumeurs de plus grande taille, non accessibles, ou avec complications exsudatives anciennes ou récidivantes.

S. NAHON-ESTÈVE
Service d'Onco-ophtalmologie,
CHU de NICE.

Comment faire le diagnostic ?

Il existe plusieurs tumeurs et malformations vasculaires qui peuvent affecter le tractus uvéal. La plus importante est l'hémangiome choroïdien, un hamartome vasculaire qui peut se présenter comme une tumeur circonscrite ou comme une tumeur diffuse chez les patients présentant un syndrome de Sturge-Weber. Seul l'hémangiome choroïdien circonscrit sera traité dans cet article.

L'étiologie de l'hémangiome choroïdien circonscrit est inconnue, mais il est généralement diagnostiqué à l'âge adulte lorsqu'il devient symptomatique. On suppose que certains cas peuvent être congénitaux ou se développer dans la petite enfance. L'hémangiome choroïdien circonscrit a généralement des caractéristiques cliniques typiques. Il se présente comme une masse discrète de couleur rouge-orange dans la choroïde postérieure et il est presque toujours unilatéral (***fig. 1***) [1].

Sa découverte peut être fortuite mais le diagnostic est souvent porté lors d'une baisse d'acuité visuelle (AV) en relation avec une localisation sous-fovéolaire, un décollement de rétine exsudatif ou une hypermétropie induite. La rétine peut également présenter un œdème maculaire cystoïde ou un rétinoschisis. Cette tumeur peut induire une hyperplasie et une métaplasie fibreuse de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) sus-jacent.

Pour confirmer le diagnostic, l'imagerie multimodale est essentielle avec en chefs de file l'échographie oculaire et

Fig. 1 : Rétinophotographie grand champ d'un hémangiome choroïdien circonscrit.

Le dossier – Les tumeurs choroïdiennes

l'angiographie au vert d'infracyanine. L'angiographie au vert d'infracyanine révèle un remplissage précoce de la lésion et un "lavage" ("*wash-out*") caractéristique de l'hyperfluorescence aux temps tardifs (***fig. 2***). L'échographie en mode B montre une masse choroïdienne placoïde ou ovoïde iso-échogène avec une réflectivité interne élevée de la tumeur en mode A.

En cas de métaplasie fibreuse ou osseuse de l'épithélium pigmentaire rétinien sus-jacent, une hyperéchogénicité de surface peut être visible en échographie. La tomographie par cohérence optique (OCT) permet généralement de mettre en évidence les signes exsudatifs associés à la tumeur mais ne permet pas de poser un diagnostic (***fig. 3***). En IRM, l'hémangiome choroïdien diffère généralement des autres tumeurs intraoculaires car hyperintense par rapport au vitré sur les images pondérées en T1 et iso-intense sur les images pondérées en T2 (la plupart des autres tumeurs intraoculaires sont hypo-intenses sur les images T2).

Les traitements disponibles

La plupart des cas asymptomatiques peuvent être observés. En revanche, en cas de signes exsudatifs et de baisse de vision induite, deux principaux traitements sont actuellement proposés : la photothérapie dynamique et la protonthérapie. Malgré une littérature relativement abondante sur le sujet, il existe malheureusement peu d'études prospectives avec un recul suffisant et aucune étude de haut niveau de preuve (essai clinique randomisé). L'essentiel des données dont nous disposons repose sur des publications effectuées à partir d'études rétrospectives.

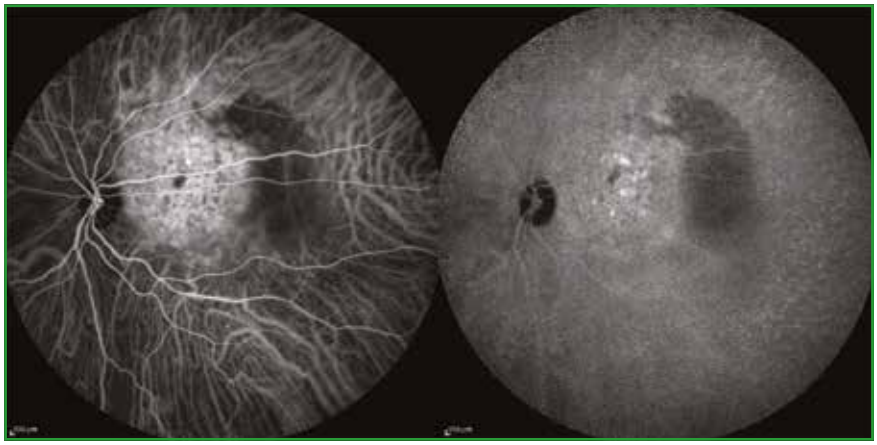


Fig. 2 : Angiographie au vert d'infracyanine montrant une hyperfluorescence précoce (**à gauche**) suivie d'un *wash-out* de la lésion (**à droite**).

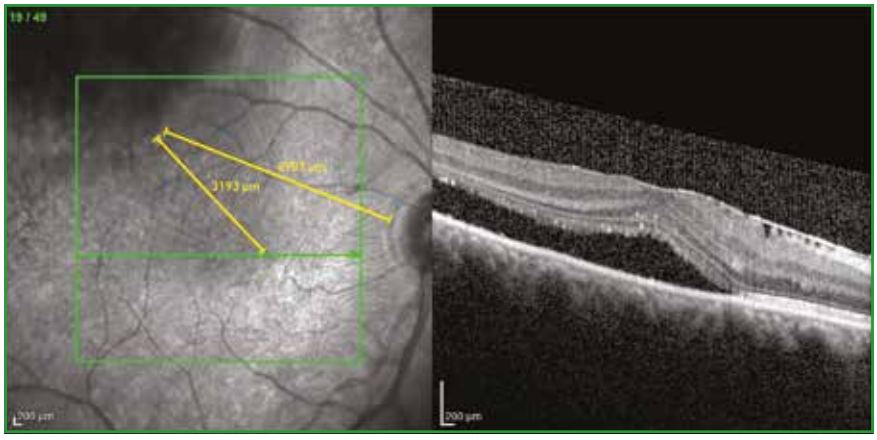


Fig. 3 : Tomographie par cohérence optique maculaire montrant un décollement séreux rétinien fovéolaire avec membrane épirétinienne en rapport avec l'hémangiome choroïdien.

1. La photothérapie dynamique

La photothérapie dynamique (PDT) repose sur le principe d'une interaction photochimique *via* un photosensibilisateur injecté en intraveineux (ici la vertéporfine) dont l'accumulation et la clairance différentielle aboutissent à la production de réactifs cytotoxiques en présence d'oxygène au niveau du tissu cible. Ces réactifs cytotoxiques vont mener à l'oxydation des cellules environnantes, conduisant à une occlusion vasculaire locale, à des lésions cellulaires et, dans certaines conditions, à la mort cellulaire.

Initialement, cette technique a été développée en ophtalmologie pour la thérapie tumorale avant d'être adaptée à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative en ciblant l'endothélium des néovaisseaux choroïdiens par captage sélectif rapide et par la rétention de la vertéporfine par ces cellules [2]. D'un point de vue pratique en ophtalmologie, cette technique consiste à effectuer une perfusion intraveineuse de vertéporfine suivie d'une stimulation laser diode (689 nm) par utilisation d'un ou plusieurs spots (en évitant les chevauchements et le nerf optique). Dans le cadre de l'hémangiome choroïdien circonscrit, la PDT permet d'obtenir une diminution de l'épaisseur de la tumeur, une résolution du liquide sous-rétinien et une amélioration de la vision [3].

On retient dans l'ensemble de la littérature qu'il existe plus de 23 études (soit plus de 330 patients) qui retrouvent généralement une efficacité sur l'exsudation dans 80 % des cas avec 2/3 d'efficacité sur l'acuité visuelle, une diminution

TECHNOLOGIES iStent

PLUS D'UN MILLION DE DISPOSITIFS iSTENT IMPLANTÉS DANS LE MONDE

iStent *inject*® W

PERFORMANT PRÉVISIBLE PROUVÉ[1]

LE DISPOSITIF DE CMIG N°1 DANS LE MONDE*

Technologie performante pour une réduction durable de la pression intraoculaire et du nombre de médicaments. **Résultats prévisibles** grâce à une intervention préservant réellement les tissus. Le tout sur une **plateforme technologique prouvée** ayant le plus de données cliniques probantes parmi tous les dispositifs de CMIG.

Intégrez la dernière évolution de l'iStent® dans votre pratique.

* En nombre d'unités vendues.
CMIG: chirurgie mini invasive du glaucome
1. iStent inject: comprehensive review. Wesam Shamseldin Shalaby, MD, Jing Jia, BA, L. Jay Katz, MD, Daniel Lee, MD.

Le dispositif est remboursé dans l'indication suivante : Patients ayant une cataracte éligible à la phacoémulsification et un glaucome chronique à angle ouvert de grade léger à modéré mal équilibré par les traitements médicamenteux hypotonisants (bi- ou trithérapie) ou y étant intolérants. L'utilisateur doit lire attentivement les instructions figurant dans la notice d'utilisation avant l'implantation. Dispositif inscrit sous nom de marque sur la liste des produits et prestations remboursables article L.165-1 du code de la sécurité sociale. Code LPPR 3182378, tarif&PLV 1117,50 € TTC. Dispositif médical de classe III, marquage CE délivré par le BSI en juillet 2012.

INFORMATIONS IMPORTANTES SUR LA SÉCURITÉ RELATIVES À l'iStent *inject*® W
INDICATION D'EMPLOI : L'iStent *inject* W est conçu pour réduire la pression intraoculaire efficacement et en toute sécurité chez les patients qui ont reçu un diagnostic de glaucome primitif à angle ouvert, de glaucome pseudo-exfoliatif ou de glaucome pigmentaire. L'iStent *inject* W peut libérer deux (2) stents en un seul passage à travers une incision unique. L'implant est conçu pour ouvrir un passage à travers le trabéculum à l'aide d'un stent afin de permettre une augmentation de la facilité d'évacuation et une réduction consécutive de la pression intraoculaire. Le dispositif est sûr et efficace lorsqu'il est implanté en combinaison avec une chirurgie de la cataracte chez des sujets qui nécessitent une réduction de la pression intraoculaire et/ou qui bénéficieraient d'une réduction du nombre de médicaments antiglaucomateux. Le dispositif peut également être implanté chez des patients qui continuent à présenter une pression intraoculaire élevée en dépit d'un traitement antérieur par médicament antiglaucomateux et d'une chirurgie du glaucome classique. **CONTRE-INDICATIONS :** Le système iStent *inject* W est contre-indiqué dans les circonstances ou conditions suivantes : • Dans les yeux présentant un glaucome primitif par fermeture de l'angle, ou un glaucome secondaire par fermeture de l'angle, y compris le glaucome néovasculaire, étant donné que le dispositif n'est pas prévu pour fonctionner dans ces situations. • Chez les patients atteints d'une tumeur rétrobulbaire, d'une maladie oculaire thyroïdienne, du syndrome de Sturge-Weber ou tout autre type de pathologie susceptible de causer une pression veineuse épisclérale élevée. **AVERTISSEMENTS/PRÉCAUTIONS :** • Sur ordonnance uniquement. • Ce dispositif n'a pas été étudié chez des patients présentant un glaucome uvéitique. • Ne pas utiliser le dispositif si l'opercule Tyvek® a été ouvert ou si l'emballage semble endommagé. Dans ces cas-là, la stérilité du dispositif peut être compromise. • Compte tenu du fait que certains composants de l'injecteur (notamment le manchon d'insertion et le trocart) sont tranchants, une grande prudence s'impose lors de la saisie du corps de l'injecteur. Mettre le dispositif au rebut dans un récipient pour objets coupants. • L'iStent *inject* W est compatible avec l'IRM sous conditions, voir les informations relatives à l'IRM ci-dessous. • Le médecin doit être formé avant d'utiliser le système iStent *inject* W. • Ne pas réutiliser le(s) stent(s) ou l'injecteur, car cela pourrait causer une infection et/ou une inflammation intraoculaire, ainsi que la survenue potentielle d'événements indésirables postopératoires, tels que décrits ci-dessous dans « Complications potentielles ». • Il n'existe aucun problème de compatibilité connu entre l'iStent *inject* W et d'autres dispositifs peropératoires (par ex., des viscoélastiques) ou des médicaments antiglaucomateux. • Tout produit et tout emballage non utilisés peuvent être mis au rebut conformément aux procédures de l'établissement. Les dispositifs médicaux implantés et les produits contaminés doivent être mis au rebut en tant que déchets médicaux. • Le chirurgien devra surveiller le patient après l'intervention pour veiller au maintien correct de la pression intraoculaire. Si la pression intraoculaire n'est pas correctement stabilisée après l'intervention, le chirurgien doit envisager un traitement approprié pour réduire la pression intraoculaire. • Les patients doivent être informés du fait que le placement des stents, sans chirurgie de la cataracte concomitante chez les patients phaques, peut accélérer la formation ou la progression de la cataracte. **ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES :** Pour plus d'informations sur les événements indésirables, veuillez vous reporter au mode d'emploi. **MISE EN GARDE :** Pour une liste complète des contre-indications, des avertissements et des événements indésirables, veuillez vous reporter aux indications figurant dans mode d'emploi.

Glaukos®, iStent® et iStent *inject*® W sont des marques déposées de Glaukos Corporation. Tous droits réservés. ©2022
PM-FR-0073

TMB® TRABECULAR MICRO-BYPASS

GLAUKOS

Le dossier – Les tumeurs choroïdiennes

de l'épaisseur tumorale et peu d'effets indésirables. Néanmoins, il n'existe pas de consensus sur le meilleur protocole à proposer à ces patients et plusieurs procédures peuvent être nécessaires pour obtenir une résolution complète des signes exsudatifs (***tableau I***).

Beaucoup d'études sont rétrospectives, constituées de petites séries (< 30 patients) et nécessitent en moyenne 1,3 PDT par patient pour éviter une récidive. Le nombre de PDT est inversement lié à l'amélioration de l'AV et peut aboutir à une fibrose sous-rétinienne, une atrophie de l'EPR et une atrophie choroïdienne [4-6]. Un retraitement par PDT peut donc aboutir à des complications sévères en cas de retraitement sur une rétine déjà pathologique (dégénérescence micro- ou macro-kystique rétinienne). Enfin, le suivi de ces études est limité (rarement > 2 ans) et ne permet pas de prendre en compte les récidives tardives au-delà de 5 ans après traitement [7].

2. La protonthérapie

La radiothérapie, qu'il s'agisse d'une radiothérapie externe conventionnelle, d'une radiothérapie stéréotaxique, d'une brachythérapie ou d'une irradiation par faisceau de protons, est la principale alternative à la PDT. La protonthérapie est une radiothérapie externe qui utilise des particules "lourdes" chargées (les protons) par opposition aux électrons et aux photons. L'intérêt principal des protons est lié à leurs caractéristiques balistiques : un faisceau de protons va délivrer son énergie dans une zone de tissu étroite, avec une faible dispersion latérale, à une profondeur déterminée par son énergie cinétique initiale (pic de Bragg). Au-delà de cette zone, la dose délivrée par le faisceau de protons est quasi nulle.

En France, une protonthérapie est habituellement proposée lorsqu'une radiothérapie est préconisée pour un hémangiome choroïdien circonscrit. L'avantage de la protonthérapie par rapport aux autres modalités de radiothérapie est de permettre une irradiation homogène de la tumeur, en protégeant les tissus sains, tout en proposant une dose inférieure aux seuils connus de toxicité maculaire et du nerf optique.

Ce traitement consiste en une irradiation de 20 grays d'efficacité biologique relative de la tumeur, après positionnement peropératoire de clips de repérage en tantale. Le fractionnement en 4 séances pour délivrer ces protons a permis d'obtenir une résolution du décollement séreux rétinien dans 100 % des cas avec une amélioration ou stabilisation de l'acuité visuelle dans 56,6 % et 39 % des cas respectivement, pour un suivi moyen de 4,3 ans de 71 patients [8].

La décroissance tumorale dans cette étude permettait d'obtenir une cicatrice plane à 2 ans dans 91,5 % des cas. Néanmoins, l'apparition de cataractes dans 28 % des cas mais surtout de maculopathies radiques pour 8,5 % des patients dans cette étude a poussé la même équipe à proposer un fractionnement en 8 séances qui a permis d'éviter de telles complications sans modifier l'efficacité du traitement [9].

Quel traitement dans quelle indication ?

Chaque traitement présente des avantages et inconvénients pour les patients (***tableau II***). Plusieurs situations cliniques imposent généralement la réalisation première d'une irradiation par faisceau de protons.

D'abord, l'existence d'un décollement de rétine exsudatif majeur masquant l'hémangiome choroïdien impose la réalisation d'une protonthérapie par impos-

Puissance (J/cm^2)	Durée perfusion (min)	Latence laser (min)	Fluence (s)	Dose (mg/m^2)
50	1	5	83	6
50	10	0	83	6
50	10	5	83	6
50	10	5	83	12
75	10	5	125	6
100	1	5	166	6
100	2	5	166	6
100	2,5	1	166	6
100	10	0	166	6
100	10	5	166	6

Tableau I : Différents protocoles de réalisation de la photothérapie dynamique dans la littérature.

	Photothérapie dynamique	Protonthérapie
Avantages	Facilité Coût Retraitement possible Relative innocuité	Efficacité Pas de récidive Relative innocuité
Inconvénients	Les récidives (≈ 1/3 cas à 6 ans) Les protocoles divers Toxicité si répétée / rétine pathologique Accessibilité de la tumeur (si DR exsudatif) Nécessité de vertéporfine	Accessibilité limitée Coût Temps chirurgical (pose de clips) Irradiation d'une tumeur bénigne

Tableau II : Avantages et inconvénients de chaque traitement.

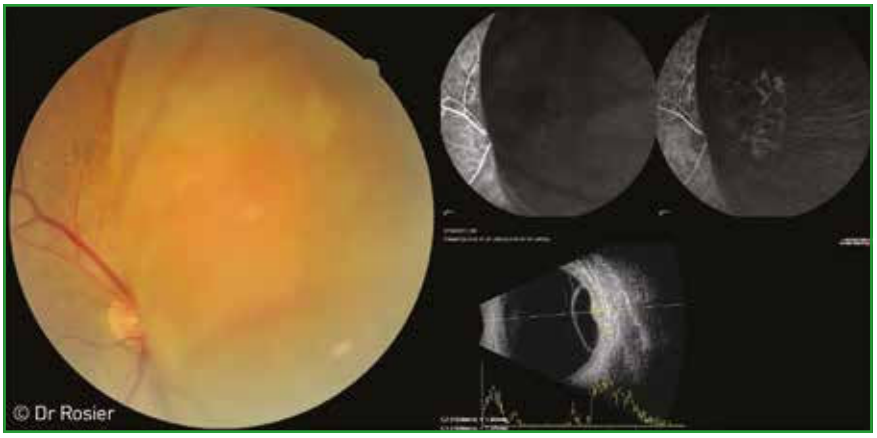


Fig. 4 : Imagerie multimodale d'un petit hémangiome choroïdien masqué par un décollement de rétine exsudatif (rétinophotographie couleur, angiographie et échographie).

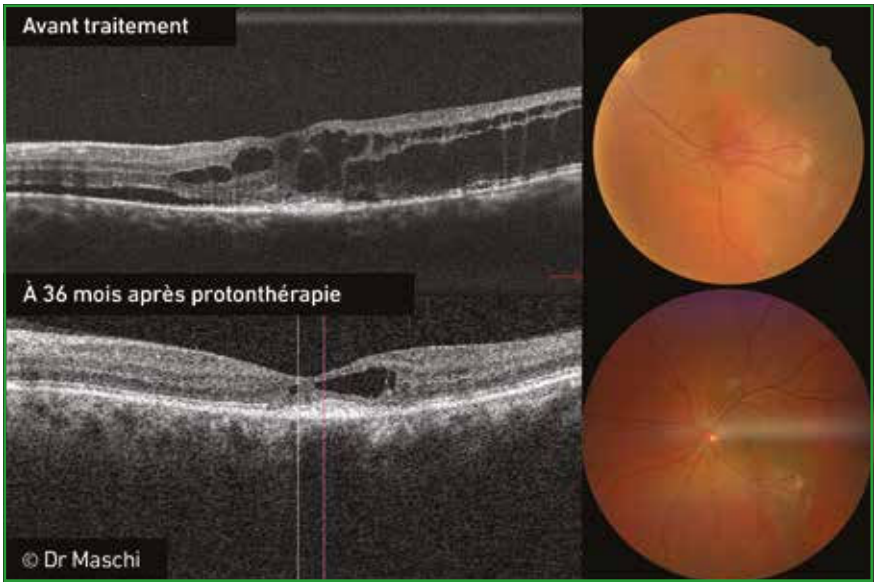


Fig. 5 : Dégénérescence macrokystique rétinienne maculaire avant et après traitement : l'absence de récidive exsudative permet une récupération de l'acuité visuelle de 8/10 malgré les remaniements rétiniens séquellaires.

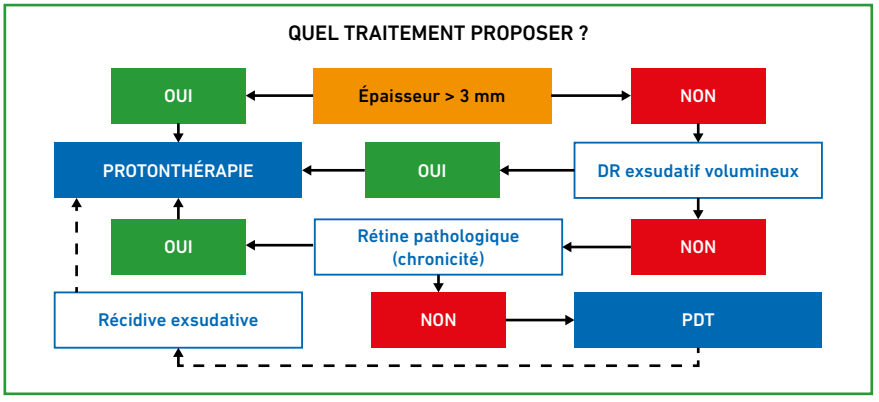


Fig. 6 : Algorithme de prise en charge des complications exsudatives de l'hémangiome choroïdien.

sibilité de réaliser une PDT, quelle que soit la taille de la tumeur (***fig. 4***).

Ensuite, l'existence d'une rétine pathologique, qui témoigne généralement de la chronicité de l'exsudation de l'hémangiome, peut imposer la réalisation première d'une protonthérapie. Ce traitement évitera la nécessité d'un retraitement ultérieur qui pourrait entraîner l'apparition de cicatrices ou de complications grevant la récupération visuelle (***fig. 5***). L'apparition de récidive(s) après traitement par PDT peut également justifier d'une protonthérapie, toujours dans le souci d'éviter des complications susceptibles de limiter la récupération visuelle.

Enfin, la comparaison récente de la PDT et de la protonthérapie dans une étude rétrospective multicentrique a montré des résultats anatomiques et fonctionnels similaires pour des tumeurs ≤ 3 mm d'épaisseur mais la protonthérapie semble préférable en cas de tumeurs > 3 mm [10]. Dans cette étude portant sur la comparaison de 72 patients traités par protons en première ligne *versus* 119 patients par PDT en première ligne, il n'a pas été montré de différence significative sur la récupération visuelle avec toutefois des groupes non comparables sur l'âge et la taille tumorale (patients plus jeunes et ayant des tumeurs de plus grande épaisseur et de plus grand diamètre). Par ailleurs, l'épaisseur résiduelle après traitement était plus faible dans le groupe protons que PDT (1,37 mm *versus* 2,01 mm ; p = 0,001) alors que celle-ci était plus importante avant traitement dans le groupe protons (3,73 mm *versus* 2,66 mm ; p < 0,001).

Dans cette étude, une épaisseur tumorale supérieure à 3 mm était un facteur prédictif de récidive de l'exsudation après traitement par PDT. L'ensemble de ces données permet actuellement de se baser sur un algorithme de traitement utilisé en pratique clinique courante en France, bien que les difficultés d'approvisionnement actuelles de vertéporfine imposent

Le dossier – Les tumeurs choroïdiennes

la réalisation d'une protonthérapie systématique en présence de complications exsudatives d'un hémangiome choroïdien circonscrit (***fig. 6***).

Au total, la PDT et la protonthérapie sont deux traitements possibles pour les complications exsudatives de l'hémangiome choroïdien circonscrit. L'objectif du traitement est d'améliorer les symptômes visuels des patients tout en préservant leur fonction visuelle, à la différence de traitements qui seraient réalisés pour des tumeurs malignes. Il est important de bien connaître les indications de ces traitements, avec leurs avantages et inconvénients respectifs, afin d'éviter l'apparition de complications rétiniennes et choroïdiennes tardives susceptibles de grever la récupération visuelle.

Plusieurs questions restent en suspens à ce jour, en l'absence de données disponibles dans la littérature :
– quel protocole (infusion, fluence, dose, latence laser, spots) doit-on utiliser pour la PDT ?
– quels critères de mesure de l'épaisseur doivent être utilisés pour le choix du seuil de 3 mm (repère scléral ou lésionnel) ?
– le seuil de 3 mm d'épaisseur reste à confirmer dans une étude prospective randomisée ;
– faut-il proposer une protonthérapie dès la première récidive ?

BIBLIOGRAPHIE

1. Shields CL, Honavar SG, Shields JA *et al.* Circumscribed choroidal hemangioma: clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases. *Ophthalmology*, 2001;108:2237-2248.
2. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1999;117:1329-1345.
3. Boixadera A, García-Arumí J, Arumí JG *et al.* Prospective clinical trial evaluating the efficacy of photodynamic therapy for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma. *Ophthalmology*, 2009;116:100-105.e1.
4. Jurklies B, Anastassiou G, Ortmans S *et al.* Photodynamic therapy using verteporfin in circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol*, 2003;87:84-89.
5. Pilotto E, Urban F, Parrozzani R, Midena E. Standard *versus* bolus photodynamic therapy in circumscribed choroidal hemangioma: functional outcomes. *Eur J Ophthalmol*, 2011;21:452-458.
6. Liu L, Hu C, Chen L *et al.* Photodynamic therapy for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma in 22 Chinese patients: A retrospective study. Photodiagnosis *Photodyn Ther*, 2018;24:372-376.
7. Stehouwer M, Schlingemann RO, Verbraak FD. High recurrence rate in patients with choroidal hemangioma treated with limited single spot photodynamic therapy during long-term follow-up. *Acta Ophthalmol*, 2020;98:679-686.
8. Levy-Gabriel C, Rouic LLL, Plancher C *et al.* Long-term results of low-dose proton beam therapy for circumscribed choroidal hemangiomas. *Retina Phila Pa*, 2009;29:170-175.
9. Mahdjoubi A, Dendale R, Desjardins L *et al.* Treatment of exudative circumscribed choroidal hemangioma: Efficacy of Fractionated Proton Therapy (20 Gray Relative Biological Effectiveness in 8 Fractions). *Retina Phila Pa*, 2019;39:692-699.
10. Mathis T, Maschi C, Mosci C *et al.* Comparative effectiveness of proton beam *versus* photodynamic therapy to spare the vision in circumscribed choroidal hemangioma. *Retina Phila Pa*, 2021;41:277-286.

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

Le dossier – Les tumeurs choroïdiennes

EN PRATIQUE, **ON RETIENDRA**

Lésions pigmentées bénignes

- Ne pas passer à côté du diagnostic de mélanome choroïdien.
- Connaître les diagnostics différentiels malins et bénins du mélanome choroïdien.
- Ne pas hésiter à adresser le patient en centre spécialisé en cas de doute.
- L'imagerie multimodale est indispensable pour différencier les lésions pigmentées bénignes.

Nævus ou mélanome choroïdien : les clés pour les différencier

- Nævus bénin : épaisseur < 2 mm ; halo dépigmenté ; drusens.
- Nævus suspect : épaisseur > 2 mm, pigment orange ; symptômes ; liquide sous-rétinien ; diamètre > 5 mm ; hypoéchogénicité.
- Mélanome : grandes dimensions ; croissance documentée ; forme en champignon.
- Attention aux pièges : lésions dissimulées sous un décollement de rétine, achromes, formes infiltrantes diffuses, ou formes ciliaires avec envahissement de la racine de l'iris voire extériorisation extra-sclérale.

Mélanome uvéal métastatique : actualités thérapeutiques

- Le mélanome uvéal métastatique est un mélanome rare de mauvais pronostic, dont la survie médiane est d'environ 1 an. Environ 20 % des patients sont éligibles à une chirurgie des métastases.
- Le tebentafusp apporte un bénéfice en survie mais uniquement chez les patients HLA-A*02:01 positifs. Les autres options thérapeutiques sont limitées, avec des réponses parfois prolongées mais rares.

Hémangiomes choroïdiens : PDT ou protonthérapie ?

- Le traitement doit être guidé par l'angiographie au vert d'infracyanine, l'échographie oculaire, les photographies du fond d'œil et l'OCT.
- La PDT est réservée en première intention aux hémangiomes choroïdiens de petite taille (épaisseur ≤ 3 mm) et dont les complications exsudatives sont récentes.
- La protonthérapie est réservée en première intention aux hémangiomes choroïdiens de grande taille (épaisseur > 3 mm), non accessibles à une PDT ou avec des complications exsudatives anciennes ou récidivantes.
- Plusieurs questions restent en suspens aujourd'hui : quel protocole pour la PDT ? quels critères de mesure de l'épaisseur en échographie (seuil de 3 mm à confirmer) ? faut-il proposer une protonthérapie dès la première récidive ?

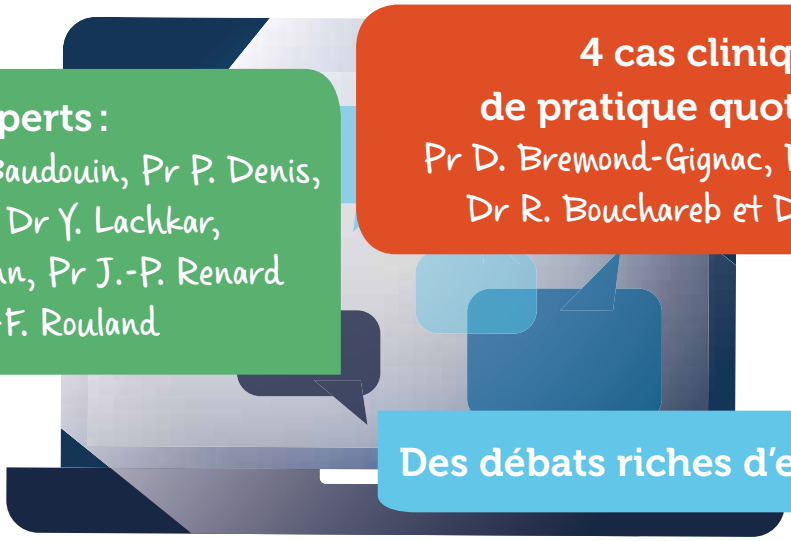
4e édition REPLAY

BAUSCH+LOMB™

Vision glaucome

Au cas par cas

Bausch et Lomb et le Groupe Glaucome,
en partenariat avec **Réalités Ophtalmologiques**, vous invitent
à voir ou revoir la **4e édition** de la **webconférence**
(du 20 septembre 2022)
Vision Glaucome au cas par cas.



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

4 cas cliniques de pratique quotidienne :
Pr D. Bremond-Gignac, Dr C. Chamard, Dr R. Bouchareb et Dr S. Chacun

Des débats riches d'enseignements

www.visionglaucome.com
Inscription obligatoire. Site réservé aux professionnels de santé.

EN PARTENARIAT AVEC
réalités OPHTALMOLOGIQUES

BAUSCH+LOMB

Toxicités médicamenteuses rétiniennes

Éditorial

S.-Y. COHEN
Centre ophtalmologique d'imagerie et de laser (CIL), PARIS.

J'ai le grand plaisir d'annoncer une nouvelle rubrique, régulière, dans les numéros de *Réalités Ophtalmologiques*. Dans cette rubrique seront présentés des images et un texte court concernant les toxicités médicamenteuses rétiniennes. Cette rubrique est confiée au docteur Charlotte Rohart (CIL et hôpital Cochin, Paris).

Le sujet paraît marginal. Cependant, de nombreuses thérapeutiques courantes peuvent s'accompagner de manifestations au fond d'œil. Ces lésions rétiniennes peuvent donner lieu à des explorations inutiles, voire des traitements agressifs inappropriés.

Les médicaments susceptibles d'entraîner des modifications de la rétine sont de plus en plus prescrits. Certains sont classiques, comme les antipaludéens de synthèse, mais d'autres ne sont connus que depuis quelques années. Ainsi, certaines chimiothérapies réservées initialement à l'usage hospitalier, tels les inhibiteurs de MEK, sont de plus en plus prescrites pour les cancers métastasés. Les antiviraux sont également couramment prescrits aux patients infectés par le virus HIV. Cela donne des modifications d'allure inquiétante au fond d'œil qu'il faut savoir reconnaître pour pouvoir parfois proposer l'arrêt de ces thérapeutiques.

Je remercie le comité éditorial de *Réalités Ophtalmologiques*, et en particulier le docteur Thomas Desmettre, de permettre une large diffusion à ces images et d'améliorer ainsi notre connaissance et notre pratique.

Toxicités médicamenteuses rétiniennes

Maculopathies aux taxanes

C. ROHART
Centre ophtalmologique d'imagerie
et de laser (CIL) et Hôpital Cochin, PARIS.

Les taxanes sont des agents antimitotiques très utilisés en chimiothérapie. Ce sont des cytotoxiques bloquant la réorganisation normale des microtubules intracellulaires et inhibant ainsi la formation du fuseau de mitose et donc la division cellulaire.

Ils ont démontré leur efficacité dans les cancers du sein, poumon, estomac, œsophage, prostate, ovaire, et dans certains lymphomes. Les taxanes d'ancienne génération (docétaxel et paclitaxel) ont des effets secondaires sérieux : neutropénie, neuropathie périphérique, réactions allergiques et développement de résistances. Les taxanes de nouvelle génération (nab-paclitaxel et cabazitaxel) ont une meilleure efficacité et tolérance que les taxanes d'ancienne génération [1].

Les effets secondaires ophtalmologiques les plus fréquents incluent une sécheresse oculaire, des kératites, des photopsies et des neuropathies optiques.

Plus rarement, les taxanes sont responsables de maculopathie à type d'œdème maculaire. Cette toxicité rétinienne est rare. En effet, 16 cas ont été rapportés dans la littérature (2 cas avec le docétaxel, 8 avec le paclitaxel et 6 avec le nab-paclitaxel). La physiopathologie de cet œdème est incertaine. Il pourrait s'agir d'une toxicité directe des taxanes sur les cellules de Müller, d'une rupture partielle de la barrière hémato-rétinienne ou enfin d'un dysfonctionnement des cellules de l'épithélium pigmentaire [2-4].

Les signes cliniques sont un flou visuel, une baisse d'acuité visuelle et éventuellement des métamorphopsies. Le fond d'œil retrouve une modification du reflet maculaire. Il n'y a aucun signe d'inflammation endoculaire (***fig. 1***). En OCT, il existe un œdème maculaire bilatéral plus ou moins symétrique avec des logettes d'œdème cystoïde prédominant dans les couches plexiformes internes et externes (***fig. 2***). L'angiographie à la fluorescéine ne retrouve pas de diffusion centrale de colorant ni de vascularite : on parle de silence angiographique (***fig. 3***). L'angiographie au vert d'infracyanine

Fig. 1 : Rétinophotos : discrète modification du reflet maculaire, pas d'inflammation.

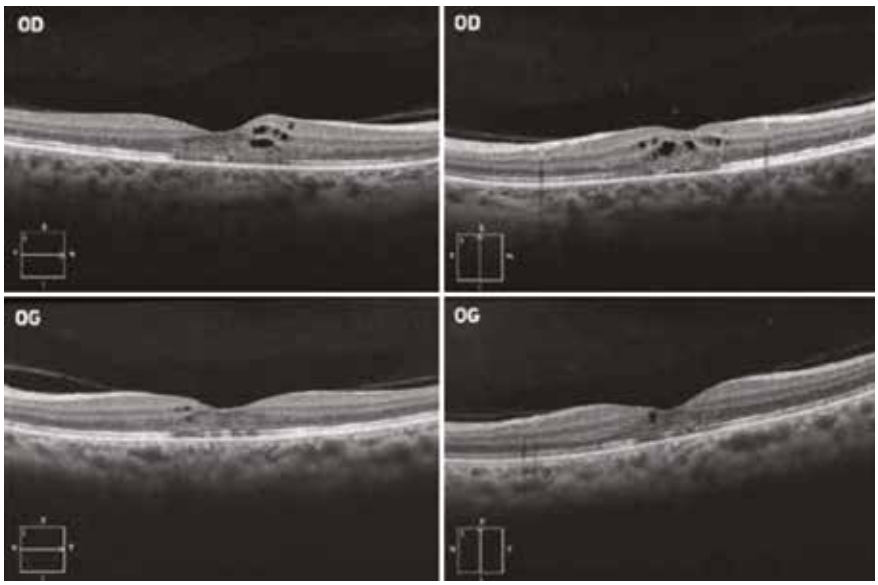


Fig. 2 : OCT : œdème maculaire bilatéral, interruption apparente de la ligne des photorécepteurs.

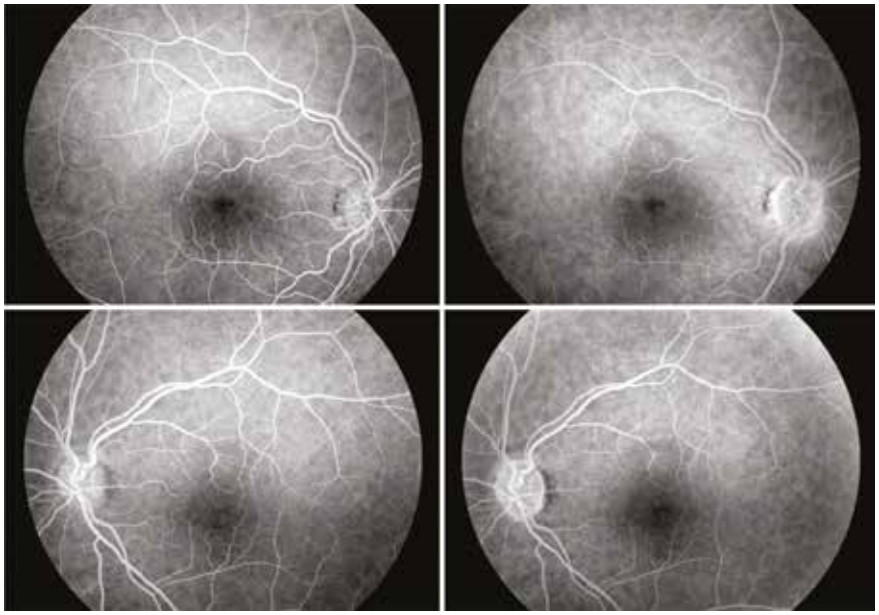


Fig. 3 : Angiographie : pas de diffusion anormale de colorant.

peut être normale ou retrouver une discrète hypofluorescence choroïdienne.

Devant cette toxicité rétinienne, il est recommandé, après discussion avec les oncologues, d'arrêter le traitement par taxanes et de le remplacer par un traitement non toxique pour la rétine. L'évolution est le plus souvent favorable à l'arrêt du traitement [5]. En cas de persistance de l'œdème, il peut être proposé un traitement par stéroïdes topiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou un traitement par voie orale ou topique de dorzolamide. En cas d'œdème réfractaire, des injections d'anti-VEGF ou de triamcinolone ont parfois été réalisées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arora S, Surakiatchanukul T, Arora T *et al.* Retinal toxicities of systemic anticancer drugs. *Surv Ophthalmol*, 2022;67:97-148.
2. Buffet S. Que sait-on de la toxicité rétinienne des taxanes ? *Réalités ophtalmologiques* n°239, février 2017.
3. Telander DG, Sarraf D. Cystoid macular edema with docetaxel chemotherapy and the fluid retention syndrome. *Semin Ophthalmol*, 2007;22:151-153.
4. Kuznetcova TI, Cech P, Herbort CP. The mystery of angiographically silent macular oedema due to taxanes. *Int Ophthalmol*, 2012;32:299-304.
5. Liu CY, Francis JH, Brodie SE *et al.* Retinal toxicities of cancer therapy drugs: biologics, small molecule inhibitors, and chemotherapies. *Retina*, 2014; 34:1261-1280.

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

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

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

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

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

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

Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

Règlement

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

☐ **Par carte bancaire n°** ⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊

(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : ⌊⌊⌊⌊ Cryptogramme : ⌊⌊⌊

Signature :

Revues générales

Avancées en adaptation lentilles pour les kératocônes

RÉSUMÉ : L'adaptation en lentilles de contact des patients atteints de kératocône a une place centrale dans la prise en charge de leur réhabilitation visuelle [1]**. L'évolution des géométries et des matériaux permet l'équipement du plus grand nombre de ces patients.**
Dans les stades précoces de la maladie pour lesquels l'acuité visuelle est conservée à l'aide d'une correction en verres correcteurs, des lentilles de contact souples pourront être envisagées.
Dans les stades modérés à sévères de la maladie, l'irrégularité cornéenne induit des aberrations de haut degré qui sont difficilement corrigeables par des verres correcteurs ou des lentilles souples. Les lentilles de contact rigides perméables au gaz (LRPG) permettent alors une amélioration significative de l'acuité et de la qualité visuelle.

G. RISSER, A. MUSELIER-MATHIEU
Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, PARIS.

Adaptation en lentilles rigides perméables au gaz des patients atteints de kératocône

L'adaptation en lentilles de contact rigides perméables au gaz (LRPG) peut s'avérer parfois complexe, aussi bien pour le contactologue que pour le patient, mais du succès de cette adaptation dépendra la suite de la prise en charge. En cas d'échec ou d'intolérance des lentilles de contact, il sera possible de proposer des solutions chirurgicales (anneaux intracornéens ou kératoplastie) selon l'avancée de la maladie.

La présence d'opacités cornéennes ne doit pas faire contre-indiquer l'essai en LRPG, car nombreux sont les patients qui obtiennent un gain significatif d'acuité visuelle.

Le port de LRPG par les patients atteints de kératocône (KC) permet une amélioration significative de leur qualité de vue et de vie [2]. 73 % des patients atteints de KC modéré sont porteurs de LRPG et 20 % des patients ayant bénéficié d'une kératoplastie sont rééquipés à distance de la chirurgie [3]. Cette adaptation est un challenge par la variabilité des formes de KC ainsi que par la forme asymétrique de ces cornées. La géométrie des LRPG pour KC est adaptée à l'irrégularité cornéenne. Il en existe de nombreux modèles issus de laboratoires différents.

Le choix de la géométrie se fera notamment en fonction du stade du kératocône, de son centrage et de la pente. Ainsi, il sera possible de choisir des lentilles sphéro-asphériques, bi-courbes ou tri-courbes mais ce sont les lentilles à géométrie multicourbe qui sont les plus communément utilisées pour ces adaptations (exemple des lentilles couramment adaptées : gamme Rose K2 Menicon, gamme AirKone LCS, gamme OCK Ocellus, gamme PR K Precilens). Leur face postérieure associe différents rayons de courbure pour obtenir un profil adapté. Leur objectif est de s'aligner sur la courbure du kératocône à sa base puis de suivre l'aplatissement cornéen.

1. Adaptation en LRPG multicourbe (en particulier les lentilles Rose K2 Menicon et AirKone LCS)

Les lentilles multicourbes par leur géométrie spécifique permettent de réduire les aberrations de haut degré. Elles permettent d'améliorer l'acuité visuelle, la sensibilité aux contrastes et de réduire l'éblouissement. L'adaptation se déroule en plusieurs étapes.

● *1re étape*

La première étape de l'adaptation consiste à déterminer le rayon de courbure (R0) de la face postérieure de la LRPG. Il est évalué après instillation d'une goutte de fluorescéine. L'analyse de l'image fluorescéinique obtenue en lumière bleue confirmera l'alignement de la LRPG. Un filtre jaune est utilisé sur la lampe à fente s'il est disponible afin de permettre une analyse plus précise de la répartition des appuis. Classiquement, le fabricant recommande une règle d'adaptation pour une géométrie de lentille afin de choisir le R0 de la première lentille d'essai. Le choix peut être aidé par l'analyse des kératométries et de la topographie cornéenne (localisation du cône, pente, kératométrie maximale…).

L'adaptation repose sur la technique du triple appui [4]. Elle permet de répartir le "contact" cornéen entre le centre et la périphérie [5]. L'image fluorescéinique théorique idéale montre un très léger appui central avec deux zones d'appui en moyenne périphérie (***fig. 1***). Entre les clignements, un fin film de fluorescéine doit être visible, confirmant le bon échange lacrymal sous la lentille. Cette analyse est subjective et peut varier selon les habitudes des prescripteurs.

Dans tous les cas, l'analyse de la LRPG doit se faire en position centrée sur la pupille juste après un clignement et après au moins 1 minute de port de la lentille pour éviter l'excès initial de larmes après la pose.

En cas de rayon de courbure trop faible, la lentille est alors trop serrée, il existe un lac central de fluorescéine (***fig. 2***). Il faut par conséquent choisir un rayon plus important (ou aplatir).

En cas de rayon de courbure trop important, la lentille est alors trop plate, avec un appui excessif sur le sommet du cône (***fig. 3***). Un appui excessif peut être à l'origine d'opacité cornéenne. Par conséquent, il faut choisir un rayon de courbure plus petit (ou plus serré).

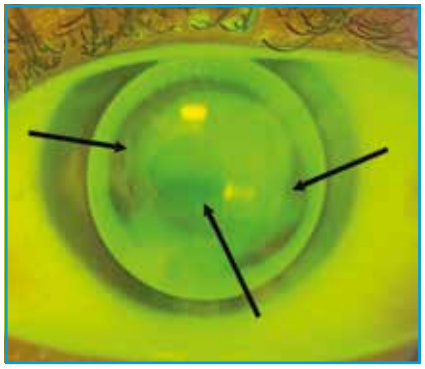


Fig. 1 : Image fluorescéinique "idéale" en triple appui, lentille Rose K2 Menicon.

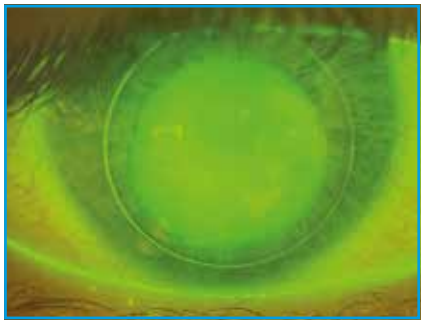


Fig. 2 : Image serrée d'une lentille AirKone LCS (rayon de courbure trop faible).

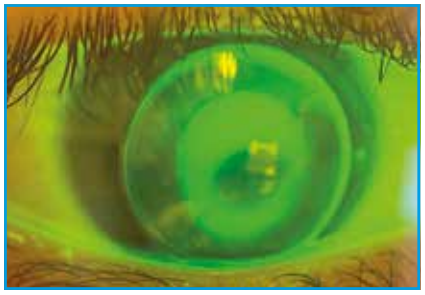


Fig. 3 : Image plate d'une lentille Rose K2 Menicon (rayon de courbure trop important).

● *2e étape*

Une fois le R0 déterminé, la deuxième étape de l'adaptation consiste en l'évaluation de la clairance périphérique (*edge lift*, EL) de la LRPG. Cette analyse est importante pour juger de la stabilité et permettre un bon confort de port de la lentille. Cet EL peut être modifié pour optimiser l'adaptation périphérique (***fig. 4***).

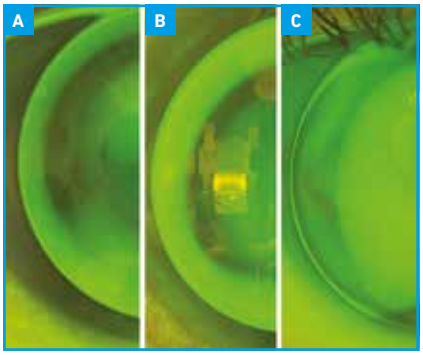


Fig. 4 : Images de clairance périphérique de lentilles Rose K2 Menicon. **A :** EL idéal ; **B :** EL trop large ; **C :** EL trop fin.

● *3e étape*

La troisième étape évalue le diamètre de la lentille. En cas de kératocône central ou pointu, un petit diamètre sera privilégié. Dans les cas où le sommet du cône est décentré, une lentille de grand diamètre est plutôt envisagée pour éviter son décentrement, tout en contrôlant que la lentille ne déborde pas sur le limbe.

● *4e étape*

La quatrième étape consiste en la détermination de la puissance. Une réfraction complémentaire avec les lentilles portées est réalisée en privilégiant une réfraction uniquement sphérique. En effet, il est fréquent de ne pas corriger un léger astigmatisme résiduel sauf en cas de gain notable d'acuité visuelle pour ne pas "alourdir" la lentille (nécessité d'une toricité externe).

2. Options afin d'améliorer l'adaptation

Afin d'affiner l'adaptation il est possible sur certaines lentilles d'ajouter des

Revues générales

options. L'ajout de dégagements toriques (TP pour la lentille Rose K2 Menicon et DT pour la lentille AirKone de LCS) est indiqué lorsque la lentille présente un contact satisfaisant au sommet du cône mais une clairance périphérique (EL) asymétrique, trop serrée sur un méridien et trop plate dans le méridien perpendiculaire.

L'Asymmetric Corneal Technology (ACT) pour la lentille Rose K2 Menicon ou ATD pour la lentille AirKone de LCS permet de resserrer le quadrant inférieur afin d'améliorer l'adaptation à 6 heures (***fig. 5***), améliorant ainsi la stabilité et la tolérance de la lentille.

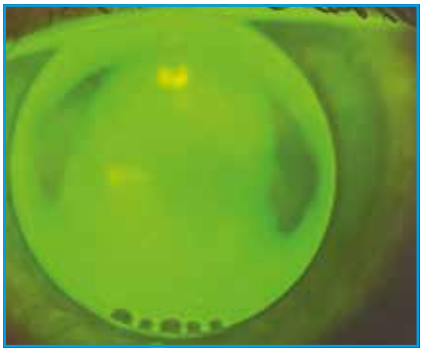


Fig. 5 : Image d'une lentille Rose K2 Menicon montrant le lac de fluorescéine inférieur nécessitant l'ajout d'un ACT.

Particularité des adaptations en "Nipple Cone"

En cas de kératocône très avancé mais dont le bombement est central, il est envisageable d'adapter une lentille de type Rose K2 NC (Nipple Cone) Menicon. La géométrie de cette lentille, grâce à une courbure centrale marquée et un aplatissement spécifique, permet de s'adapter à un important bombement central et peut constituer une alternative à une lentille sclérale malgré un stade très avancé.

Exemple : adaptation d'un patient de 16 ans présentant un kératocone de stade IV, des opacités stromales centrales par rupture de la membrane de Bowman, avec une acuité visuelle limitée à 0,6/10^{e} non améliorable. La kératométrie moyenne (Km) est mesurée à 73,3 dioptries sur la topographie cornéenne (***fig. 6***). Avant d'envisager une lentille sclérale, une LRPG Rose K2 NC (Nipple Cone) Menicon de R0 = 4,80 mm et D = 8,20 mm a été testée avec succès. L'acuité visuelle remonte à 7/10^{e} avec la lentille. L'image fluorescéinique est satisfaisante, sans appui au sommet du cône. Un ACT de grade 1 a été ajouté afin d'optimiser la stabilité (***fig. 7***).

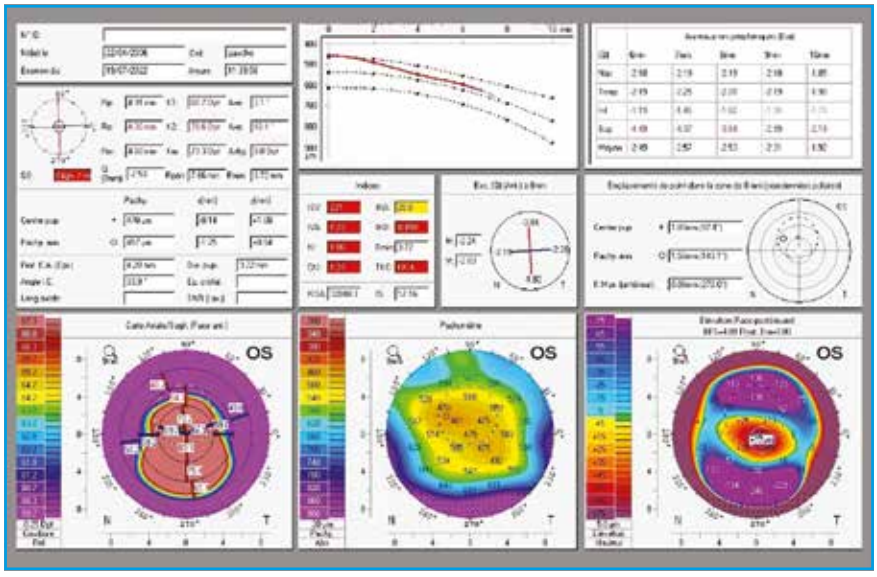


Fig. 6 : Topographie cornéenne retrouvant un kératocône de stade IV avec bombement central majeur.

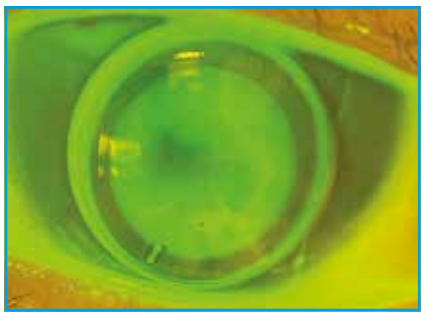


Fig. 7 : Image d'une lentille Rose K2 NC Menicon avec un ACT de grade 1.

Lentilles hybrides

Les lentilles hydrides peuvent constituer une alternative aux LRPG en cas de tolérance limitée, de lentille instable ou trop mobile [6]. Elles peuvent être prescrites chez des patients effectuant un travail en milieux poussiéreux (qui rend l'utilisation des LRPG impossible). Il existe deux lentilles hydrides actuellement en France pour les patients atteints de kératocône : la lentille EyeBrid AirKone du laboratoire LCS, à renouvellement trimestriel ou semestriel (dans sa version excel), et l'UltraHealth du laboratoire Menicon, à renouvellement semestriel. Elles sont constituées d'une zone rigide au centre, permettant d'apporter une qualité visuelle, et d'une collerette périphérique (jupe) de lentille souple en silicone hydrogel, permettant un centrage de la lentille et un meilleur confort (***fig. 8***). L'adaptation repose sur la détermination du R0 de la partie rigide puis l'évaluation du centrage et de la mobilité (jupe). Ces lentilles permettent d'améliorer le confort des patients, cependant l'ap-

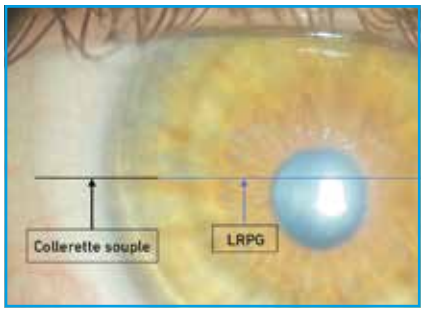


Fig. 8 : Lentille hydride EyeBrid AirKone LCS adaptée chez un patient atteint de kératocône.

POINTS **FORTS**

- Proposer des LRPG à géométrie multicourbe pour les patients atteints de kératocône.
- Proposer une lentille hybride en cas d'intolérance, de lentille instable ou d'adaptation unilatérale.
- Envisager l'essai d'une lentille sclérale en cas de stade très avancé pour retarder ou surseoir à une greffe de la cornée.
- Un gain significatif d'acuité visuelle peut être obtenu malgré des opacités cornéennes.

prentissage de la manipulation est plus technique et peut être plus complexe.

Lentilles sclérales et stades avancés de kératocône

De nombreux patients atteints de kératocône sont équipables avec une lentille multicourbe. Cependant, en cas d'échec (lentille instable, inconfortable…), devant un kératocône très avancé, on peut alors envisager l'essai avec d'autres types de lentilles de plus grand diamètre cornéo-sclérales ou sclérales. Elles permettent une amélioration significative de l'acuité visuelle dans de nombreux cas, et ce même avec des kératométries extrêmes et malgré la présence d'opacités cornéennes.

Les lentilles sclérales sont des lentilles de grand diamètre avec un réservoir liquidien qui passent en pont sur la cornée (***fig. 9***) et qui reposent sur la sclère. La lentille est remplie de sérum physiologique sans conservateur avant la pause.

La flèche est l'espace liquidien entre la lentille sclérale et la cornée. Elle est analysée en lumière blanche à l'aide d'une fente fine à 45° (***fig. 10***). L'appui scléral de la lentille ne doit pas comprimer les vaisseaux conjonctivaux. Ces adaptations permettront souvent d'offrir une qualité visuelle satisfaisante permettant d'attendre ou d'éviter une potentielle greffe de la cornée [7]. Les lentilles AKS ou ICD LCS, TimeXL Menicon, SPOT LAO sont parmi les plus utilisées en France.

Particularités des adaptations unilatérales

En cas de kératocône asymétrique, si l'œil de stade moins avancé conserve une acuité visuelle satisfaisante avec ou sans verres correcteurs, l'adaptation de l'œil le plus atteint sera à discuter selon la gêne ressentie par le patient. En effet, certains patients décrivent un gain limité d'acuité visuelle en binoculaire, préférant alors ne pas porter une

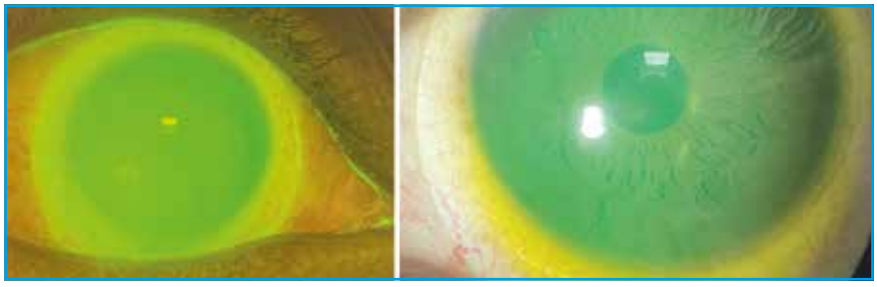


Fig. 9 : Lentille sclérale AKS LCS adaptée chez un patient atteint de kératocône.

Fig. 10 : Image en lampe à fente visualisant la flèche d'une lentille sclérale AKS LCS chez un patient atteint de kératocône.

LRPG potentiellement inconfortable et contraignante. En cas d'amélioration significative de l'acuité visuelle, il sera possible d'envisager une adaptation unilatérale avec une tolérance qui peut être plus longue à obtenir. En cas de lentille bien adaptée mais dont la tolérance est limitée, il est aussi possible de proposer une adaptation en *piggy back*. Elle consiste à placer une lentille souple en silicone hydrogel sous la lentille rigide permettant d'améliorer la stabilité et la tolérance. Le recours à l'utilisation d'une lentille hydride peut aussi être proposé.

Quel que soit le type de lentille envisagé, un suivi régulier des patients doit être mis en place. En effet, le kératocône est une pathologie potentiellement évolutive qui pourra nécessiter une modification des paramètres de la lentille afin d'éviter des complications. L'importance de l'entretien et des gestes d'hygiène est primordiale.

Conclusion

L'adaptation des lentilles chez les patients atteints de kératocône s'est "simplifiée" au cours de ces dernières années grâce à l'arrivée de nouvelles géométries sur le marché. Les gammes et les modifications de paramètres possibles permettent d'équiper avec satisfaction la plupart des patients. Un suivi rapproché restera nécessaire afin d'anticiper et d'éviter d'éventuelles complications, notamment mécaniques mais aussi infectieuses.

Revues générales

BIBLIOGRAPHIE

1. Downie LE, Lindsay RG. Contact lens management of keratoconus. *Clin Exp Optom*, 2015;98:299-311.
2. Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K *et al.* Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus study group. Quality of life in keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2004;138:527-535.
3. Edrington TB, Szczotka LB, Barr JT *et al.* Rigid contact lens fitting relationships in keratoconus. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Optom Vis Sci*, 1999;76:692-699.
4. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, González-Méijome JM. An assessment of the optimal lens fit rate in keratoconus subjects using three-point-touch and apical touch fitting approaches with the rose K2 lens. *Eye Contact Lens*, 2013;39:269-272.
5. Ky Leung K. RGP fitting philosophies for keratoconus. *Clin Exp Optom*, 1999;82:230-235.
6. Lim L, Lim EWL. Current perspectives in the management of keratoconus with contact lenses. *Eye (Lond)*, 2020;34:2175-2196.
7. Galvis V, Tello A, Carreño NI *et al.* Scleral Lenses Reduce the Need for Corneal Transplants in Severe Keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2018; 190:202-203.

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

CFSR
CLUB FRANCOPHONE DES SPÉCIALISTES DE LA RÉTINE

XVIe journée annuelle du CFSR
Samedi 6 mai 2023

« AMÉLIORER NOS PRATIQUES »

Inscription sur www.cfsr-retine.com
L'accès à la réunion annuelle de CSFR est libre et gratuite mais l'incription est obligatoire.

Retrouvez le programme de la Journée et toutes les informations sur le site internet : www.cfsr-retine.com

ADHÉREZ AU CFSR !
Votre adhésion vous permettra : d'avoir accès au déjeuner du CFSR le samedi 6 mai 2023, de visualiser les conférences des sessions sur le site web du CFSR et de recevoir les actualités du Club. Vous avez la possibilité d'adhérer pour une année ou pour trois ans directement sur le site internet du CFSR. Pour tout besoin d'informations complémentaires, n'hésitez pas à contacter : adhesion-cfsr@europa-organisation.com

INSCRIPTION À LA RÉUNION
L'accès à la réunion annuelle du CFSR est libre et gratuite pour tout ophtalmologiste ayant sa cotisation à la SFO à jour.
Il est cependant nécessaire de s'inscrire sur le site web du CFSR : www.cfsr-retine.com, rubrique REUNION ANNUELLE

Revues générales

Les nouveaux marqueurs d'imagerie de la DMLA néovasculaire pour une prise en charge individualisée

RÉSUMÉ : L'OCT est l'outil le plus largement utilisé pour le diagnostic et le suivi des patients atteints de DMLA, ainsi que pour guider la démarche clinique et évaluer la réponse thérapeutique. Certains biomarqueurs basés sur l'OCT ont une valeur pratique lors de l'évaluation initiale et du suivi du traitement. L'épaisseur centrale de la rétine a été l'un des premiers biomarqueurs identifiés en OCT. D'autres biomarqueurs qualitatifs et quantitatifs fournissent un nouvel aperçu de l'activité de la maladie et offrent une valeur pronostique supérieure plus adaptée.

L'importance des fluides rétiniens et de leur localisation sera abordée. Ensuite, les altérations structurelles rétiniennes seront analysées en détail. Enfin, les altérations de l'interface vitréo-rétinienne et de la choroïde seront évoquées. La technologie OCT évoluant rapidement, de nouveaux biomarqueurs rétiniens sont continuellement décrits.

O. SEMOUN
Service d'Ophtalmologie, CHI de CRÉTEIL ;
Institut d'Ophtalmologie du Panthéon, PARIS.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de cécité légale chez les personnes âgées, en particulier dans les pays développés, et touche jusqu'à 18 % des adultes de plus de 85 ans [1]. La DMLA néovasculaire (nDMLA) ne représente qu'une partie (moins de 10 %) du nombre total de DMLA, toutefois cette forme est responsable de la majorité des cas de perte visuelle sévère [2].

Une approche d'imagerie multimodale doit être utilisée dans le diagnostic de nDMLA, à savoir l'angiographie à la fluorescéine (FA), l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG), la tomographie par cohérence optique (OCT) et l'angio-OCT. Cependant, l'OCT reste l'examen clé pour apprécier l'atteinte des structures rétiniennes et la réponse thérapeutique [3].

Le terme "biomarqueur" comprend les altérations morphologiques et structurelles fournissant des informations sur la sévérité d'une maladie [4]. L'OCT permet d'identifier des biomarqueurs spécifiques associés à l'acuité visuelle (AV) et de fournir des informations sur la récupération visuelle après traitement par anti-VEGF afin d'offrir une prise en charge efficace et personnalisée.

Les biomarqueurs OCT dans la nDMLA

Ils peuvent être divisés en deux catégories : d'une part, ceux caractérisant la distribution rétinienne des fluides et, d'autre part, les biomarqueurs structuraux au sein des couches chorio-rétiniennes ou de l'interface vitréo-maculaire.

Les fluides rétiniens observés reflètent la présence d'une néovascularisation maculaire (MNV), tandis que les biomarqueurs structuraux peuvent être observés à la fois dans la DMLA exsudative et sèche comme de simples témoins de la progression de la maladie.

Revues générales

La mesure de l'épaisseur rétinienne centrale (CRT) est le plus courant et l'un des premiers biomarqueurs identifiés dans la littérature [5]. Il s'agit d'un paramètre simple et intuitif pour l'évaluation et la surveillance. De plus, il a été démontré que la fluctuation de l'épaisseur rétinienne secondaire à l'activité exsudative a des conséquences négatives sur l'AV finale sous traitement. Bien que la fluctuation dans tous les compartiments rétiniens ait un impact négatif sur l'AV, celle concernant le fluide intrarétinien a l'influence la plus délétère [6].

Bien que très utile, la CRT à elle seule ne suffit pas. D'une part, la précision de sa détermination par les différents logiciels est souvent mise en défaut, à cause d'erreurs de segmentation et surtout en présence d'un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP). D'autre part, la CRT n'est pas un facteur prédictif précis de la fonction visuelle, comme le montrent les études qui prennent en compte d'autres paramètres tels que la localisation des fluides, la fibrose et l'intégrité des couches rétiniennes [7].

Distribution des fluides rétiniens comme biomarqueurs OCT

La nDMLA est caractérisée par la croissance de vaisseaux choroïdiens anormaux (MNV), traversant la membrane de Bruch (BM) et proliférant dans l'espace de l'épithélium pigmentaire sous-rétinien (EPR). Ces vaisseaux peuvent s'étendre dans les couches sous-rétiniennes et intrarétiniennes. L'exsudation due à l'immaturité de ces vaisseaux entraîne souvent une accumulation de liquide. La connaissance de la distribution des fluides dans les couches rétiniennes dans la nDMLA est essentielle. Plus précisément, nous pouvons distinguer le liquide cystoïde intrarétinien (IRF), le liquide sous-rétinien (LSR) et le décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP).

1. Fluide intrarétinien

Le fluide intrarétinien (IRF) peut être défini comme une accumulation cystoïde de liquide dans les couches rétiniennes internes, généralement associée à un épaississement rétinien accru. Il est habituellement lié aux MNV de type 2 et de type 3, mais peut également être associé aux MNV de type 1, à des stades avancés de la maladie [8].

De nombreuses revues de littérature ont démontré que l'IRF est le biomarqueur pronostique le plus péjoratif, associé à un risque plus élevé de perte visuelle et de développement de fibrose ou d'atrophie.

La présence initiale d'IRF est souvent associée à la fois à une mauvaise VA et à une amélioration visuelle plus faible après un traitement (***fig. 1***) [3]. Un épaississement rétinien isolé, comparativement à la dernière visite, peut être considéré comme secondaire à de l'IRF et doit être traité, même en l'absence de logettes cystoïdes.

2. Fluide sous-rétinien

Le fluide sous-rétinien (SRF) est décrit comme une exsudation se produisant entre le bord extérieur des photorécepteurs et le bord intérieur de l'EPR (***fig. 2***). Il s'agit du fluide le plus fréquent dans les MNV de type 1, mais il peut également se voir dans les types 2. Dans la MNV de type 3, le SRF est couramment associé à l'IRC recouvrant le DEP [8]. La présence de SRF est souvent associée à des résultats visuels plus élevés et des taux d'atrophie plus faibles, par rapport à l'IRC [8].

Schmidt-Erfurth *et al.* ont constaté que le pronostic visuel se détériorait progressivement lorsque le SRF était associé à un DEP ou à l'IRF, avec la pire AV chez les patients avec SRF associée à la fois à l'IRF et à un DEP (SRF + IRC + PED) [9].

L'association de la présence du SRF avec une meilleure AV et son rôle supposé "protecteur" contre l'atrophie fait l'objet d'une controverse. L'étude FLUID n'a pas retrouvé de différence d'AV lorsqu'une petite quantité de SRF (≤ 200 µm rétrofovéal) était tolérée [10]. L'étude CATT a montré que les yeux avec SRF fovéal initial avaient une meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) plus élevée à 5 ans de suivi et a évoqué l'hypothèse de facteurs neuroprotecteurs et trophiques pour rétine sus-jacente [11]. Cependant, Sadda *et al.* sont en désaccord avec ce rôle protecteur du SRF, en s'appuyant notamment sur l'étude HARBOR [12].

Fig. 1 : Fluide intrarétinien (**flèche**) dans le cadre d'une MNV de type 3.

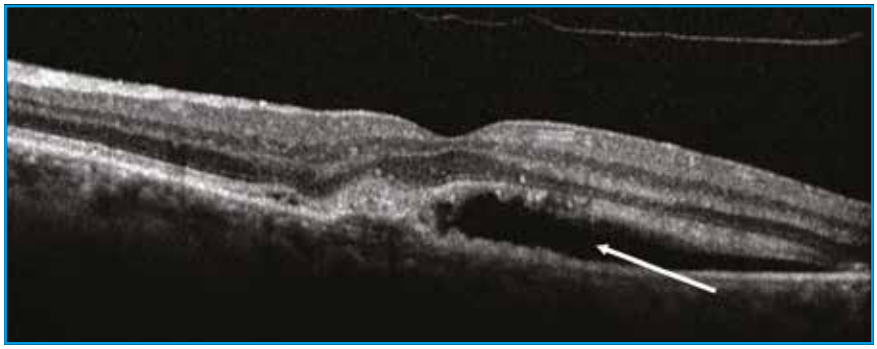


Fig. 2 : Fluide sous-rétinien (ou DSR) (**flèche**).

HYLO LIPID®

6 Se conserve mois après ouverture

La nouvelle classe thérapeutique pour le traitement de la sécheresse oculaire évaporative

- **Innovation**
  Substitut lipidique unique pour le traitement de la sécheresse évaporative composé exclusivement de Perfluorohexyloctane
- **Anhydre**
  Pas de contamination microbienne, aucun pH
- **Sans additif**
  Sans conservateur, sans phosphate, ni émulsifiant
- **Aucune osmolarité**
  Pas de stress osmotique
- **Sans trouble de la vue**
  Indice de réfraction identique aux larmes
- **Dysfonctionnement des glandes de meibomius**
  Amélioration de la fonctionnalité et sécrétion des glandes meibomius[1]

HYLO LIPID®, Collyre stérile sans eau, sans agent conservateur, sans émulsifiants et sans phosphates, Flacon multidose de 3 ml, Code ACL : 3664478000015. Tarif LPPR : 8,54 €. Prix limite de vente : 10,84 €. Voir notice pour plus d'informations.

Conditions de prise en charge : La prescription initiale doit être faite par un ophtalmologiste après diagnostic de sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien. La prescription initiale ne peut pas excéder 6 mois de traitement. À l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription. Dispositif médical classe IIB, CE 0197

Fabricant : **URSAPHARM** Arzneimittel GmbH

Distributeur France : Laboratoires **URSAPHARM**, 7 rue Denis Papin, 57200 Sarreguemines

www.fbo.de F_KW29_2021

[1] Steven, P. et al. J Ocul Pharmacol Ther, 2017. 33(9) : 678-685

HYLO EYE CARE®

Laboratoires URSAPHARM

Revues générales

Un type particulier de FSR appelé "gris" présente un aspect hyperréflectif à bord flou avec épaississement rétinien (***fig. 3***). Il est corrélé à un mauvais pronostic visuel lorsqu'il n'est pas traité.

3. Fluide sous l'EPR

Le DEP séreux est défini comme une séparation liquide entre l'EPR et la membrane de Bruch (***fig. 4***). Sa présence semble être moins déterminante pour le pronostic visuel que celle d'IRF ou de SRF. Cependant, les patients peuvent développer une atrophie rétinienne lors de la résolution complète du DEP [13]. La diminution de la hauteur du DEP n'est classiquement pas associée à une amélioration de l'AV [14].

Biomarqueurs structurels

1. Intégrité de la couche des photorécepteurs

L'altération ou la perte des photorécepteurs sont fréquentes dans nDMLA et sont considérées comme des facteurs fonctionnels péjoratifs [15]. Il est possible d'identifier en OCT trois bandes hyperréflectives dans la couche des photorécepteurs : la membrane limitante externe (ELM), la zone ellipsoïde (EZ) et la zone d'interdigitation (IZ). Dans la nDMLA, la perturbation de l'ELM fovéale [16] et de l'EZ fovéale [16] a été associée à une AV compromise avant et après un traitement anti-VEGF. Ces bandes peuvent parfois être restaurées après traitement.

2. Points hyperréflectifs (HRD)

Ce sont des lésions rétiniennes bien définies d'environ 20 à 40 µm de diamètre avec une réflectivité équivalente ou supérieure à l'EP en OCT qui ont été décrites dans différentes maladies rétiniennes telles que la DMLA, la rétinopathie diabétique, l'occlusion veineuse rétinienne et la choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC). Dans la nDMLA, ces lésions sont dispersées dans toutes les couches rétiniennes, en particulier autour des espaces cystoïdes [17].

Leur nature est discutée. Il pourrait s'agir de migration des cellules de l'EP et des cellules microgliales. Leur persistance après traitement pourrait être associée à une AV médiocre. La persistance d'un nombre élevé d'HRD serait observée chez les non-répondeurs.

3. Tubulations rétiniennes externes (ORT)

Ce sont des lésions situées fréquemment dans la couche nucléaire externe, décrites par Zweifel *et al.* en 2009 [18]. Il s'agit de structures hyporéflectives entourées d'une bande hyperréflective. Leur aspect tubulaire est mieux apprécié en OCT en face. Les ORT se développent aux stades avancés de la DMLA, sont associées à la présence de MNV et d'atrophie géographique et à un moins bon pronostic visuel.

4. Matériel hyperréflectif sous-rétinien (SHRM)

Cette lésion située entre la rétine neurosensorielle et l'EPR (***fig. 5***) [19] est fréquente et persiste souvent après trai-

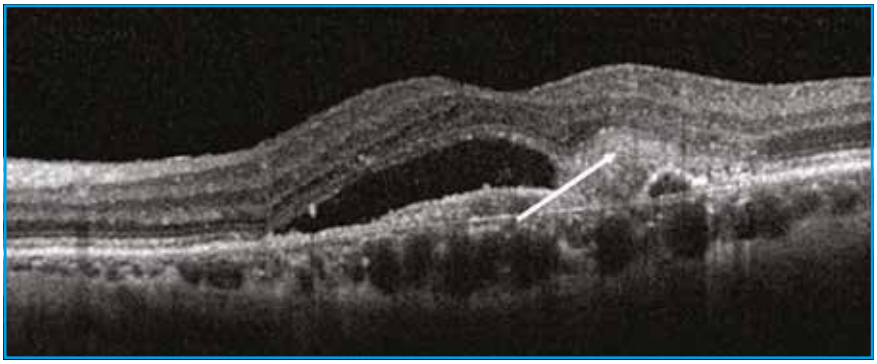


Fig. 3 : Fluide sous-rétinien de type "gris" (**flèche**).

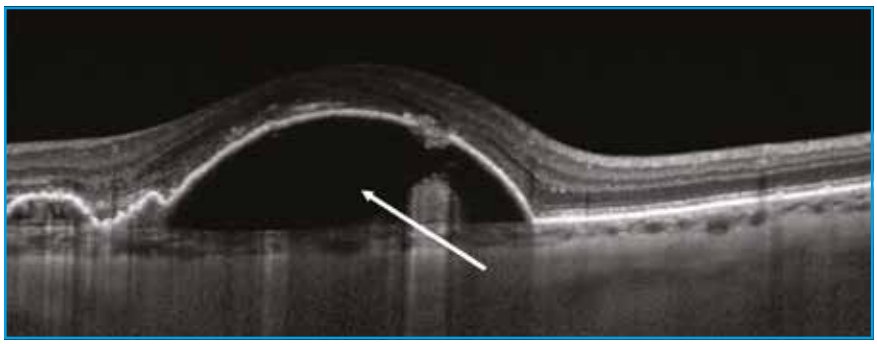


Fig. 4 : Fluide sous l'épithélium pigmentaire.

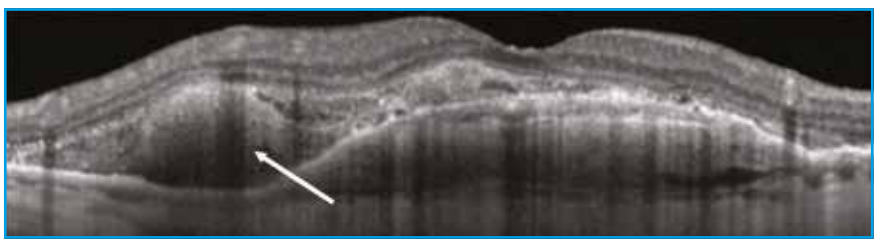


Fig. 5 : Matériel hyperréflectif sous-rétinien (SHRM).

POINTS **FORTS**

- Les biomarqueurs d'imagerie permettent de mieux appréhender le diagnostic et le pronostic, pour une individualisation du traitement.
- L'OCT est l'examen clé.
- Une bonne reconnaissance et distinction des fluides rétiniens est indispensable.
- Certains biomarqueurs ne nécessitent pas de traitement.
- Ces biomarqueurs sont en constante évolution dans la littérature.

tement anti-VEGF. Sa nature n'est pas bien connue, il pourrait s'agir de fluide, de fibrine, de sang, de néovaisseaux. Sa présence est associée à une mauvaise AV, quelle que soit sa taille. En OCTA, les composantes vasculaires et avasculaires du SHRM peuvent être différenciées.

5. Déchirures de l'épithélium pigmentaire rétinien

Elles représentent une complication bien connue de la nDMLA, qui survient surtout chez des patients ayant un DEP préexistant. Elles peuvent être spontanées ou faire suite à un traitement au laser thermique, une thérapie photodynamique ou une traitement anti-VEGF. Chan *et al.* ont rapporté qu'une hauteur de DEP > 400 µm est le seul facteur de risque significatif de déchirure après injection de bévacizumab [20].

Des irrégularités de l'EPR le long du DEP et de petites interruptions du DEP ont également été signalées comme facteurs prédictifs de déchirures imminentes sous anti-VEGF. L'EPR rétracté présente un contour irrégulier, une hyperréflectivité dense et un effet d'ombrage en dessous. La rétine neurosensorielle sus-jacente reste intacte avec ou sans FSR. Dans la zone où la couche RPE est absente, la choroïde nue est hyperréflective. L'AV après déchirure de l'EPR est variable selon le contrôle de l'exsudation et le remodelage tissulaire. Une mauvaise AV est plus fréquente en cas d'atteinte fovéale.

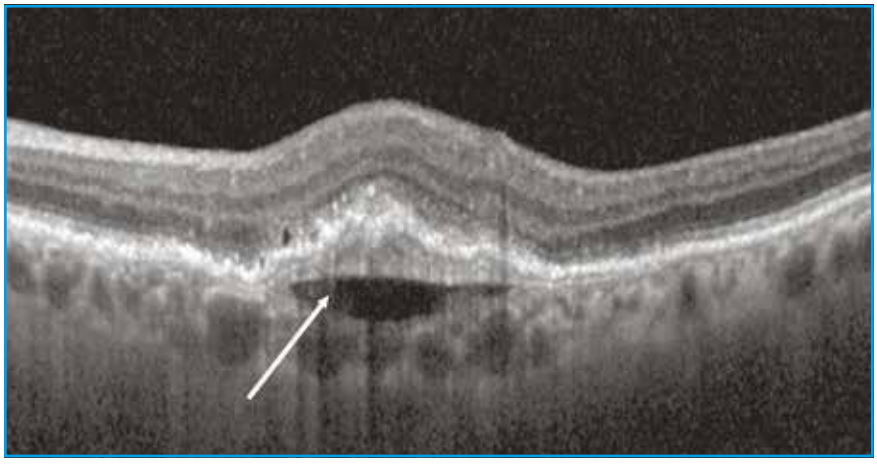


Fig. 6 : Excavation préchoroïdienne (*prechoroïdal cleft*) (**flèche**). D'après C. Metrangolo *et al. J Ophthalmol*, 2021;2021:9994098.

La poursuite du traitement anti-VEGF après déchirure semble réduire le développement de la fibrose et diminue le risque de développement de cicatrices disciformes.

6. Altérations de l'interface vitréo-maculaire

Les altérations vitréo-maculaires ont été identifiées comme de nouveaux facteurs de risque de DMLA [21], en particulier l'adhésion vitréo-maculaire et la traction. Pour beaucoup d'auteurs, la relation entre l'adhésion et le développement de MNV exsudatifs n'est pas causale mais corrélée, l'exsudation et la fibrose rendant l'adhésion vitréenne plus forte et plus stable. La présence d'une adhésion pourrait également être corrélée à un nombre plus important d'injections intravitréennes. La traction vitréo-maculaire pourrait être responsable d'altérations rétiniennes internes et externes et d'une inflammation chronique.

Biomarqueurs choroïdiens

1. Excavations préchoroïdiennes (prechoroidal clefts)

Ce sont des cavités hyporéflectives courbées vers l'extérieur entre le composant fibreux profond du DEP et la choroïde hyperréflective sous-jacente (***fig. 6***). Les DEP fibrovasculaires chroniques recevant des injections d'anti-VEGF semblent développer des bandes hyperréflectives sous l'EPR, ou signe de l'oignon. Près de la base du DEP (adjacent à la choroïde), un complexe fusiforme hyporéflectif va apparaître sous l'effet de forces rétractives et exsudatives [22]. Ces lésions maintiennent une bonne acuité visuelle, probablement parce que le processus est confiné à cet espace et inhibé par le traitement anti-VEGF.

Les DEP avec signe de l'oignon pourraient être à risque moindre de développer une déchirure de l'EP en raison de l'effet stabilisant de ce complexe tissulaire.

Revues générales

2. Cavernes choroïdiennes

Elles ont été décrites comme des structures sphériques ou polyédriques non réflectives en OCT en face et en coupe OCT sans signal de flux en OCTA [23]. Elles pourraient être présentes chez des sujets sains ainsi que dans différentes pathologies rétiniennes dégénératives, caractérisées par une atrophie de la rétine et de l'EPR. Elles pourraient correspondre à des vaisseaux fantômes non perfusés ou des structures riches en lipides, et sont souvent associées à une atrophie géographique ou un tissu néovasculaire. Elles n'ont pas de signification pathologique (***fig. 7***).

3. Épaisseur choroïdienne rétrofovéale et volume choroïdien

L'évaluation de ces paramètres a été améliorée avec les dernières Swept source OCT mais la reproductibilité des mesures est encore incertaine.

L'hypoperfusion choroïdienne est considérée par certains comme un facteur favorisant du développement et de la progression de la nDMLA. Aucune corrélation n'a été démontrée entre l'épaisseur choroïdienne et la récupération visuelle après traitement, ou la réponse thérapeutique aux anti-VEGF. La pachychoroïde est caractérisée par la présence d'une épaisseur choroïdienne accrue associée à une dilatation de la couche choroïdienne externe.

Elle est associée à différentes manifestations cliniques, en particulier la CRSC et une néovascularisation choroïdienne appelée néovasculopathie pachychoroïde (PNV). Ces manifestations diffèrent de la nDMLA.

4. Index vasculaire choroïdien (CVI)

Cet index est défini comme la proportion de la surface de la lumière vasculaire choroïdienne sur la surface totale choroïdienne en OCT. Ce paramètre devrait être plus pertinent que l'épaisseur choroïdienne si l'hypothèse hypoxique de la progression de la DMLA est avérée.

Conclusion

L'identification de biomarqueurs spécifiques permet d'apprécier le pronostic visuel des patients, avant même l'initiation du traitement dans la nDMLA. Ces biomarqueurs peuvent fournir des informations sur la réponse thérapeutique attendue et permettent d'évaluer la progression de la maladie et la réponse au traitement, quelles que soient les altérations de l'AV. De plus, les biomarqueurs OCT peuvent être utiles pour réduire le fardeau thérapeutique des traitements anti-VEGF et pour adapter l'approche à chaque patient atteint de nDMLA.

Parfois, les biomarqueurs peuvent aider à identifier le bon moment pour arrêter le traitement intravitréen chez les patients ne présentant plus d'amélioration. Ainsi, les biomarqueurs OCT sont adaptés pour prédire l'AV chez les patients atteints de nDMLA et pour guider le traitement et le suivi de ces patients, améliorant ainsi la qualité de la prise en charge.

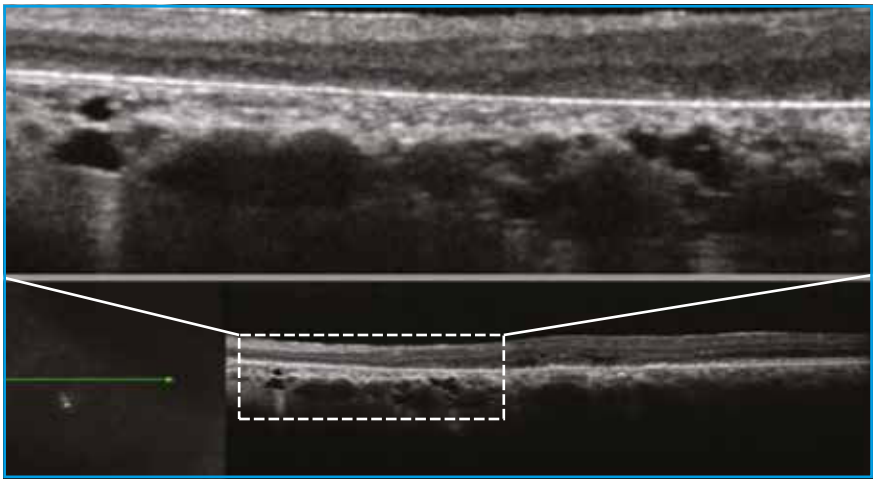


Fig. 7 : Caverne choroïdienne. D'après Querques G *et al.* IOVS, 2016.

BIBLIOGRAPHIE

1. Daien V, Finger RP, Talks JS *et al.* Evolution of treatment paradigms in neovascular age-related macular degeneration: a review of real-world evidence. *Br J Ophthalmol*, 2021;105:1475-1479.
2. Singh SR, Lupidi M, Mishra SB *et al.* Unique optical coherence tomographic features in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2020;65:451-457.
3. Lai TT, Hsieh YT, Yang CM *et al.* Biomarkers of optical coherence tomography in evaluating the treatment outcomes of neovascular age- related macular degeneration: a real-world study. *Sci Rep*, 2019;9:529.
4. Phadikar P, Saxena S, Ruia S *et al.* Eliott. The potential of spectral domain optical coherence tomography imaging based retinal biomarkers. *Int J Ret Vitreous*, 2017;3:1-10.
5. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2016;50:1-24.
6. Chakravarthy U, Havilio M, Syntosi A *et al.* Impact of macular fluid volume fluctuations on visual acuity during anti-VEGF therapy in eyes with nAMD. *Eye*, 2021;35:2983-2990.
7. Ou WC, Brown DM, Payne JF *et al.* Relationship between visual acuity and retinal thickness during anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinal diseases. *Am J Ophthalmol*, 2017;180:8-17.
8. Sadda SR, Tuomi LL, Ding B *et al.* Macular atrophy in the HARBOR study for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2018;125:878-886.

9. Schmidt-Erfurth U, Klimscha S, Waldstein SM *et al.* A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age- related macular degeneration. *Eye*, 2017;31:26-44.
10. Guymer RH, Markey CM, McAllister IL *et al.* Tolerating subretinal fluid in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab using a treat-and-extend regimen: FLUID study 24-month results. *Ophthalmology*, 2019;126:723-734.
11. Jaffe GJ, Ying GS, Toth CA *et al.* Macular morphology and visual acuity in year five of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2019;126:252-260.
12. Sadda SR, Guymer R, Mone JM *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor use and atrophy in neovascular age-related macular degeneration: systematic literature review and expert opinion. *Ophthalmology*, 2020;127:648-659.
13. Sarraf D,London NJ, Khuranaetal RN *et al.* Ranibizumab treatment for pigment epithelial detachment secondary to neovascular age-related macular degeneration: post hoc analysis of the HARBOR study. *Ophthalmology*, 2016;123:2213-2224.
14. Ach T, Hoeh AE, Ruppenstein M *et al.* Dithmar, "Intravitreal bevacizumab in vascular pigment epithelium detachment as a result of subfoveal occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*, 2010;30:1420-1425.
15. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photo- receptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996;37:1236-1249.
16. Woronkowicz M, Lightman S, Tomkins-Netzer O. The prognostic value of total macular external limiting membrane and ellipsoid zone damage for clinical outcome in treatment-resistant neovascular age-related macular de- generation. *Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020;258:2373-2378.
17. Coscas G, Coscas F, Vismara S *et al.* Clinical features and natural history of AMD on OCT. *Optical Coherence Tomography in Age-Related Macular Degeneration*, Springer, Berlin, Germany, 2009.
18. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K *et al.* Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol*, 2009;127:1596-1602.
19. Willoughby AS, Ying GS, Toth CA *et al.* Subretinal hyperreflective material in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2015;122:1846. e5-1853.e5.
20. Chan CK, Abraham P, Meyer CH *et al.* Optical coherence tomography-measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *Retina*, 2010;30:203-211.
21. Maier M, Pfrommer S, Burzer S *et al.* Vitreomacular interface and posterior vitreomacular adhesion in exudative age-related macular degeneration (AMD): an OCT-based comparative study. *Klin Monbl Augenheilk*, 2012;229:1030-1035.
22. Rahimy E, Freund KB, Larsen M *et al.* Multilayered pigment epithelial detachment in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2014;34:1289-1295.
23. Dolz-Marco R, Glover JP, Gal-Or O *et al.* Choroidal and sub-retinal pigment epithelium caverns: multimodal imaging and correspondence with friedman lipid globules. *Ophthalmology*, 2018;125:1287-1301.

L'auteur a déclaré être consultant pour Novartis, Bayer, AbbVie, Horus.

Revues générales

Douleur et rougeur oculaire unilatérale en aggravation

RÉSUMÉ : La conjonction d'une douleur et d'une rougeur oculaire persistante chez un patient porteur de lentilles doit faire l'objet d'une attention particulière. Un grattage cornéen et un examen méticuleux permettent une bonne prise en charge afin d'éviter les séquelles visuelles graves. La kératite amibienne en l'occurrence est une affection redoutable dont le diagnostic peut être difficile au début. Cette infection oculaire a été rapportée pour la première fois en 1974 au Royaume-Uni [1]**. Depuis, les cas se sont succédés.**

Nous rapportons une observation récente que nous avons documentée avec une iconographie située à la fin de cet article. Nous discuterons les différentes modalités de diagnostic, de traitement et de suivi d'une kératite amibienne, avec un point sur le rôle de l'imagerie, notamment l'OCT cornéen, dans le diagnostic et le suivi de la kératite amibienne. Nous discuterons aussi des nouvelles percées thérapeutiques qui pourraient être prometteuses.

M. RIZK, F. FABRO, D. GATINEL
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, PARIS.

Observation clinique

Une patiente de 53 ans s'est présentée aux urgences pour douleur sévère et rougeur de l'œil gauche depuis la veille. La patiente est myope et porte des lentilles souples journalières depuis des années sans aucun problème d'entretien. Elle ne présente pas d'autres antécédents ophtalmiques et n'a pas d'antécédents médicaux généraux. À l'examen, l'œil droit est sans particularités avec une acuité visuelle à 10/10, l'oeil gauche présente une acuité visuelle à 6/10 non améliorable et une pression intraoculaire (PIO) de 13 mmHg.

L'examen à la lampe à fente (LAF) met en valeur une hyperhémie conjonctivale, un *haze* légèrement fluo positif avec une distribution plutôt circulaire. Il n'existe pas de lésions satellites, pas d'aspect dendritique franc, pas d'ulcère franc. La chambre antérieure est calme sans Tyndall ni hypopion. L'iris et le cristallin sont normaux (***fig. 1***).

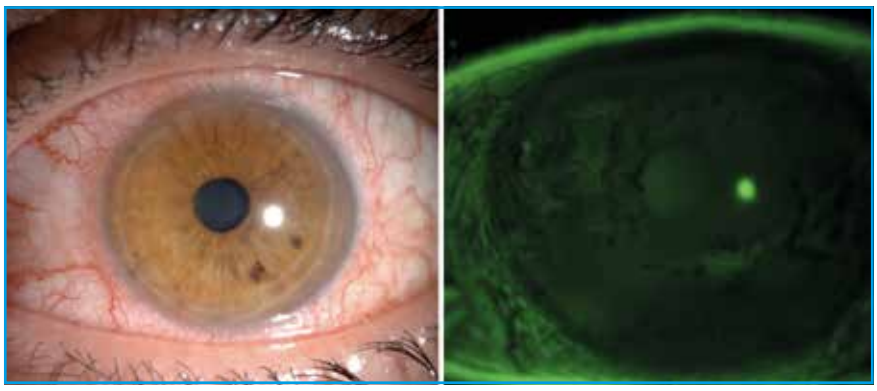


Fig. 1 : Photo à la lampe à fente de l'œil gauche avec instillation de fluorescéine à droite et lumière bleue, montrant une hyperhémie conjonctivale, un *haze* légèrement fluo positif avec une distribution circulaire; chambre antérieure calme.

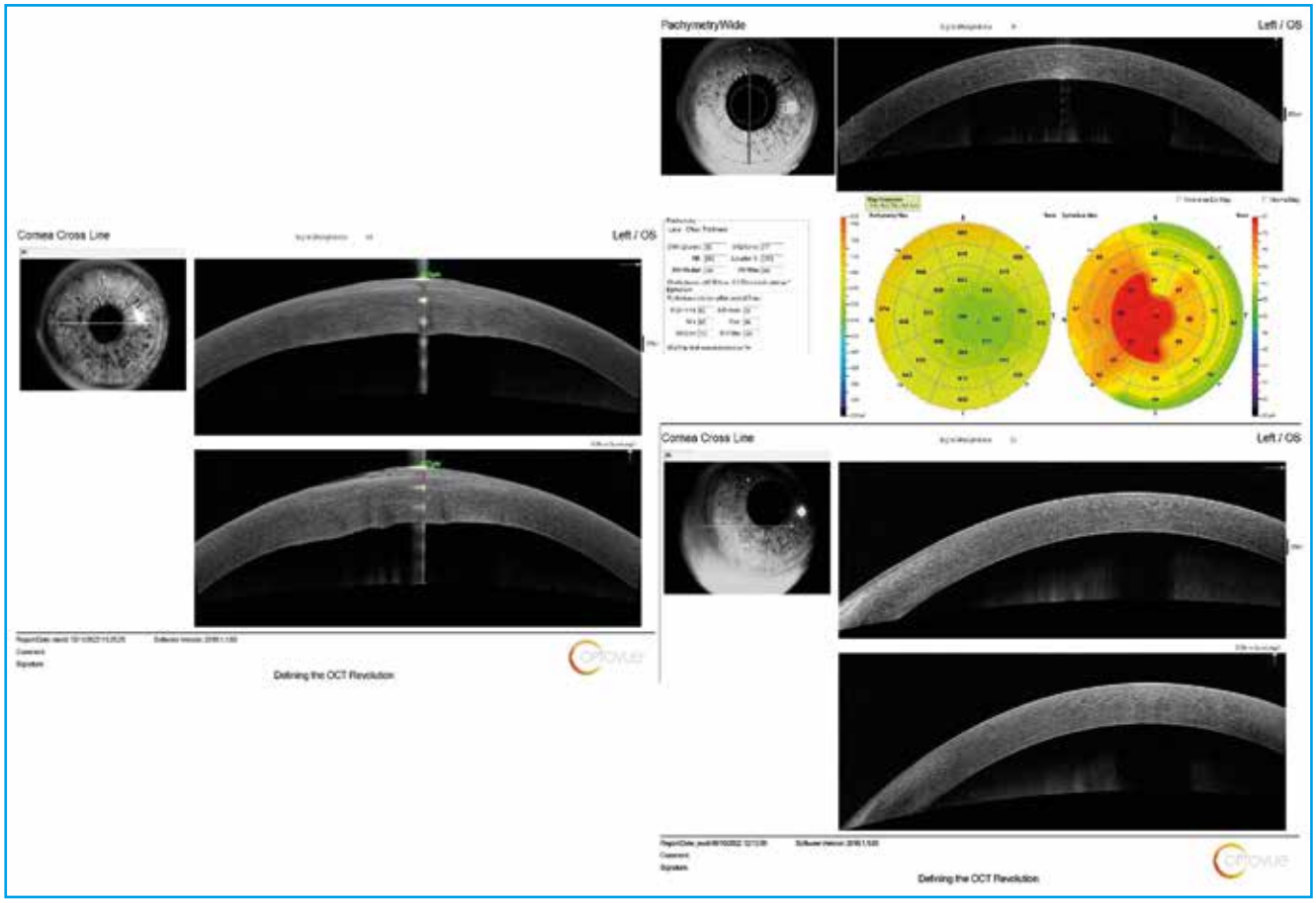


Fig. 2 : OCT cornéen montrant un épaississement cornéen épithélial et une légère inflammation cornéenne marquée par une hyperréflectivité du stroma.

Devant ce tableau de kératite circulaire chez une patiente avec port de lentilles souples journalières et douleur extrême, le diagnostic de kératite amibienne a été fortement suspecté. Un grattage cornéen a été fait en urgence pour étayer le diagnostic et débuter rapidement un traitement anti-infectieux. Le grattage cornéen comprenait un examen direct, une culture dans différents milieux (bactérien, fongique, viral) et une PCR avec recherche d'amibe.

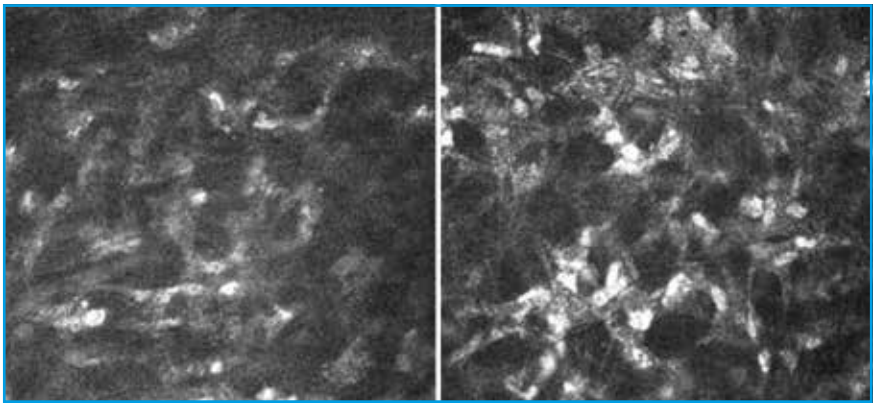


Fig. 3 : Kystes amibiens à la microscopie confocale.

Une microscopie confocale a été programmée et un OCT de cornée a été réalisé (***fig. 2***). Ce dernier montrait un épaississement cornéen épithélial et une légère inflammation cornéenne marquée par une hyperréflectivité du stroma.

Un traitement à cible bactérienne, virale et amibienne a été instauré. Le traitement comprenait PHMB (polyhexaméthylène biguanide 0,02 %) 8 fois par jour, hexamidine 0,1 % 8 fois par jour, atropine 1 % 2 fois par jour, azithromycine 1,5 % 2 fois par jour et aciclovir 500 mg 2 cp 3 fois par jour pour une éventuelle infection ou surinfection herpétique.

À la microscopie confocale faite le lendemain, des kystes amibiens ont été retrouvés (***fig. 3***) dans l'épithélium et le stroma cornéens, prouvant ainsi l'infection

Revues générales

amibienne. La culture était négative, ne montrant pas de signes objectifs de surinfection bactérienne ou virale.

L'évolution au cours du premier mois fut lente et douloureuse. La patiente a reçu 3 injections latéro-bulbaires de corticoïdes 30 jours après la couverture anti-amibienne par collyres. Une corticothérapie locale a été débutée une fois l'épithélium cornéen devenu fluo négatif, ce qui a entraîné une amélioration des symptômes douloureux oculaires.

Discussion

Le traitement de la kératite est long et difficile pour le patient dont l'ophtalmologiste traitant doit assurer le suivi scrupuleux. En moyenne, il faut une durée de traitement comprise entre 2 et 3 mois avec les collyres. Le traitement diffère selon qu'il s'agit d'une kératite amibienne au stade épithélial ou d'une kératite amibienne avancée au stade stromal. Dans le cas d'une atteinte épithéliale sans atteinte stromale, le traitement est uniquement local (collyres). Il comporte en première ligne du PHMB 0,02 % (polyhexanide 0,2 mg/mL) ou la chlorhexidine 0,02 % (pharmacies hospitalières) 1 goutte par heure, y compris la nuit le 1er et le 2e jour, puis 1 goutte par heure la journée du 3e au 5e jour, puis 1 goutte toutes les 2 heures du 6e au 13e jour, puis 1 goutte 4 fois par jour du 14e au 20e jour, à poursuivre 2 à 3 mois.

En association au PHMB, il faut utiliser l'hexamidine ou la picloxydine 1 goutte par heure, y compris la nuit le 1er et le 2e jour, puis 1 goutte 4 fois par jour pendant 2 à 3 mois. En cas de kératite amibienne avancée comportant une atteinte stromale, il faut associer au traitement par collyre un traitement oral à base de voriconazole 400 mg par jour. Il ne faut pas oublier les lavages oculaires ni les collyres cycloplégiques pour lutter contre la douleur.

Puisque la douleur intense et invalidante est l'un des symptômes principaux et handicapants de la kératite amibienne, il est important de mentionner les modalités de traitements antalgiques auxquels on peut avoir recours. La douleur est principalement due à la périneurite qui est pathognomonique des infections amibiennes [2]. Cette inflammation des nerfs cornéens est responsable d'une douleur invalidante. Pour cela, les anti-inflammatoires non stéroïdiens oraux comme l'ibuprofène sont indiqués, et même parfois certains médicaments opioïdes.

Mis à part les traitements traditionnels, il existe un nouveau traitement en cours de validation finale. Il s'agit de l'Akantior, un biguanide 0,08 % qui sera le premier médicament à avoir obtenu l'approbation de l'EMA ainsi que celle de la FDA américaine [3]. Ce médicament est actuellement en cours d'étude de phase III qui compare l'utilisation de l'Akantior (PHMB 0,08 % + placebo) au traitement traditionnel (PHMB 0,02 % + propamidine 0,1 %). L'avantage de cette nouvelle molécule est sa concentration plus élevée qui lui permet d'être utilisée en monothérapie et aussi moins fréquemment durant la journée [3].

Les corticoïdes sont indiqués dans le traitement de la kératite aux amibes une fois qu'une bonne couverture anti-amibienne a été réalisée. En revanche, leur utilisation au début de l'infection dans les cas de retard diagnostique de la kératite amibienne est fortement associée à un mauvais pronostic visuel. Leur usage doit donc être très prudent [4].

Le rôle de l'OCT segment antérieur est intéressant dans ces cas-là puisqu'il permet d'avoir un suivi objectif et quantitatif de l'épaisseur et de la fibrose cornéennes. Chez notre patiente, les OCT de suivi montrent l'évolution de la kératite avec un épaississement épithélial, une inflammation et un épaississement stromal marqués, et une périneurite typique de l'infection amibienne en concordance avec ce qui a été décrit par Yamazaki *et al.* et Park YM *et al.* dans leurs articles (***fig. 4 et 5***) [5]. Un mois plus tard, l'OCT cornéen de notre patiente reste anormal avec épaississement cornéen et inflam-

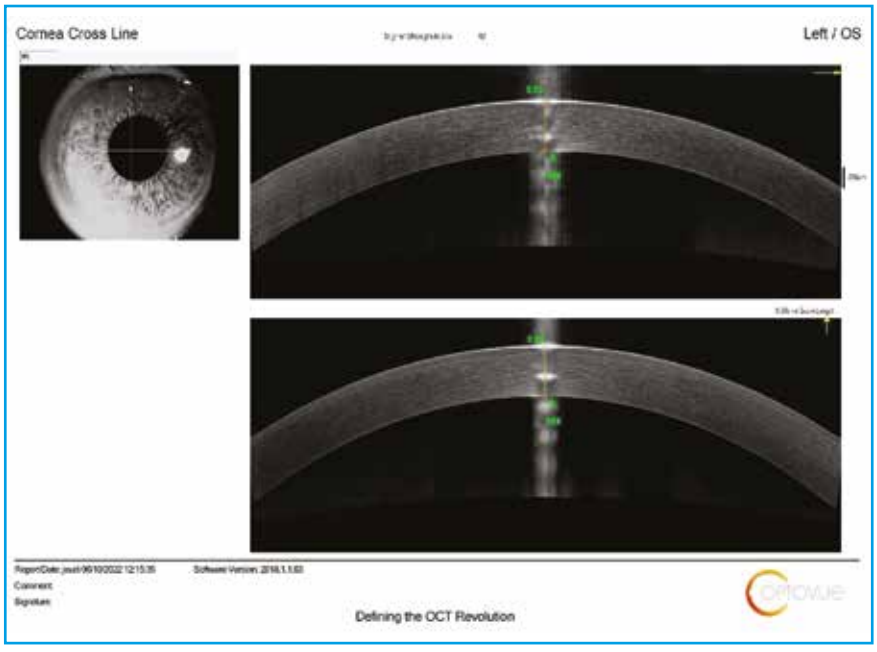


Fig. 4 : OCT cornéen de suivi 2 semaines après le début du traitement anti-amibien montrant un épaississement épithélial, une inflammation et un épaississement stromal marqués, ainsi qu'une périneurite typique de l'infection amibienne.

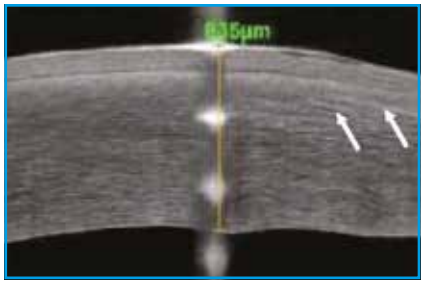


Fig. 5 : Grossissement central de la ***figure 4*** montrant des lignes hyperréflectives dans le stroma cornéen (**flèches blanches**) correspondant aux kératoneurite et périneurite radiales cornéennes.

mation marqués (***fig. 6***). L'OCT aide aussi à visualiser la profondeur de l'atteinte cornéenne, ce qui permet de guider l'approche chirurgicale ultérieure dans le cas où elle serait nécessaire.

La chirurgie de kératoplastie a en effet deux objectifs dans les kératites amibiennes :
– d'une part, elle peut être à but thérapeutique en cas de risque de perforation imminente. Cette indication reste vraiment réservée aux cas où le traitement médical maximal n'est plus efficace car ces cas de "kératoplastie à chaud" sont à plus haut risque de complications à court et long terme ;
– d'autre part, elle peut être à visée optique pour améliorer l'acuité visuelle une fois la kératite amibienne guérie (aucun traitement depuis au moins 1 mois avec un épithélium cicatrisé et pas de signes d'inflammation active).

Dans les deux cas, il faut privilégier les kératoplasties lamellaires quand cela est possible puisque le risque de rejet endothélial est élevé dans un contexte post-infectieux/inflammatoire. En cas de kératoplastie transfixiante, une utilisation prolongée de corticoïdes postopératoires doit être instaurée pour éviter le risque de rejet endothélial postopératoire [6].

D'autres études de cas ont rapporté l'intérêt du *cross-linking* dans quelques cas rebelles au traitement médical afin d'essayer de tuer les kystes amibiens. En effet, les dérivés réactifs de l'oxygène produits par la riboflavine photo-activée détruisent les membranes cellulaires amibiennes et, en perturbant l'ADN, inhibent également la réplication des agents pathogènes. Mais les résultats restent expérimentaux, différents d'un cas à l'autre, avec des risques de fonte stromale et de perforation cornéenne élevés [7].

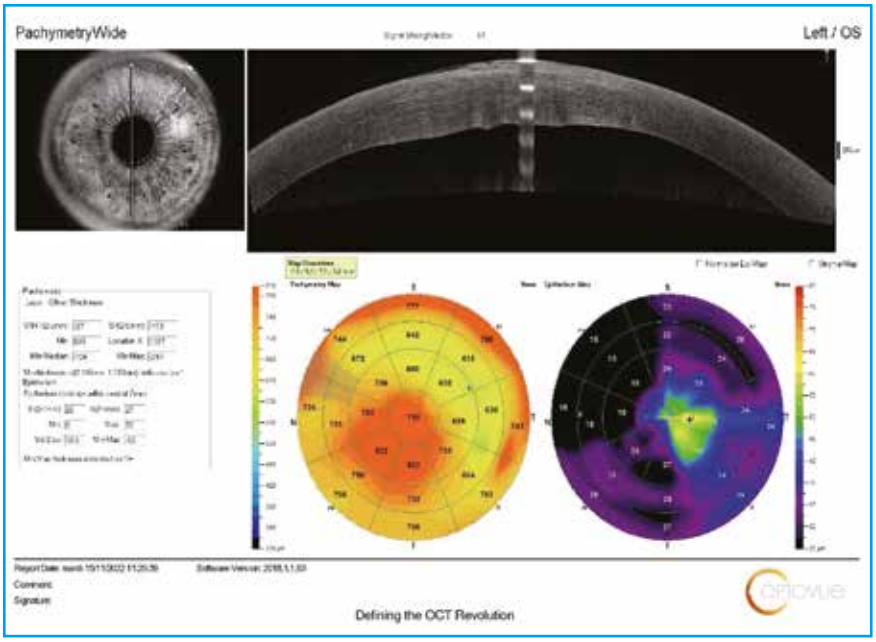


Fig. 6 : OCT cornéen 1 mois après le traitement. Aspect toujours anormal avec épaississement cornéen et inflammation marqués.

Conclusion

La kératite amibienne est une infection redoutable qui doit être rapidement suspectée, traitée et longuement suivie. Un suivi psychologique est parfois nécessaire chez certains patients pour les accompagner tout au long de leur traitement et de leur éventuelle détérioration visuelle.

BIBLIOGAPHIE

1. Nagington J, Watson PG, Playfair TJ *et al.* Ameobic infection of the eye. *Lancet*, 1974;2:1537-1540.
2. Yamazaki N, Kobayashi A, Yokogawa H *et al.* In vivo imaging of radial keratoneuritis in patients with Acanthamoeba keratitis by anterior-segment optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 2014;121:2153-2158.
3. In the News - SIFI provides regulatory updates for AKANTIOR® (polihexanide 0.8 mg/ml) in Europe and the United States - SIFI.
4. Robaei D, Carnt N, Minassian DC *et al.* The impact of topical corticosteroid use before diagnosis on the outcome of Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology*, 2014;121:1383-1388.
5. Park YM, Lee JS, Yoo JM *et al.* Comparison of anterior segment optical coherence tomography findings in acanthamoeba keratitis and herpetic epithelial keratitis. *Int J Ophthalmol*, 2018;11:1416-1420.
6. Robaei D, Carnt N, Minassian DC *et al.* Therapeutic and Optical Keratoplasty in the Management of Acanthamoeba Keratitis. *Ophthalmology*, 2015;122:17-24.
7. Papaioannou L, Miligkos M, Papathanassiou M. Corneal Collagen Cross-Linking for Infectious Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*, 2016;35:62-71.

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

SÉCHERESSE OCULAIRE MODÉRÉE À SÉVÈRE

Elixya®

booster de bien-être

L'acide hyaluronique,
autrement

AH 0,15% + PEG 8000
+ Vit B12 + Electrolytes essentiels

Ce dispositif médical de classe IIb est un produit de santé réglementé qui porte à ce titre le marquage CE délivré par l'organisme habilité MDC (0483). Fabricant : Dr Gerhard Mann GmbH – Allemagne. Remboursement dans le cadre du Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (type carbomères). Modalités de prescription et d'utilisation : Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. A l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription. (avis de la CNEDIMTS ELIXYA® : 10 ml du 25/05/2021)

Laboratoire Chauvin SAS au capital de 3 030 060 €, immatriculée au RCS de Montpellier sous le n° 321 748 063
dont le siège social est sis 416, rue Samuel Morse CS 99535 - 34961 Montpellier.

BAUSCH + LOMB

21 12 ELI AP PM 001