Mensuel
Juin 2023

réalités

n° 302

OPHTALMOLOGIQUES

Ciclosporine : du nouveau ?

Intelligence artificielle et DMLA

Physiopathologie de la CRSC : apport de l'imagerie ultra-grand champ

Les TelCaps : quand y penser et quel traitement proposer ?

Vers une nouvelle classification de la rétinopathie diabétique

Organisation et suivi des patients dans un contexte de désertification médicale

Sommaire complet en page 8

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

Nouveau

Ranivisio®

10 mg/ml solution injectable

(ranibizumab)

Ranivisio®, premier biosimilaire commercialisé du ranibizumab de référence*

RANIVISIO® EST INDIQUÉ CHEZ LES ADULTES DANS [1] :

- Le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'oedème maculaire diabétique (OMD)
- Le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP)
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'oedème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)
- Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC)

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE [2,3] :

Ranivisio®, en tant que biosimilaire, a la même place dans la stratégie thérapeutique que LUCENTIS®. Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur **www.has-sante.fr**

RANIVISIO® EST UN MÉDICAMENT D'EXCEPTION : Respectez les mentions de la fiche d'information thérapeutique

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE [1,2] :

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

Remboursement si prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique - Remboursement Sécurité Sociale à 100 %. Agréé aux Collectivités. Non remboursé Sécurité Sociale et non agrée aux Collectivités dans l'indication « Traitement de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP) ».

Ranivisio® doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant une expérience des injections intravitréennes.

Il existe des outils de réduction des risques à consulter avant de prescrire et à remettre à vos patients.
Des exemplaires de ces outils de réduction des risques vous ont été envoyés par voie postale. Ces outils sont également disponibles sur le site internet de Teva Santé (www.teva-sante.fr) ou sur demande auprès du service d'information médicale de Teva Santé.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre Régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur **https://signalement.social-sante.gouv.fr**

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament ou directement sur le site internet de l'EMA.

1 - Résumé des Caractéristiques du Produit Ranivisio® en vigueur. **2** - HAS. Avis de la Commission de la Transparence de LUCENTIS® du 20 mai 2015, 17 juin 2015, 2 décembre 2015, 21 février 2018, 19 septembre 2018, 9 septembre 2020 et 7 juillet 2021. **3** - HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 11 octobre 2017. Rapport d'évaluation sur la place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS®, d'EYLEA® et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

** ranibizumab de référence : LUCENTIS®*

RANI-FR-00009 - Visa n° 22/07/64389258/PM/008 - Janvier 2023
Teva Santé, SAS au capital social de 8 209 462 euros, 100-110 Esplanade du Général de Gaulle 92931
Paris la Défense Cedex - RCS Nanterre 401 972 476

Brèves

IA et atrophie géographique : bientôt du concret ?

Mai J, Lachinov D, Riedl S *et al.* Clinical validation for automated geographic atrophy monitoring on OCT under complement inhibitory treatment. *Sci Rep*, 2023;13:7028.

Depuis plusieurs années, l'équipe du Pr Ursula Schmidt-Erfurth à Vienne, en Autriche, a développé un service d'analyse des images (Ophthalmic Image Analysis, OPTIMA) associé à un laboratoire élaborant des applications de l'intelligence artificielle pour la rétine (CD AIR) [1]. Une série de publications montre les possibilités d'utilisation de l'intelligence artificielle (AI) pour optimiser et même automatiser l'analyse des images d'OCT des patients avec différentes formes de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [2-4].

L'avènement de nouveaux traitements permettant une prise en charge de l'atrophie géographique (AG) va mécaniquement majorer le nombre des patients nécessitant une analyse des images. Actuellement, l'évaluation de l'AG se fait "manuellement" par des experts en imagerie rétinienne. Le processus peut être relativement long et surtout sujet à une certaine variabilité d'interprétation entre différents experts. L'utilisation de méthodes automatisées basées sur l'intelligence artificielle et l'apprentissage automatique offre de nouvelles perspectives. Dans cet article publié fin avril, les chercheurs de l'université de Vienne montrent l'intérêt d'un algorithme spécifique basé sur les images d'OCT pour détecter, quantifier et suivre les lésions d'atrophie géographique (***fig. 1***).

Pour mémoire, l'essai clinique de phase II FILLY (NCT02503332), évaluant l'inhibiteur du complément C3 pegcetacoplan, avait montré une diminution significative du taux de croissance de l'AG chez les patients traités par rapport aux patients sham au bout d'un an. Après l'essai FILLY, deux études de phase III, DERBY (NCT03525600) et OAKS (NCT03525613), ont confirmé ces résultats, permettant l'agrément du pegcetacoplan pour le traitement de l'atrophie géographique.

L'algorithme développé par l'équipe de Vienne permet de segmenter une zone topographique 2D de l'AG sur la base d'un volume d'OCT en 3D. La comparaison des images au cours du temps permet d'évaluer la progression de l'AG. La validation interne de l'algorithme a été réalisée à partir des images de 100 patients atteints d'AG et recevant des soins habituels à l'Université médicale de Vienne. La validation externe a été réalisée avec les images de 113 patients de l'essai clinique FILLY.

Les coefficients de similarité de Dice (DSC) moyens étaient de 0,86 ± 0,12 et de 0,91 ± 0,05 pour la surface totale de l'AG lors des validations interne et externe, respectivement. Le DSC moyen pour la zone de croissance de l'AG au 12e mois sur l'ensemble des tests externes était de 0,46 ± 0,16. Par ailleurs, la segmentation automatisée par l'algorithme correspondait au résultat de l'essai FILLY original mesuré manuellement sur l'autofluorescence du fond d'œil.

Ainsi, les résultats de cette étude montrent que l'OCT automatisé a permis de détecter et de suivre de manière fiable la progression des plages d'AG chez les patients traités par inhibiteurs du complément. Les mesures obtenues par l'algorithme automatisé étaient en corrélation étroite avec celles de l'évaluation manuelle. Les auteurs soulignent que l'utilisation de l'OCT automatisé a également permis d'améliorer l'efficacité du suivi.

Un autre volet des travaux de l'équipe de Vienne concerne les corrélations entre l'imagerie (la structure) et les performances visuelles (la fonction) [4]. Lors du dernier congrès de l'Arvo, le Pr Schmidt-Erfurth montrait que la perte de l'intégrité des photorécepteurs en imagerie précède celle des cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) [5]. La maladie débute par des lésions de l'épithélium pigmentaire mais l'altération des photorécepteurs est précoce en raison de la fragilité relative de ces cellules [5]. Cette altération des photorécepteurs peut être repérée aux bords des plages d'AG avec l'OCT [6]. L'analyse de cette zone de jonction s'est révélée être un indicateur précoce

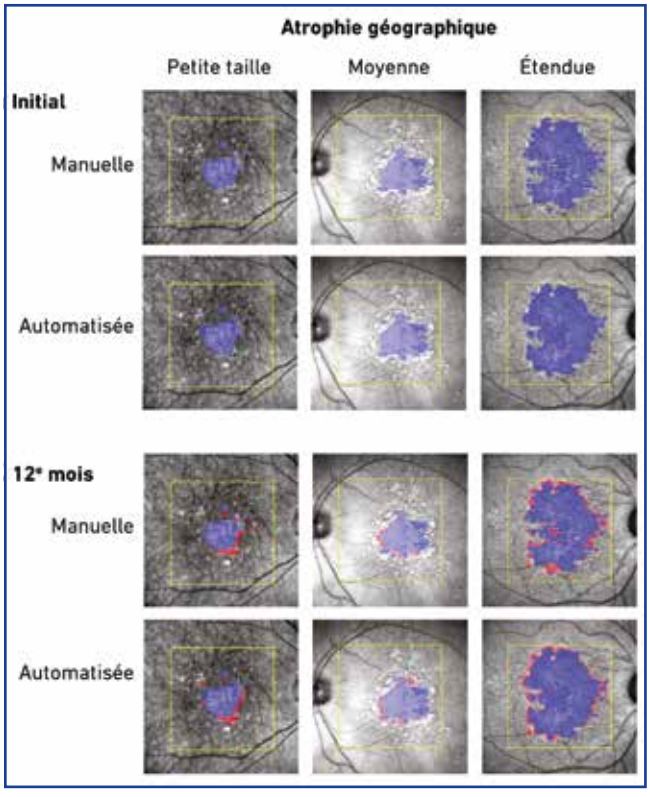


Fig. 1 : Exemple de segmentation en OCT en face pour une atrophie géographique de petite taille, de taille moyenne, de grande taille (respectivement colonnes à gauche, au milieu et à droite). En haut, lors de l'examen initial puis en bas à 12 mois, on compare la segmentation manuelle et la segmentation automatisée (d'après Mai *J et al. Sci Rep*, 2023;13:7028).

Brèves

de la progression de la maladie, ce qui contribue à l'intérêt du traitement automatisé des images d'OCT.

La majoration du nombre de patients atteints de DMLA pris en charge à l'avenir pourrait être comparable à celle qui a été observée au cours de la décennie 2000/2010 avec l'avènement de la thérapie photodynamique puis des anti-VEGF. Cet accroissement du nombre des patients a été associé à des progrès de l'imagerie, en particulier de l'OCT, et à une multiplication importante des actes. Peut-être l'automatisation de certaines interprétations de l'OCT, comme celle qui est proposée par l'équipe de Vienne, permettra-t-elle de faciliter le suivi des patients sans multiplier le nombre d'acteurs intervenant dans la chaîne d'imagerie ?

BIBLIOGRAPHIE

1. https://www.meduniwien.ac.at/web/en/forschung/forschungsprojekte/christian-doppler-labors/christian-doppler-laboratory-for-artificial-intelligence-in-retina/
2. Vogl WD, Riedl S, Mai J *et al.* Predicting Topographic Disease Progression and Treatment Response of Pegcetacoplan in Geographic Atrophy Quantified by Deep Learning. *Ophthalmol Retina*, 2023;7:4-13.
3. Sutton J, Menten MJ, Riedl S *et al.* Developing and validating a multivariable prediction model which predicts progression of intermediate to late age-related macular degeneration-the PINNACLE trial protocol. *Eye (Lond)*, 2023;37:1275-1283.
4. Seeböck P, Vogl WD, Waldstein SM *et al.* Linking Function and Structure with ReSensNet: Predicting Retinal Sensitivity from OCT using Deep Learning. *Ophthalmol Retina*, 2022;6:501-511.
5. Schmidt-Erfurth U, Mai J, Reiter GS *et al.* Therapeutic effect of pegcetacoplan on retinal pigment epithelium (RPE) and photoreceptor (PR) integrity in geographic atrophy (GA) in the phase III OAKS and DERBY trials. IOVS. 2023;43(Arvo):E-Abstract #919
6. Simader C, Sayegh RG, Montuoro A *et al.* A longitudinal comparison of spectral-domain optical coherence tomography and fundus autofluorescence in geographic atrophy. *Am J Ophthalmol*, 2014;158:557-566.e1.

Perte de sensibilité rétinienne en regard des drusen

Reiter GS, Bogunovic H, Schlanitz F *et al.* Point-to-point associations of drusen and hyperreflective foci volumes with retinal sensitivity in non-exudative age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*, 2023. [Epub ahead of print]

Devant un patient qui présente de simples drusen séreux, le discours habituel de l'ophtalmologiste se veut rassurant. On explique régulièrement que les drusen traduisent un défaut d'élimination du matériel des photorécepteurs qui s'accumule sous l'épithélium pigmentaire (EP), d'ailleurs à relative distance des photorécepteurs, ce qui explique l'absence de conséquence sur l'acuité visuelle. Pourtant, il n'est pas rare qu'à ce moment le patient signale quelques difficultés en vision mésopique, le "*besoin de davantage de lumière pour lire*" [1, 2].

On relie habituellement ces difficultés fonctionnelles à la perte de bâtonnets périfovéaux aux stades précoces de la maladie [3-5] mais le retentissement fonctionnel des drusen reste relativement controversé dans les études. L'article publié dans *Eye* en mai dernier analyse l'impact des drusen et des foyers hyperréflectifs intrarétiniens (HRF) sur la sensibilité rétinienne mésopique aux stades précoces de la DMLA.

Dans le cadre d'un suivi régulier tous les 3 mois, la sensibilité rétinienne de patients atteints de DMLA précoce ou intermédiaire a été mesurée par micropérimétrie (Nidek MP-3, Gamagori, Japon). Des images OCT ont également été réalisées (Spectralis SD-OCT). Les photographies du fond d'œil obtenues par le MP-3 ont permis de cartographier les emplacements des stimuli sur les scans d'OCT correspondants (***fig. 1***). Le volume et l'épaisseur moyenne des drusen ainsi que la présence de HRF dans un cercle de 240 µm centré sur chaque point de stimulation ont été caractérisés à l'aide d'algorithmes de segmentation d'image automatisés basés sur l'intelligence artificielle (IA).

L'étude analysait 8 055 stimuli individuels provenant de 179 visites de 51 yeux de 35 patients consécutifs (âge moyen 77 ans). Une association négative entre la sensibilité rétinienne et le volume de drusen sous-jacent ($p < 0,001$, estimation

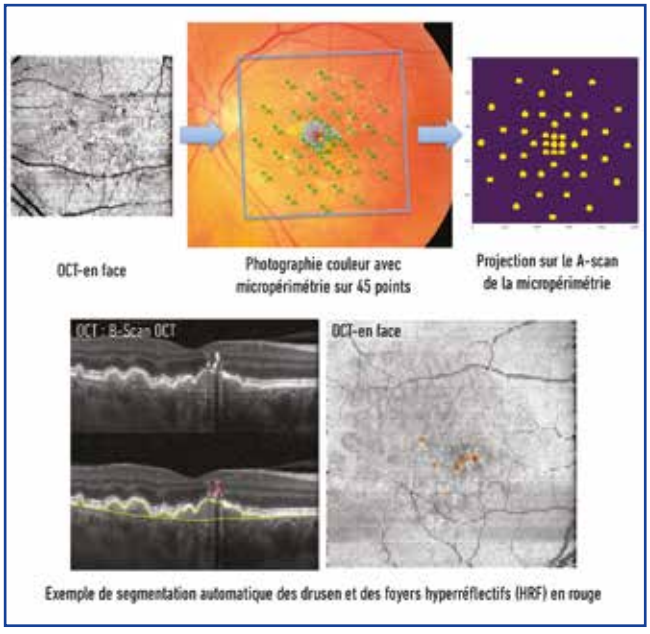


Fig. 1 : Correspondances entre la micropérimétrie et l'OCT (B-scan et en face) (d'après Reiter GS *et al. Eye (Lond)*, 2023 May 11).

–0,991 db/µm^3) et le volume de HRF (p = 0,002, estimation –5,230 db/µm^3) a été observée. Les auteurs montrent ainsi une corrélation directe entre le volume des drusen et la diminution de sensibilité des photorécepteurs sus-jacents dans les conditions mésopiques. Pour les HRF également, une corrélation faible mais significative a été montrée.

Les discussions sur les aspects fonctionnels associés aux drusen sont relativement disparates avec une discordance entre les différentes études. L'évolution naturelle des drusen avec habituellement une croissance progressive suivie d'une résorption ne facilite probablement pas l'étude de leur impact sur la sensibilité rétinienne. Une épaisseur plus importante du complexe épithélium pigmentaire rétinien (EPR)-drusen a été corrélée à une diminution de la sensibilité rétinienne [6] et une diminution de l'épaisseur de la couche nucléaire externe (ONL) (les noyaux des photorécepteurs) a également été associée à une diminution de la sensibilité rétinienne [7].

Les HRF sont un biomarqueur de progression de la DMLA. Ils sont observés en particulier dans les zones où l'atrophie de l'EP se développera [8]. L'impact de ces HRF sur la sensibilité rétinienne lors des stades les plus précoces de la DMLA reste difficile à mettre en évidence en raison de la petite taille de ces lésions et de l'imprécision sur la mesure du volume total de ces HRF. Ces HRF représenteraient des cellules de l'EP altérées, progressivement détachées de la couche de l'EP. Ils traduisent donc une altération de l'EP qui expliquerait la dégénérescence des bâtonnets puis des cônes, ce qui est cohérent avec les résultats de l'étude de Reiter.

La connexion des tests de micropérimétrie fonctionnelle avec l'imagerie OCT permet de mieux lier les aspects de structure et de fonction. Peut-être ce type d'étude permettrait-il, parmi les formes précoces, de mieux distinguer les formes stables des formes évolutives ? Cette étude représente aussi un exemple de quantification des biomarqueurs de la DMLA assistée par l'IA.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cohen SY, Quentel G. *Diagnostic angiographique des maladies rétiniennes*. Elsevier Masson, coll. Atlas. 1997 (1re édition).
2. Steinmetz RL, Haimovici R, Jubb C, Fitzke FW, Bird AC. Symptomatic abnormalities of dark adaptation in patients with age-related Bruch's membrane change. *Br J Ophthalmol*, 1993;77:549-554.
3. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 1996;37:1236-1249.
4. Fraser RG, Tan R, Ayton LN, Caruso E *et al.* Assessment of Retinotopic Rod Photoreceptor Function Using a Dark-Adapted Chromatic Perimeter in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:5436-5442.
5. Flynn OJ, Cukras CA, Jeffrey BG. Characterization of Rod Function Phenotypes Across a Range of Age-Related Macular Degeneration Severities and Subretinal Drusenoid Deposits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:2411-2421.
6. Pfau M, Lindner M, Gliem M *et al.* Mesopic and dark-adapted two-color fundus-controlled perimetry in patients with cuticular, reticular, and soft drusen. *Eye*, 2018;32:1819-1830.
7. Sassmannshausen M, Steinberg JS, Fimmers R *et al.* Structure-function analysis in patients with intermediate age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:1599-1608.
8. Hirabayashi K, Yu HJ, Wakatsuki Y *et al.* OCT Risk Factors for Development of Atrophy in Eyes with Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*, 2023;7:253-260.

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

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 : 2e trimestre 2023

Sommaire

Juin 2023

n° 302

Brèves

5 **IA et atrophie géographique : bientôt du concret ?**

Perte de sensibilité rétinienne en regard des drusen
T. Desmettre

Toxicités médicamenteuses rétiniennes

9 **Toxicité rétinienne au fingolimod**
C. Rohart

Revues générales

11 **Ciclosporine : du nouveau ?**
A. Rousseau, M. Labetoulle

18 **Intelligence artificielle et DMLA**
S. Gattoussi

22 **Vers une nouvelle classification de la rétinopathie diabétique**
V. Sarda

28 **Physiopathologie de la CRSC : apport de l'imagerie ultra-grand champ**
N. Abraham, E. Bousquet

34 **Organisation et suivi des patients, notamment en rétine médicale, dans un contexte de désertification médicale**
M. Zaoui

39 **Les TelCaps : quand y penser et quel traitement proposer ?**
B. Dupas, M. Paques

Congrès

45 **Capsulotomie premium au laser YAG : philosophie, technologie et pratique**
A. Rezkallah

Un bulletin d'abonnement est en page 33.

Image de couverture :
© sdecoret@shutterstock.com

Toxicités médicamenteuses rétiniennes

Toxicité rétinienne au fingolimod

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

Le fingolimod est un immunomodulateur souvent prescrit comme traitement de fond de la sclérose en plaques. Il a été incriminé dans la survenue d'œdèmes maculaires. Nous vous proposons un cas clinique typique de cette complication.

Cas clinique

Une patiente de 54 ans, diabétique de type 2, est adressée pour une prise en charge d'une maculopathie diabétique à réponse thérapeutique atypique sous injections intravitréennes d'anti-VEGF. Son hémoglobine glyquée est de 6,8 % et sa tension artérielle de 13/8 sous monothérapie. La communication est difficile.

À l'examen, l'acuité visuelle est de 5/10 P3 non améliorable aux deux yeux (***fig. 1***). Le segment antérieur est calme. Le fond d'œil retrouve une rétinopathie diabétique bilatérale stabilisée par une panphotocoagulation rétinienne (PPR). En OCT, il existe un œdème maculaire cystoïde bilatéral. Il est décidé d'évaluer la réponse au traitement en réalisant une injection d'anti-VEGF. Après une injection bilatérale, l'œdème régresse complètement. Mais, un mois plus tard, on observe une franche récidive de l'œdème (***fig. 2***).

Le jour de cette consultation, la patiente vient avec sa fille qui nous rapporte la notion d'un changement de traitement

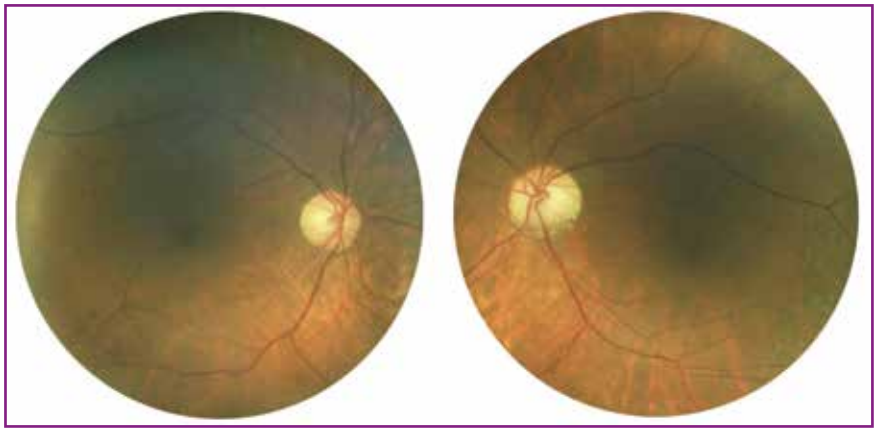


Fig. 1 : AV = 5/10 P3 aux deux yeux. Rétinopathie stabilisée par panphotocoagulation rétinienne (PPR).

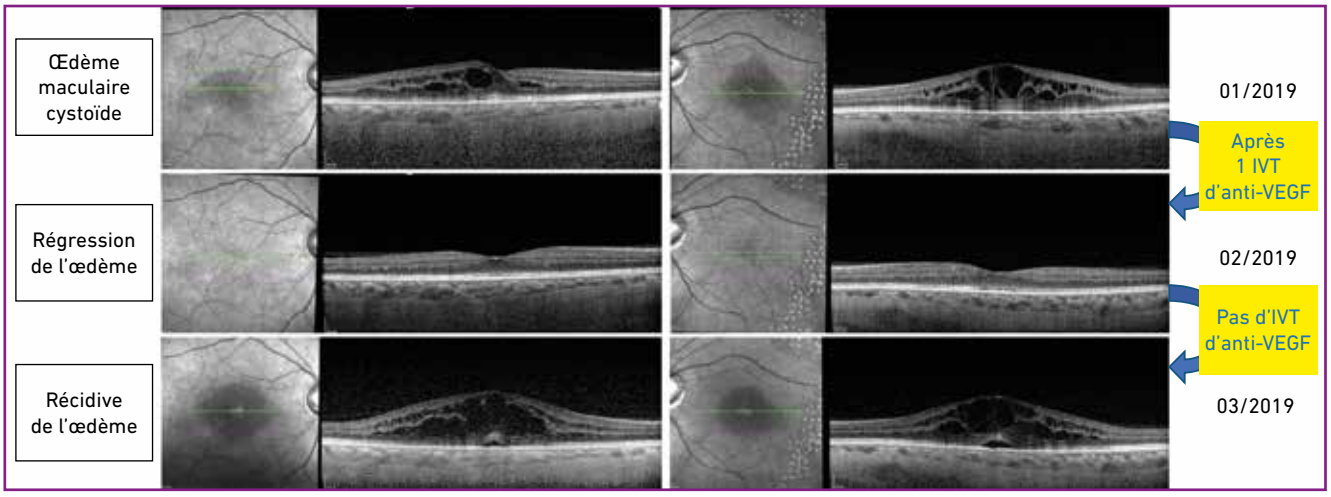


Fig. 2 : Évolution de l'œdème.

Toxicités médicamenteuses rétiniennes

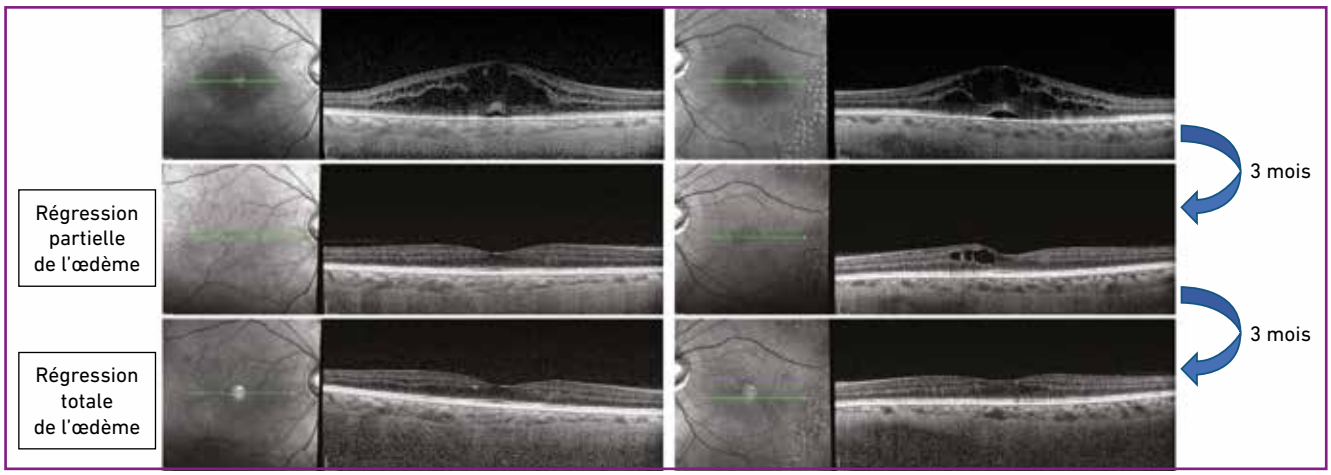


Fig. 3 : Notion de changement de traitement pour la sclérose en plaques > arrêt des IVT et du fingolimod.

de fond pour sa sclérose en plaques. Elle prend du fingolimod depuis 6 mois. C'est un immunomodulateur responsable d'œdème maculaire (***fig. 3***). Le fingolimod est arrêté et remplacé par un autre traitement de fond. L'œdème maculaire régresse progressivement. À 6 mois, le profil fovéolaire s'est normalisé aux deux yeux.

Discussion

L'incidence de l'œdème maculaire lié au fingolimod est rare (0,4 %) et semble être dose-dépendante [1]. Cette maculopathie survient le plus souvent 3 mois après le début du traitement mais, chez certains patients, l'œdème maculaire peut apparaître plus tard (jusqu'à 12 mois) ou à l'inverse très tôt (quelques jours après la première prise). L'œdème est plus fréquent en cas de diabète, d'antécédents d'uvéite ou de chirurgie de la cataracte [2, 3]. Le diagnostic repose sur l'OCT et éventuellement l'angiographie à la fluorescéine pour éliminer toute autre cause d'œdème maculaire.

La physiopathologie de cet œdème n'est pas claire. Le principal mécanisme serait la rupture de la barrière hémato-rétinienne interne. Il n'y a pas de consensus sur la prise en charge de cette maculopathie. À l'arrêt du traitement, l'œdème régresse dans la majorité des cas [1, 4]. En cas de persistance, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des corticoïdes et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sont utilisés par voie locale.

Conclusion

Devant un œdème maculaire du diabétique résistant aux injections intravitréennes, il faut toujours penser à rechercher une cause médicamenteuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pul R, Osmanovic A, Schmalstieg H *et al.* Fingolimod associated bilateral cystoid macular edema-wait and see? *Int J Mol Sci*, 2016;17:2106.
2. Saab G, Almony A, Blinder KJ *et al.* Reversible cystoid macular edema secondary to fingolimod in a renal transplant recipient. *Arch Ophthalmol*, 2008;126:140-141.
3. Liu L, Cuthbertson F. Early bilateral cystoid macular oedema secondary to fingolimod in multiple sclerosis. *Case Rep Med*, 2012;2012:134636.
4. Afshar AR, Fernandes JK, Patel RD *et al.* Cystoid macular edema associated with fingolimod use for multiple sclerosis. *JAMA Ophthalmol*, 2013;131:103-107.

Revues générales

Ciclosporine : du nouveau ?

RÉSUMÉ : Les collyres à la ciclosporine se sont imposés dans le traitement des pathologies cortico-dépendantes de la cornée et de la surface oculaire. Depuis les premières publications, dans les années 1980 jusqu'au début des années 2000, avec la mise sur le marché aux États-Unis du Restasis, la fabrication de ces collyres est restée longtemps exclusivement hospitalière.
Si les indications n'ont pas fondamentalement changé, de nouvelles formulations industrielles – dont une a obtenu une AMM et le remboursement en France en 2020 – ont vu le jour ces dernières années, facilitant l'accès à ce traitement qui modifie profondément le pronostic de certaines maladies.
Après des rappels sur le mode d'action et les différentes indications des collyres à la ciclosporine, nous aborderons les formulations disponibles et les nouveautés dans ce domaine.

A. ROUSSEAU, M. LABETOULLE
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE.

Les effets secondaires oculaires, parfois dramatiques, des collyres aux corticoïdes prescrits au long cours sont à l'origine du développement des collyres à la ciclosporine qui se sont imposés dans le traitement des pathologies cornéennes ou de surface inflammatoire corticodépendantes. Depuis les premières publications rapportant son utilisation, dans les années 1980 jusqu'au début des années 2000 avec la mise sur le marché aux États-Unis du Restasis [1], la préparation de ces collyres est restée exclusivement hospitalière. Si les indications n'ont pas fondamentalement changé [2-5] depuis, de nouvelles formulations industrielles – dont une a obtenu une AMM et le remboursement en France en 2020 – ont vu le jour ces dernières années, facilitant l'accès à ce traitement qui modifie profondément le pronostic de certaines maladies.

Quelques rappels sur les effets biologiques de la ciclosporine

1. Un inhibiteur de la réponse lymphocytaire T et de l'apoptose

La ciclosporine, tout comme le tacrolimus, appartient à la classe des inhibiteurs de la calcineurine. Ces immunosuppresseurs bloquent la transcription de l'interleukine 2, une cytokine responsable de la mise en place et de l'amplification de la réponse lymphocytaire T [6]. La ciclosporine agirait également en limitant l'apoptose *via* l'inhibition de certaines protéines mitochondriales [7, 8], propriété qui serait en cause dans la survenue de tumeurs épithéliales [8].

2. Les effets de la ciclosporine topique sur la surface oculaire

Les études cliniques ont permis d'objectiver l'efficacité de la ciclosporine topique pour améliorer les paramètres biologiques accompagnant l'inflammation de la surface oculaire (notamment la proportion de cellules exprimant les marqueurs HLA-DR) [9]. En outre, les collyres à la ciclosporine permettent une diminution des marqueurs d'apoptose (surexprimés par les cellules épithéliales des patients souffrant de sécheresse oculaire) et une réduction de la perte des cellules à mucus, indispensables pour l'ancrage du film lacrymal et diminuées dans les pathologies inflammatoires de la surface oculaire [10].

Enfin, les effets anti-inflammatoires de la ciclosporine pourraient expliquer son effet positif sur l'innervation et la sensi-

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Une émulsion cationique de ciclosporine à 0,1 % a obtenu une AMM et le remboursement dans le traitement des kératoconjonctivites vernales sévères de l'enfant et l'adolescent, en échec des collyres antiallergiques et corticodépendante.
- Un collyre à la ciclosporine à 2 % de fabrication industrielle est désormais disponible en autorisation d'accès précoce pour la prévention du rejet de greffe de cornée transfixiante chez les patients à haut risque et en autorisation d'accès compassionnel pour les autres indications potentielles.
- Les préparations hospitalières de ciclosporine à différentes concentrations, et préparées avec différents excipients, restent à la disposition des prescripteurs.

bilité cornéenne, également altérée dans de nombreuses pathologies de la surface oculaire [1].

3. Les risques théoriques des collyres à la ciclosporine

Il faut garder à l'esprit que la ciclosporine est un immunosuppresseur puissant qui, de surcroît, inhibe l'apoptose des cellules épithéliales, mécanisme qui, comme vu plus haut, est en cause dans l'augmentation de la fréquence de survenue des cancers épithéliaux chez les patients traités par voie systémique [11]. Dans les rares cas de néoplasies de la surface oculaire rapportés chez des patients traités par collyres à la ciclosporine, le lien de causalité n'a pas pu être formellement établi [12], mais la prudence reste de mise.

Indications des collyres à la ciclosporine

Les collyres à la ciclosporine font partie depuis plus de 30 ans de la pharmacopée des ophtalmologistes pour prendre en charge les maladies inflammatoires chroniques de la cornée et de la surface oculaire. Dans ces situations cliniques, les indications "officielles" et les schémas thérapeutiques standardisés sont rares. Le traitement est le plus souvent sous la responsabilité du prescripteur.

1. Kératoconjonctivite sèche sévère

Les formes sévères de sécheresse oculaire hyposécrétoire, accompagnées de lésions de kératoconjonctivite sèche sévère (définies classiquement par un score d'Oxford ≥ 3), constituent des indications habituelles de traitement par collyre à la ciclosporine. Les principales étiologies dans ce contexte sont le syndrome de Goujerot-Sjögren [13], la polyarthrite rhumatoïde et l'atteinte oculaire de la maladie du greffon contre l'hôte [14]. Afin d'améliorer la tolérance et donc, à terme, l'adhésion au traitement, on peut réaliser une "induction" initiale avec un collyre aux corticoïdes avant d'initier la ciclosporine.

Dans ces pathologies souvent difficiles à traiter, il est fréquent d'associer d'autres mesures thérapeutiques spécifiques telles que les bouchons méatiques, le collyre au sérum autologue, voire les verres scléraux.

2. Maladies allergiques sévères de la surface oculaire

Les collyres à la ciclosporine ont leur place dans les formes sévères et corticodépendantes d'allergie oculaire, telles que la kératoconjonctivite vernale (KCV) et la kératoconjonctivite atopique (KCA). Comme nous le verrons plus loin, une formulation industrielle d'émulsion cationique de ciclosporine a fait ses preuves et vient d'obtenir le remboursement en France dans cette indication.

3. Dysfonctionnement des glandes de Meibomius/rosacée oculaire

Deux types d'atteintes liées aux dysfonctions des glandes de Meibomius, s'intégrant ou non dans le cadre d'une rosacée, peuvent bénéficier des collyres à la ciclosporine :
– les sécheresses par hyperévaporation, pour lesquelles les ciclosporines topiques faiblement dosées (0,05 à 0,1 %) pourraient être utiles dans les cas sévères, et en cas d'échec des traitements habituels (hygiène palpébrale et antibiotiques topiques ou systémiques) bien conduits [15] ;
– les complications cornéennes (néovascularisation, infiltrats et opacification) d'origine immunologique, dans lesquelles il est habituel d'utiliser une ciclosporine plus concentrée (1 ou 2 %), qui sera prescrite plusieurs mois, en association aux autres traitements et le plus souvent après un traitement initial par collyres corticoïdes [16].

4. Kératites immunologiques d'origine virale

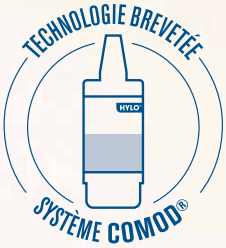
En diminuant l'inflammation de surface, les collyres à la ciclosporine peuvent constituer un moyen de réduire la fréquence des récurrences des kératites herpétiques. Dans l'expérience de notre centre, nous utilisons le plus souvent des collyres concentrés, à 1 ou 2 %, sous couvert de prophylaxie antivirale *per os* [17]. Les collyres à la ciclosporine concentrés peuvent également être utiles dans les formes sévères de kératite nummulaire secondaire aux kératoconjonctivites à adénovirus, s'accompagnant d'une altération visuelle significative et corticodépendantes [18].

HYLO®

HYLO CONFORT® Plus – TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA SÉCHERESSE OCULAIRE MODÉRÉE À SÉVÈRE, CHRONIQUE ET POSTOPÉRATOIRE

QUALITÉ APPROUVÉE DANS UN NOUVEAU DESIGN

- ✓ Hydratation intense et prolongée
- ✓ Acide hyaluronique de haute qualité
- ✓ Viscoélasticité
- ✓ Sans conservateur
- ✓ Sans phosphate
- ✓ 300 gouttes de volume constant garanties
- ✓ Simple d'utilisation



HYLO CONFORT® Plus, solution stérile pour usage ophtalmique topique, flacon multidose stérile 10 ml. Dispositif médical de classe IIa - CE 0197. Lire attentivement les instructions d'utilisation figurant dans la notice.

Remboursement dans le cadre d'un traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kérato-conjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (avis de la CNEDIMTS HYLO CONFORT Plus : 10 ml du 19/10/2021).

Laboratoires URSAPHARM

Fabricant : URSAPHARM Arzneimittel GmbH • Industriestraße 35 • 66129 Saarbrücken • Allemagne • Tél. : +49 (0) 6805 9292-0 • Fax : +49 (0) 6805 9292-88 • info@ursapharm.de • www.ursapharm.de
Distributeur : Laboratoires URSAPHARM SAS • 7, rue Denis Papin • 57200 Sarreguemines • France • Tél. : +33 (0) 3 87 02 06 08 • info@ursapharm.fr • www.ursapharm.fr – www.fbo.de – Pub_01_2023

Revues générales

5. Prévention du rejet de greffe de cornée

Bien qu'aucune étude prospective bien conduite n'ait permis de le démontrer de manière formelle [19], le collyre à la ciclosporine concentré (1 à 2 %), instillé 2 à 4 fois par jour pendant une durée prolongée, pourrait diminuer le risque de rejet de greffe dans les kératoplasties à risque, en association au traitement par corticostéroïdes [7].

6. Autres atteintes inflammatoires de la surface oculaire

La kératoconjonctivite limbique supérieure est souvent difficile à traiter : les formes résistantes aux autres traitements (substituts lacrymaux, bouchons méatiques) peuvent répondre au traitement par ciclosporine [20]. Les concentrations et les posologies sont adaptées en fonction de la gravité [14]. Dans les ulcères cornéens immunologiques (Mooren ou kératites ulcérantes périphériques), la ciclosporine en collyre peut constituer une thérapeutique adjuvante intéressante en complément des immunosuppresseurs systémiques. Elle peut également être utile dans les formes chroniques de kératites de Thygeson [21].

Les différents collyres à la ciclosporine (*tableau I*)

1. Les préparations magistrales

Préparées en salle blanche dans certaines pharmacies hospitalières, leur prescription doit être initiée par un ophtalmologiste hospitalier (le renouvellement peut, quant à lui, être effectué par tous les ophtalmologistes), hors AMM. Les concentrations disponibles varient de 0,05 à 2 %. Les excipients utilisés pour la solubilisation varient selon les établissements (le plus souvent Miglyol ou huile de ricin) et peuvent expliquer les différences de tolérance selon les patients. Les posologies ne font l'objet d'aucune recommandation officielle, mais varient habituellement de 1 à 4 instillations par jour.

2. Les formulations industrielles "historiques"

>>> Le Restasis (AbbVie), dosé à 0,05 % et prescrit à la posologie d'une goutte 2 fois par jour. Dilué dans l'huile de ricin, il a été approuvé par la Food and Drug

Nom commercial	Concentration	Formulation/ présentation	Laboratoire	Indications	Disponibilité/ Remboursement
Restasis	0,05 %	Solubilisation dans l'huile de ricin	AbbVie	Traitement de la kératoconjonctivite sèche sévère résistante aux substituts lacrymaux	• Pharmacie hospitalière • Demande de traitement à l'ANSM réalisée *via* le logiciel e-Saturne (AAC) • Remboursement Sécurité sociale
Ikervis	0,1 %	Émulsion cationique/ unidose	Santen	Traitement de la kératoconjonctivite sèche sévère résistante aux substituts lacrymaux	• Pharmacie de ville • Déremboursé depuis octobre 2022
Verkazia	0,1 %	Émulsion cationnique/ unidose	Santen	Traitement de seconde intention dans la KCV sévère de l'enfant (à partir de 4 ans) et l'adolescent, en échec des collyres antiallergiques et corticodépendante	• Pharmacie de ville • Remboursement Sécurité sociale
Ciclograft	2 %	Solubilisation Miglyol (huile d'origine végétale)/ unidose	KÔL	• **Autorisation d'accès précoce :** Prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet en association (simultanée ou non) avec les corticoïdes • **Autorisation d'accès compassionnel :** accordée au cas par cas dans d'autres indications (rosacée avec complications cornéennes, kératite virale récidivante, sécheresse sévère, kératoconjonctivite vernale et/ ou atopique sévère…)	• Pharmacie hospitalière • Demande de traitement à l'ANSM réalisée *via* le logiciel e-Saturne (AAC ou AAP selon l'indication) • Remboursement Sécurité sociale

Tableau I : Ciclosporines de fabrication industrielle actuellement disponibles. AAC : autorisation d'accès compassionnel ; AAP : autorisation d'accès précoce.

2e édition DIFFÉRÉ

BAUSCH+LOMB

Vision surface

Au cas par cas

Bausch et Lomb et le **Groupe Surface oculaire,**
en partenariat avec **Réalités Ophtalmologiques,**
vous invitent **à voir ou revoir** la **2e édition**
de la **webconférence du 20 juin 2023**

2e Webconférence Vision Surface

Avec les auteurs et les experts du groupe Surface Oculaire

Groupe Surface oculaire :
Pr Christophe Baudouin,
Pr Dominique Brémond-Gignac,
Pr Frédéric Chiambaretta,
Dr Serge Doan,
Pr Marc Labetoulle,
Pr Bruno Mortemousque,
Pr Pierre-Jean Pisella,
Dr Antoine Rousseau

Présentation des 5 cas cliniques retenus par le Groupe d'experts SO :
Dr Gautier Hoarau,
Dr Mohamed Azouz Mokhtari,
Dr Julie Blot, Dr Geoffroy Mortemousque,
Dr Anna Gemahling

Des débats riches d'enseignements

EN PARTENARIAT AVEC
réalités OPHTALMOLOGIQUES

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

Revues générales

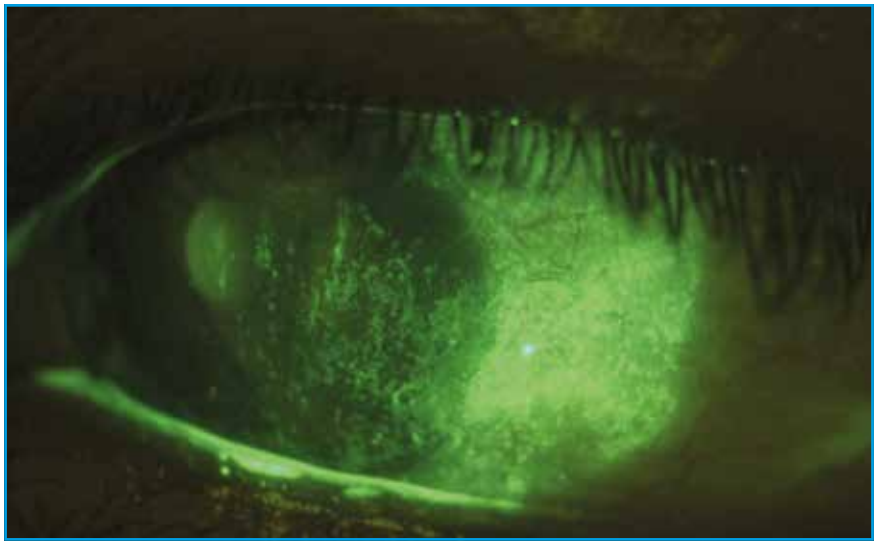


Fig. 1 : Kératoconjonctivite sèche sévère, Oxford IV dans le cadre d'un syndrome de Sjögren : indication de collyre à la ciclosporine.

Administration dès 2003 mais n'a pas reçu d'AMM en Europe. Il est disponible en France uniquement en pharmacie hospitalière sous le statut d'autorisation d'accès compassionnel (AAC). La demande de traitement doit être réalisée à l'ANSM *via* le logiciel e-Saturne.

>>> L'Ikervis (Santen) est une émulsion cationique de ciclosporine (ECC) dosée à 0,1 %, qui est la première ciclosporine ayant reçu une AMM dans l'Union européenne (en juin 2015), à la posologie d'une goutte par jour, pour le traitement des sécheresses oculaires de l'adulte avec kératoconjonctivite résistante au traitement habituel (***fig. 1***). L'ingéniosité de la formulation d'Ikervis réside dans le fait que l'émulsion cationique qui "véhicule" la ciclosporine (en l'occurrence le Cationorm) permettrait une meilleure biodisponibilité du médicament. Malgré le "sésame" européen, les résultats des esssais cliniques n'ont pas convaincu la Haute Autorité de santé française. Après avoir été disponible en pharmacie hospitalière dans le cadre d'une ATU de cohorte, puis d'une ATU nominative et enfin sur prescription simple, ce produit n'est plus remboursé depuis 2021. Il reste disponible sur commande en officine (environ 130 € par mois).

3. Les nouveautés

>>> Le Verkazia (Santen) n'est en réalité qu'un nouveau conditionnement de l'Ikervis, mais il a réussi là ou Ikervis avait échoué : il a reçu en 2020 en France une AMM et un remboursement comme traitement de seconde intention dans la KCV sévère de l'enfant et l'adolescent, en échec des collyres antiallergiques et corticodépendante (***fig. 2***), grâce notamment aux résultats de l'étude VEKTIS. Cet essai randomisé multicentrique en double insu de phase III a comparé le Verkazia à 0,1 % 2 ou 4 fois par jour à son véhicule, pendant 4 mois [22]. Les patients pouvaient recevoir à tout moment un traitement "de sauvetage" par collyre à la dexaméthasone, à la discrétion de l'investigateur.

Fig. 2 : Papilles géantes tarsales supérieures dans le cadre d'une kératoconjonctivite vernale cortico-résistante traitée par émulsion cationique de ciclosporine.

L'efficacité était jugée sur un score composite prenant en compte le marquage cornéen à la fluorescéine, le recours à des cures de dexaméthasone et la survenue d'ulcères cornéens. Au total, 169 patients ont été inclus. Le score composite était significativement plus amélioré par les ECC 0,1 % (aussi bien à 2 qu'à 4 fois par jour) que par le véhicule. L'amélioration des symptômes tels que la photophobie, le larmoiement et le prurit oculaire ainsi que le recours au traitement de sauvetage étaient significatifs dans le groupe traité par ECC 0,1 % 4 fois par jour (la significativité statistique n'était pas atteinte dans le groupe traité 2 fois par jour). La posologie retenue dans l'AMM est donc celle de 4 fois par jour.

>>> Le Ciclograft (Laboratoires KÔL) en unidose est un collyre à la ciclosporine à 2 % formulé dans du Miglyol, disponible en autorisation d'accès précoce (AAP) en prévention du rejet de greffe de cornée dans les situations à risque, ou en AAC dans les indications habituelles des préparations hospitalières de ciclosporine à 2 % (***fig. 3***) [23]. La demande de traitement doit être réalisée à l'ANSM *via* le logiciel e-Saturne. Une fois la demande acceptée, le traitement est délivré en pharmacie hospitalière et

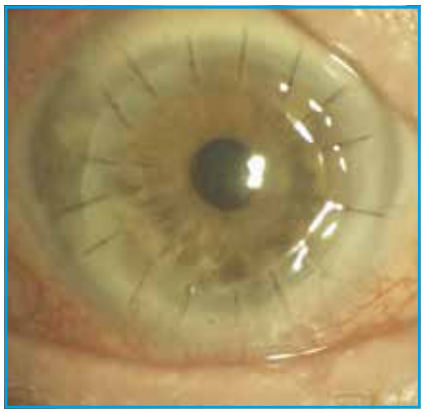


Fig. 3 : Kératoplastie transfixiante à risque de rejet (greffe à chaud sur ulcère neurotrophique post-herpétique surinfecté préperforatif) avec présence de néovaisseaux superficiels inférieurs.

pris en charge par la Sécurité sociale. Bien que le Ciclograft n'ait pas fait l'objet d'essai randomisé, il bénéficie des données publiées sur l'efficacité et la sécurité des préparations hospitalières de ciclosporine à 2 %. La disponibilité du traitement en pharmacie de ville, en cours de discussion, pourrait améliorer les difficultés d'accès à la ciclosporine 2 % pour certains patients.

BIBLIOGAPHIE

1. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK *et al.* Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology*, 2000;107:631-639.
2. BenEzra D, Pe'er J, Brodsky M, Cohen E. Cyclosporine eyedrops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 1986;101:278-282.
3. Colin J, Chastel C, Bonissent JF. [Herpetic stromal keratitis. Treatment with cyclosporin eyedrops]. *Presse Med*, 1986;15:1245.
4. Goichot-Bonnat L, De Beauregard C, Saragoussi JJ *et al.* [Use of cyclosporin A eyedrops in the prevention of corneal graft rejection in man. I. Preoperative development of 4 eyes with metaherpetic keratitis]. *J Fr Ophtalmol*, 1987;10:207-211.
5. Hunter PA, Rice NS, Jones BR. Prolonged corneal graft survival using topically applied cyclosporin A. *Trans Ophthalmol Soc U K* (1962), 1982;102 (Pt 1):19-20.
6. Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol*, 2009;54:321-338.
7. Levy O, Labbé A, Borderie V *et al.* [Topical cyclosporine in ophthalmology: Pharmacology and clinical indications]. *J Fr Ophtalmol*, 2016;39:292-307.
8. Norman KG, Canter JA, Shi M *et al.* Cyclosporine A suppresses keratinocyte cell death through MPTP inhibition in a model for skin cancer in organ transplant recipients. *Mitochondrion*, 2010;10:94-101.
9. Baudouin C, Brignole F, Pisella PJ *et al.* Flow cytometric analysis of the inflammatory marker HLA DR in dry eye syndrome: results from 12 months of randomized treatment with topical cyclosporin A. *Adv Exp Med Biol*, 2002;506:761-769.
10. Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL *et al.* Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. *Cornea*, 2008;27:64-69.
11. Buell C, Koo J. Long-term safety of mycophenolate mofetil and cyclosporine: a review. *J Drugs Dermatol*, 2008;7:741-748.
12. Rouimi F, Bouillot A, Baudouin C *et al.* [Topical cyclosporine A and risk of ocular surface neoplasia]. *J Fr Ophtalmol*, 2018;41:122-128.
13. Gao M, Zhao L, Liang R *et al.* Evaluation of the Efficacy and Safety of Topical 0.05% Cyclosporine Eye Drops (II) in the Treatment of Dry Eye Associated with Primary Sjögren's Syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022;1-7.
14. Espana EM, Shah S, Santhiago MR *et al.* Graft versus host disease: clinical evaluation, diagnosis and management. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:1257-1266.
15. Pflugfelder SC, Karpecki PM, Perez VL. Treatment of blepharitis: recent clinical trials. *Ocul Surf*, 2014;12:273-284.
16. Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm*, 2010;18:352-361.
17. Labetoulle M, Boutolleau D, Burrel S *et al.* Herpes simplex virus, varicella-zoster virus and cytomegalovirus keratitis: Facts for the clinician. *Ocul Surf*, 2021;S1542-0124(21)00073-2.
18. Renard G. [Adenoviral keratoconjunctivitis]. *J Fr Ophtalmol*, 2010;33:586-592.
19. Abudou M, Wu T, Evans JR *et al.* Immunosuppressants for the prophylaxis of corneal graft rejection after penetrating keratoplasty. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;2015:CD007603.
20. Sahin A, Bozkurt B, Irkec M. Topical cyclosporine a in the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis: a long-term follow-up. *Cornea*, 2008;27:193-195.
21. Reinhard T, Sundmacher R. Topical cyclosporin A in Thygeson's superficial punctate keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1999;237:109-112.
22. Leonardi A, Doan S, Amrane M *et al.* A Randomized, Controlled Trial of Cyclosporine A Cationic Emulsion in Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis: The VEKTIS Study. *Ophthalmology*, 2019;126:671-681.
23. ANSM; 2022 [cited 2023]; https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/ciclograft-20mg-ml-collyre-en-solution-en-recipient-unidose#.

Antoine Rousseau est consultant pour Thea, Horus Pharma, Johnson & Johnson, Allergan.
Marc Labetoulle est consultant pour Thea, Alcon, Allergan, Dompe, Santen.

Revues générales

Intelligence artificielle et DMLA

RÉSUMÉ : Le perfectionnement des outils d'imagerie en ophtalmologie, notamment en OCT, aboutit à la description d'une somme quasi exponentielle d'informations impossibles à interpréter en pratique clinique. Le développement de l'intelligence artificielle (IA) couplé aux biomarqueurs en OCT permettra le diagnostic et l'évaluation du risque de progression vers une forme tardive de DMLA. Pour la DMLA exsudative, cela permettra la quantification du fluide sous- et intrarétinien avec un suivi en temps réel de l'activité de la maladie.
De nombreux algorithmes sont en cours de développement, dont certains ont déjà des applications concrètes. Le but ultime est de pouvoir prédire la réponse au traitement et ainsi proposer un traitement personnalisé aux patients.

S. GATTOUSSI
Service d'Ophtalmologie, CHU de BORDEAUX.

Intelligence artificielle : définitions

L'intelligence artificielle (IA) a pour but de reproduire le fonctionnement d'un cerveau humain. Certains concepts demeurent toutefois abstraits, notamment la différence entre *machine learning* et *deep learning*, termes de plus en plus employés dans les publications scientifiques en ophtalmologie (***fig. 1***).

>>> *Machine learning :* il s'agit d'une technique de programmation informatique qui utilise des probabilités statistiques pour donner aux ordinateurs la capacité d'apprendre par eux-mêmes, sans programmation explicite. L'objectif est d'apprendre à apprendre aux ordinateurs.

>>> *Deep learning :* il s'agit d'un sous-type de *machine learning*. C'est une méthode d'apprentissage automatique qui s'inspire du fonctionnement du système nerveux des êtres humains. Les algorithmes sont composés de sous-unités reliées entre elles qui vont s'entractiver. Chaque neurone peut produire un effet sur ceux auxquels il est connecté. Ils sont organisés en couches et plus le nombre de couches est important, plus l'apprentissage est profond. Dans le cas des images,

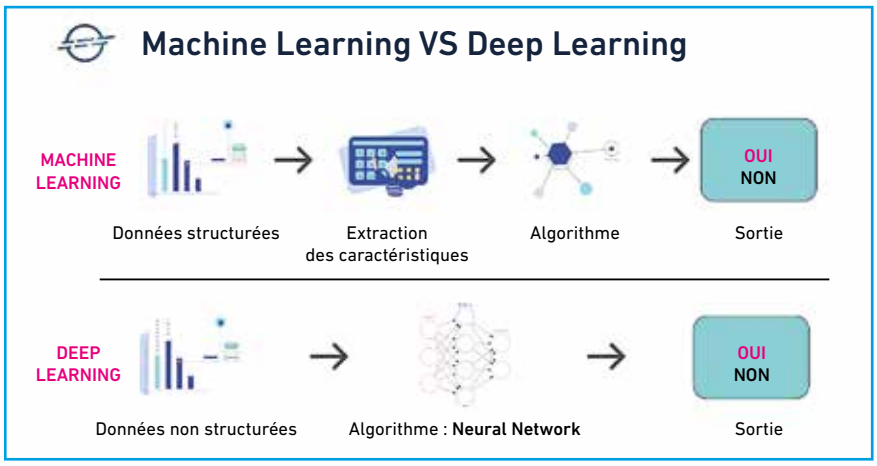


Fig. 1 : Différence entre *machine learning* et *deep learning*.

les données d'entrée sont les pixels. La méthode de *deep learning* nécessite un nombre très important de données : c'est ce qu'on appelle les *big data*.

La caractérisation de biomarqueurs de progression de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) atrophique est très importante dans le cadre des essais cliniques où le ralentissement de la progression ou de l'élargissement de l'atrophie sont des critères d'évaluation majeurs. Dans une étude, Niu *et al.* ont développé un modèle afin de prédire l'évolution de l'atrophie en se basant sur des biomarqueurs OCT [1].

Cependant, la DMLA exsudative est la forme pour laquelle les avancées d'IA sont les plus rapides et les plus utiles dans la pratique clinique, en particulier en couplant l'IA à l'OCT. Nous allons donc centrer la suite de cet article sur l'IA couplée à l'OCT dans la DMLA exsudative.

Place de l'intelligence artificielle dans la DMLA exsudative

L'intelligence artificielle trouve sa place à plusieurs niveaux de la prise en charge de la DMLA exsudative :
– le diagnostic et l'évaluation du risque de progression ;
– la détection et la quantification du fluide ;
– la prédiction de la réponse aux traitements.

1. Diagnostic et risque de progression

Le développement quasi exponentiel de biomarqueurs OCT dans le cadre de la DMLA rend l'évaluation humaine en pratique clinique impossible. L'IA permet non seulement le diagnostic précoce de ces biomarqueurs mais aussi la prédiction du risque d'évolution vers une forme tardive de DMLA. Par exemple, dans une étude basée sur la détection de foci hyper- ou hyporéflectifs au sein des drusen et de pseudo-drusen réticulés, l'algorithme a détecté ces biomarqueurs avec une précision de 87 % [2].

Dans une revue de la littérature publiée en 2022, Damian *et al.* rapportent plus d'une dizaine de biomarqueurs du risque d'évolution d'une forme intermédiaire à une forme tardive de DMLA. Ces biomarqueurs étaient notamment la qualité et la quantité des drusen, les pseudo-drusen réticulés, les foci hyperréflectifs (HRF), la présence de colonnes hyperréflectives sous l'épithélium pigmentaire (EP) et l'atteinte de la ligne ellipsoïde (***fig. 2***) [3].

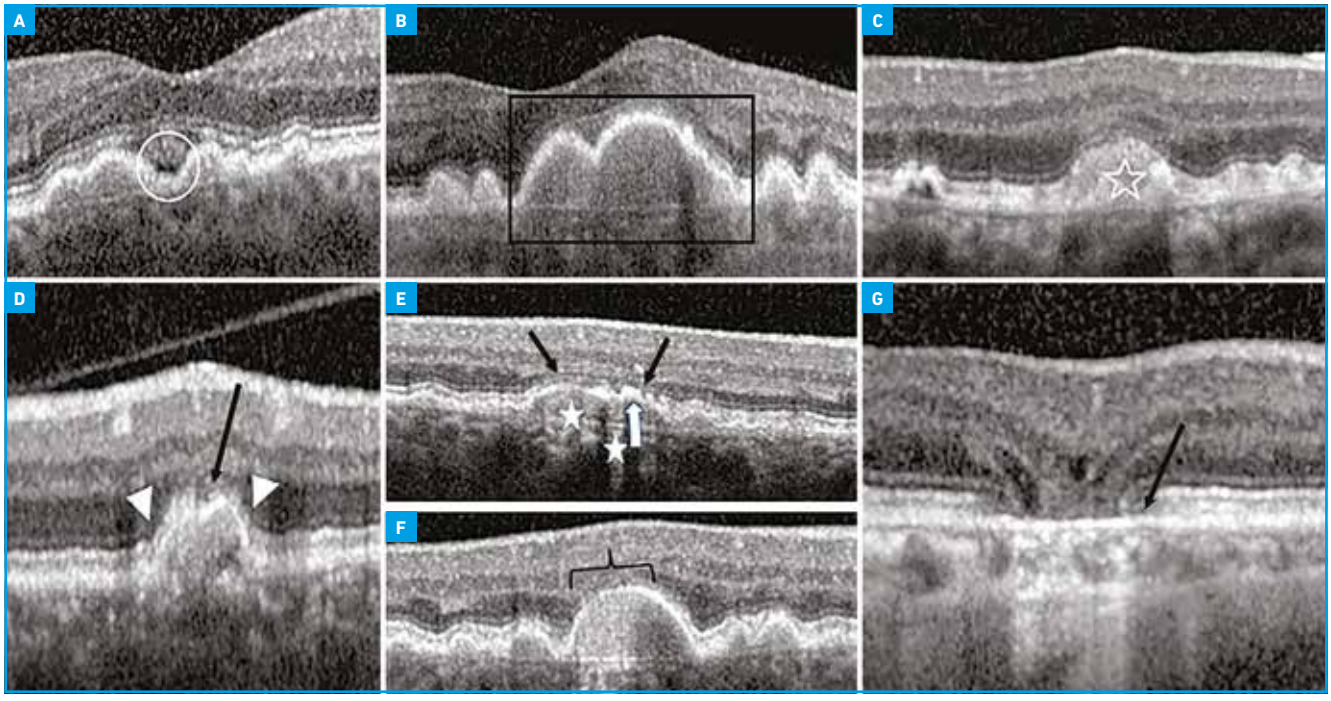
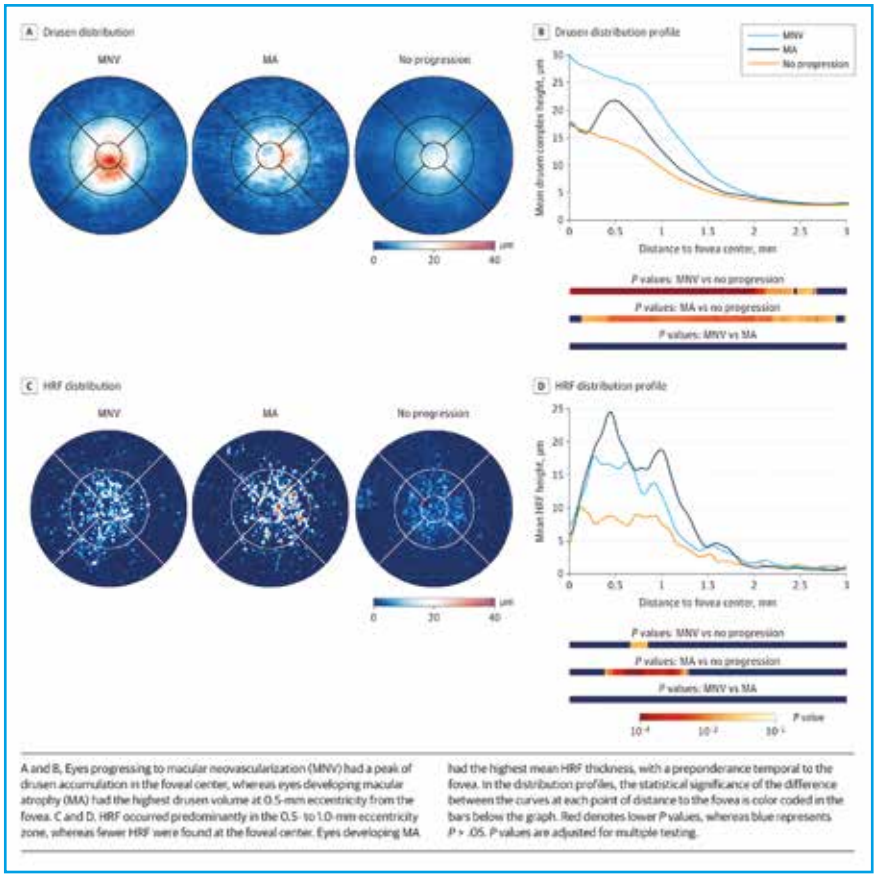


Fig. 2 : Biomarqueurs OCT pour la progression d'une forme intermédiaire de DMLA. **A :** le **cercle blanc** indique un espace hyporéfléchissant dans la concavité entre 2 drusen mous, sans dépasser leur apex. **B :** le **rectangle noir vide** indique le DEP. **C :** l'**étoile blanche** indique une lésion bien définie en forme de dôme au niveau de la membrane de Bruch et au-dessus de l'EPR. **D :** iORA : amincissement de l'ONL indiqué par la **flèche noire**, perte de l'ELM indiquée par la tête de **flèche blanche** mais bande d'EPR relativement intacte sans hypertransmission de la lumière dans la choroïde. **E :** cORA : amincissement sévère de l'ONL indiqué par la **flèche noire**, bande d'EPR intacte indiquée par la **flèche blanche** avec hypertransmission intermittente de la lumière indiquée par les **étoiles blanches**. **F :** iRORA : dégénérescence des photorécepteurs, bande irrégulière ou interrompue de l'EPR indiquée par **les crochets** et hypertransmission discontinue de la lumière. **G :** cRORA : dégénérescence des photorécepteurs et zone de rupture complète de la bande d'EPR indiquée par la **flèche noire** d'au moins 250 µm de diamètre avec hypertransmission de la lumière. DEP : décollement de l'épithélium pigmentaire ; EPR : épithélium pigmentaire rétinien ; iORA : atrophie incomplète de la rétine ; ONL couche nucléaire externe ; ELM : membrane limitante externe ; cORA : atrophie complète de la rétine ; iRORA : atrophie incomplète de l'épithélium pigmentaire et de la rétine externe ; cRORA : atrophie complète de l'épithélium pigmentaire et de la rétine externe.

Revues générales

La localisation de ces biomarqueurs est aussi un critère important dans l'évaluation du risque de progression. Ainsi, dans une analyse post-hoc de l'étude Harbor, il a été retrouvé une répartition différente en fonction de l'évolution vers l'une ou l'autre des formes tardives [4]. Dans les yeux qui vont évoluer vers une forme néovasculaire, on retrouvait une localisation des drusen et des HRF au centre de la fovéa. Chez les patients qui vont évoluer vers une forme atrophique ces biomarqueurs étaient retrouvés en dehors des 0,5 mm centraux (***fig. 3***) [5].



A and B, Eyes progressing to macular neovascularization (MNV) had a peak of drusen accumulation in the foveal center, whereas eyes developing macular atrophy (MA) had the highest drusen volume at 0.5-mm eccentricity from the fovea. C and D, HRF occurred predominantly in the 0.5- to 1.0-mm eccentricity zone, whereas fewer HRF were found at the foveal center. Eyes developing MA had the highest mean HRF thickness, with a preponderance temporal to the fovea. In the distribution profiles, the statistical significance of the difference between the curves at each point of distance to the fovea is color coded in the bars below the graph. Red denotes lower *P* values, whereas blue represents $P > .05$. *P* values are adjusted for multiple testing.

Fig. 3 : Distribution des drusen et des foci hyperréflectifs.

2. Détection et quantification du fluide

La détection du fluide (SRF : *subretinal fluid*, IRF : *intraretinal fluid*) se fait pour le moment de manière qualitative dans la pratique clinique. Cela implique une grande part de subjectivité et de discordance entre les évaluateurs. Dans la CATT *study*, près de 25 % des décisions de retraitement des médecins étaient en discordance avec celles des centres de lecture. Ces discordances étaient plus importantes en cas de faibles quantités de fluide qui pouvaient être omises par l'ophtalmologiste [6].

De nombreux algorithmes d'IA ont été développés afin de détecter et de quantifier le volume de fluide maculaire :

>>> L'algorithme de Vienne, développé par l'équipe d'Ursula Schmidt-Erfurth, est l'un des plus connus, à l'origine de nombreuses publications. C'est cet algorithme qui a été utilisé dans la FLUID *study*. Cette étude comparait les résultats en termes d'acuité visuelle (AV) entre les patients traités de façon mensuelle jusqu'à disparition totale de l'IRF et du SRF et ceux traités par *treat and extend* (T & E) chez lesquels un faible volume de SRF était toléré. Aucune différence d'AV n'a été retrouvée à 24 mois. Ce résultat suggère qu'un faible volume de SRF pouvait être toléré dans les schémas de traitement par *treat and extend* (moins de 200 microns) [7]. Cependant, d'autres études utilisant l'IA ont mis en évidence un impact négatif des fluctuations du SRF sur l'intégrité des photorécepteurs et sur l'acuité visuelle [8, 9].

>>> Un autre algorithme développé est le Notal OCT Analyzer (NOA). C'est cet algorithme qui est utilisé dans l'OCT à domicile (Notal Vision Home OCT : NVHO) (***fig. 4***). Une étude a été menée sur 15 patients pendant 3 mois. Il a été retrouvé une très bonne adhérence des patients à la réalisation de l'OCT avec 5,7 OCT réalisés par semaine et 93 % des images qui étaient interprétables. De plus, il y avait une concordance de 83 % entre l'algorithme et les experts. Cet outil permet un diagnostic très précoce des récidives et donc un traitement plus rapide et personnalisé [10].

Fig. 4 : OCT à domicile Notal.

3. Prédiction de la réponse au traitement

Le *treat and extend* est la méthode de traitement la plus courante. Cependant, en diminuant le nombre de visites elle peut conduire à sous- ou sur-traiter les patients. La prédiction de l'intervalle à

POINTS **FORTS**

- Le développement d'algorithmes d'IA nécessite un volume important de données (*big data*).
- De nombreux algorithmes sont en cours de développement pour le diagnostic et l'évaluation du risque de progression de la DMLA.
- Certains algorithmes trouvent déjà une application clinique, notamment dans l'interprétation des images OCT réalisées à l'aide de l'OCT à domicile.
- La prochaine étape sera la mise au point d'algorithmes permettant la prédiction de la réponse aux traitements.

l'aide de l'IA permettrait de diminuer le fardeau thérapeutique en éliminant les visites inutiles, mais aussi de diminuer les risques secondaires aux injections intravitréennes (IVT) tels que les endophtalmies ou le décollement de rétine.

Le prochain challenge de l'IA est donc de prédire la réponse au traitement afin de proposer un traitement personnalisé aux patients. Plusieurs groupes sont en train de développer des algorithmes dans cet objectif. Dans une étude parue récemment et basée sur une étude post-hoc de la TREND *study*, Bogunović *et al.* ont développé un algorithme permettant de prédire la réponse au traitement en se basant sur les biomarqueurs OCT après seulement une injection (fluide sous-rétinien, fluide intrarétinien, foci hyperréflectifs, décollement de l'épithélium pigmentaire [DEP] et épaisseur de la ligne de photorécepteurs) [11]. Cette évaluation automatisée pourrait de plus modifier nos pratiques cliniques et remettre en cause, par exemple, le concept de dose de charge d'anti-VEGF.

Perspectives : IA et OCT-angiographie

En parallèle de l'OCT, des algorithmes d'IA sont en cours de développement, notamment pour la détection des membranes néovasculaires à l'OCT-angiographie (OCTA). L'équipe de Wang *et al.* a ainsi mis au point un algorithme capable de diagnostiquer et de segmenter les néovaisseaux choroïdiens. Bien que la majorité des travaux portant sur la détection et la quantification des fluides soit basée sur des images OCT, des algorithmes de *deep learning* associant une analyse des coupes OCT à celle en OCTA ont été développés et pourraient améliorer la segmentation des fluides [12].

Conclusion

De nouvelles études prospectives sont nécessaires afin d'évaluer les performances des algorithmes d'IA en vraie vie. Les innovations constantes en termes de thérapeutique dans la DMLA nécessitent des outils puissants afin d'optimiser la prise en charge des patients. L'IA sera sans doute le plus puissant de ces outils.

BIBLIOGRAPHIE

1. Niu S, de Sisternes L, Chen Q *et al.* Fully Automated Prediction of Geographic Atrophy Growth Using Quantitative Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Biomarkers. *Ophthalmology*, 2016;123:1737-1750.
2. Saha S, Nassisi M, Wang M *et al.* Automated detection and classification of early AMD biomarkers using deep learning. *Sci Rep*, 2019;9:10990.
3. Damian I, Nicoară SD. SD-OCT Biomarkers and the Current Status of Artificial Intelligence in Predicting Progression from Intermediate to Advanced AMD. *Life Basel Switz*, 2022;12:454.
4. Busbee BG, Ho AC, Brown DM *et al.* Twelve-month efficacy and safety of 0.5mg or 2.0mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2013;120:1046-1056.
5. Waldstein SM, Vogl WD, Bogunović H *et al.* Characterization of Drusen and Hyperreflective Foci as Biomarkers for Disease Progression in Age-Related Macular Degeneration Using Artificial Intelligence in Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmol*, 2020;138:740-747.
6. Toth CA, Decroos FC, Ying GS *et al.* Identification of fluid on optical coherence tomography by treating ophthalmologists versus a reading center in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Retina Phila Pa*, 2015;35:1303-1314.
7. Reiter GS, Grechenig C, Vogl WD *et al.* Analysis of fluid volume and its impact on visual acuity in the fluid study as quantified with deep learning. *Retina Phila Pa*, 2021;41:1318-1328.
8. Riedl S, Cooney L, Grechenig C *et al.* Topographic analysis of photoreceptor loss correlated with disease morphology in neovascular age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa*, 2020;40:2148-2157.
9. Grechenig C, Reiter GS, Riedl S *et al.* Impact of residual subretinal fluid volumes on treatment outcomes in a subretinal fluid-tolerant treat-and-extend regimen. *Retina Phila Pa*, 2021;41:2221-2228.
10. Liu Y, Holekamp NM, Heier JS. Prospective, Longitudinal Study: Daily Self-Imaging with Home OCT for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*, 2022;6:575-585.
11. Bogunović H, Mares V, Reiter GS *et al.* Predicting treat-and-extend outcomes and treatment intervals in neovascular age-related macular degeneration from retinal optical coherence tomography using artificial intelligence. *Front Med*, 2022;9:958469.
12. Guo Y, Hormel TT, Xiong H *et al.* Automated Segmentation of Retinal Fluid Volumes From Structural and Angiographic Optical Coherence Tomography Using Deep learning. *Transl Vis Sci Technol*, 2020;9:54.

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

Revues générales

Vers une nouvelle classification de la rétinopathie diabétique

RÉSUMÉ : Les actuelles classifications de la rétinopathie diabétique n'intègrent pas les améliorations récentes de l'imagerie rétinienne (imagerie ultra-grand champ, OCT-angiographie) et des méthodes d'évaluation de la fonction rétinienne. Elles se limitent à intégrer les signes cliniques indirects de l'atteinte microvasculaire et n'englobent pas l'atteinte neurodégénérative rétinienne du diabète.
Face à l'augmentation de la prévalence du diabète dans nos sociétés modernes, il y a un vrai besoin médical d'une nouvelle classification de la rétinopathie diabétique. Cette nouvelle classification se doit d'intégrer les nouvelles technologies et de prendre en compte l'atteinte microvasculaire, œdémateuse et neuronale secondaire au diabète.

V. SARDA
Centre ophtalmologique Saint-Paul, PARIS ;
Centre d'Imagerie et de Laser CIL, PARIS ;
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

La rétinopathie diabétique (RD) apparaît en moyenne après 15 ans d'évolution du diabète. Elle est plus fréquente quand le diabète est déséquilibré, ancien, associé à des facteurs de risque cardiovasculaire non contrôlés. Aujourd'hui, la rétinopathie est une cause majeure de cécité, c'est même la première cause de cécité avant 50 ans dans les pays industrialisés. Le taux de prévalence du diabète ne cesse d'augmenter en France. Les principales causes sont le surpoids, la mauvaise alimentation et la sédentarité. Par rapport à la population générale, le risque de cécité est multiplié par 50 à 100 en cas de diabète. Environ 1,5 % de la population diabétique est aveugle et 7 à 10 % est malvoyante.

La rétinopathie diabétique se développe insidieusement, le patient peut n'avoir aucun symptôme pendant longtemps. Le dépistage systématique et régulier est indispensable. Une baisse de la vision apparaît en cas de complication de la rétinopathie diabétique ou d'œdème maculaire associé.

La sévérité de l'ischémie rétinienne dans la rétinopathie diabétique est évaluée par des signes cliniques visibles sur les photographies du fond d'œil, témoins indirects de l'ischémie rétinienne, semi-quantitatifs :
– hémorragies rétiniennes et microanévrysmes ;
– anomalies veineuses moniliformes ;
– anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) ;
– néovaisseaux prérétiniens.

L'angiographie rétinienne peut être réalisée pour confirmer la sévérité de l'ischémie.

Les classifications et leurs limites

La classification de la rétinopathie diabétique actuelle est basée sur la rétinophotographie couleur 45° de chaque œil. La classification de référence est celle de l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS, 1991) (***fig. 1***) [1].

Les classifications simplifiées de l'Alfediam (Association de la langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques, 1996) [2] et de la Société américaine d'ophtalmologie (AAO,

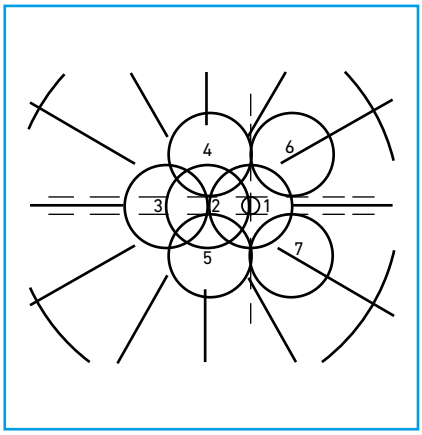


Fig. 1 : 7 champs standard de la classification ETDRS en rétinophotographie d'un œil droit.

2003) [3] sont les deux classifications utilisées en pratique clinique (***tableaux I et II***).

La classification ETDRS et les classifications simplifiées ont une valeur prédictive faible. Ces classifications sont dépassées face à l'avancée de l'imagerie rétinienne. Pour lutter contre la rétinopathie diabétique, la classification basée sur les anciennes techniques d'imagerie est insuffisante pour prédire finement l'évolution de la maladie.

Nous sommes face à un besoin médical. La classification de la rétinopathie diabétique actuelle basée sur la photographie du fond d'œil est obsolète et ne permet pas une prédiction de l'évolution assez précise.

RDNP minime (équivalent ETDRS : stades 20, 35)	• Petit nombre de microanévrysmes, d'hémorragies punctiformes • En angiographie : micro-occlusions capillaires et diffusions intrarétinennes localisées
RDNP modérée (équivalent ETDRS : stades 43, 47)	• Microanévrysmes et/ou hémorragies en "flammèches" ou ponctuées nombreux, **et/ou** nodules cotonneux, **et/ou** AMIRs peu nombreuses, **et/ou** anomalies veineuses (dans moins de 2 quadrants de la périphérie rétinienne) **et/ou** hémorragies rétiniennes en "taches" dans moins de 4 quadrants de la périphérie rétinienne • En angiographie : territoires d'ischémie rétinienne localisés
RDNP sévère (ou préproliférante) Elle correspond à un stade à haut risque d'évolution vers la néovascularisation. Sa définition est stricte et correspond à un des trois critères ci-contre. **(équivalent ETDRS : stades 53-57)**	• Hémorragies sévères dans 4 quadrants de la périphérie rétinienne, **et/ou** anomalies veineuses moniliformes dans 2 quadrants, **et/ou** AMIRs nombreuses dans 1 quadrant • En angiographie : vastes territoires d'ischémie rétinienne périphérique
RD proliférante débutante (équivalent ETDRS : stade 61)	Néovaisseaux prérétiniens de petite taille (< 1/2 surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants de la périphérie rétinienne
RD proliférante modérée (équivalent ETDRS : stade 65)	Néovaisseaux prérétiniens de grande taille (> 1/2 surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants de la périphérie rétinienne, **et/ou** néovaisseaux prépapillaires de petite taille (< 1/4-1/3 surface papillaire)
RD proliférante sévère (équivalent ETDRS : stade 71)	Néovaisseaux prépapillaires de grande taille (> 1/4-1/3 surface papillaire)
RD proliférante compliquée (équivalent ETDRS : stades 75-85)	Hémorragies intravitréenne, prérétinienne, **et/ou** décollement de rétine par traction **et/ou** rhegmatogène, **et/ou** rubéose irienne, glaucome néovasculaire

Tableau I : Classification de la rétinopathie diabétique de l'Alfediam.

Niveau de sévérité de la maladie	Éléments observables en ophtalmoscopie dilatée
Pas de RD apparente	Pas d'anomalies
RDNP minime	Microanévrysmes seuls
RDNP modérée	Nombre de microanévrysmes plus élevé mais moins que la RDNP sévère
RDNP sévère	Un ou plus des items suivants : – plus de 20 hémorragies intrarétiniennes dans chacun des 4 quadrants ; – veines moniliformes (dilatations veineuses étagées) dans 2 quadrants ou plus ; – AMIRs nombreuses dans 1 quadrant ou plus et pas de signe de RD proliférante
RD proliférante	Un ou plus parmi les items suivants : – néovascularisation ; – hémorragie intravitréenne ou prérétinienne

Tableau II : Classification de la rétinopathie diabétique de l'AAO.

Revues générales

Les limites de la classification actuelles sont :
– un score basé sur des signes indirects de la maladie ;
– une évaluation semi-quantitative ;
– pas de prédiction de la survenue de l'œdème maculaire ;
– un manque de précision pour les stades avancés ;
– validé sur des yeux naïfs de traitement.

Le but d'une nouvelle classification est d'avoir un score reproductible pour évaluer le risque d'évaluation vers la rétinopathie diabétique proliférante basé sur les photographies couleur non invasives du fond d'œil (FO).

Imagerie rétinienne

L'imagerie rétinienne a évolué dans le temps et s'est perfectionnée en analysant de plus en plus finement les atteintes rétiniennes. Le premier rétinophotographe remonte à 1926. Puis le développement de l'angiographie à la fluorescéine a permis d'évaluer la vascularisation rétinienne, notamment l'ischémie rétinienne induite par le diabète. Plus récemment, l'imagerie grand champ a permis d'explorer plus largement la rétine (jusqu'à 80 % de la rétine) et de dépister des atteintes plus périphériques (***fig. 2***).

L'imagerie ultra-grand champ a peu de données longitudinales. Elle peut être utilisée pour évaluer la sévérité dans les 4 champs ETDRS standard et plus en périphérie.

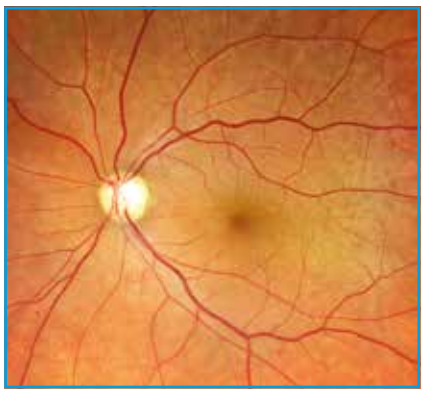


Fig. 2 : Rétinophotographie couleur ultra-grand champ *versus* 7 champs ETDRS.

Des études montrent qu'en cas de lésions périphériques prédominantes, le risque de progression de la rétinopathie diabétique serait 4,7 fois supérieur [4]. Mais les limites de cette imagerie sont l'absence suffisante d'études longitudinales prospectives pour clarifier la signification pronostique des lésions périphériques et l'approche semi-quantitative.

Le protocole AA est une étude prospective, observationnelle et longitudinale sur 4 ans de la Diabetic Retinopathy Clinical Research (DRCR) [5]. Il montre des lésions périphériques prédominantes chez 41 % des patients et une augmentation de la sévérité de la RD ≥ 2 stades chez 11 % des patients. L'évaluation de la grande périphérie est importante pour classifier la RD.

L'angiographie à la fluorescéine ultra-grand champ permet un diagnostic plus précis des zones ischémiques et de néovascularisation prérétinienne avec une notion de 15 % de néovaisseaux hors zone ETDRS (***fig. 3***) [6].

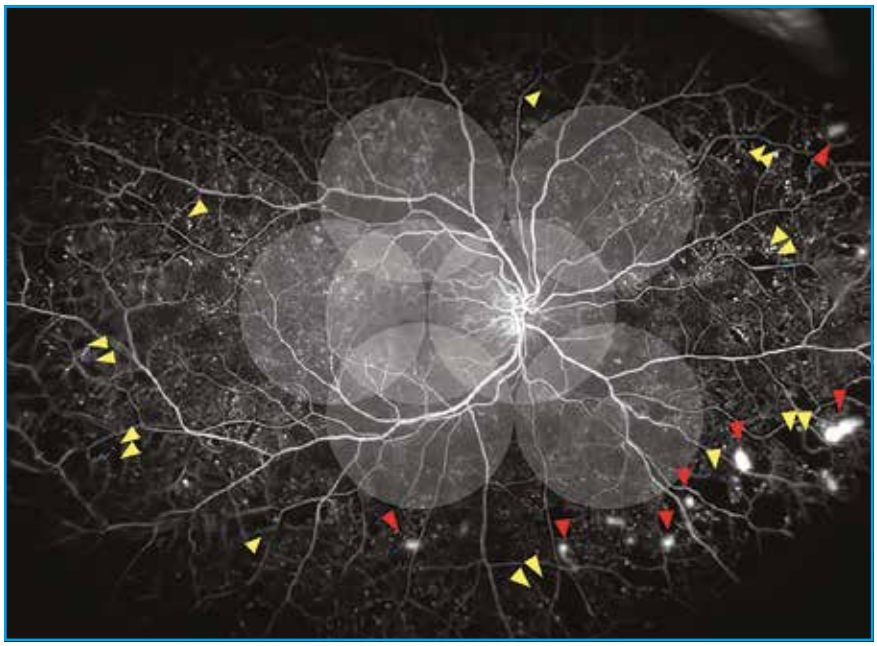


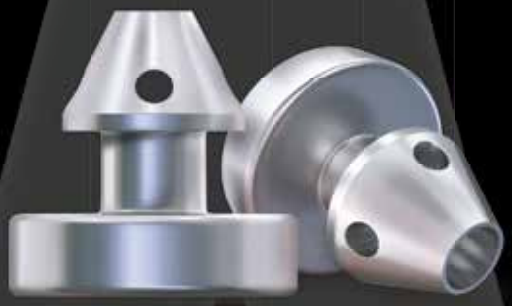
Fig. 3 : Angiographie ultra-grand champ (d'après [6]).

Enfin, l'arrivée de l'OCT-angiographie (OCT-A) au pôle postérieur puis de l'OCT-angiographie grand champ pour la périphérie a permis d'évaluer l'ischémie rétinienne sans injection de produit de contraste. Les études montrent que l'OCT-A dans la fenêtre 3×3 mm centraux montrerait une diminution proportionnelle de la densité vasculaire proportionnelle à la sévérité de la rétinopathie diabétique estimée sur les rétinophotographies (***fig. 4***) [7].

Mais cette concordance ne serait pas toujours applicable. La densité capillaire maculaire en OCT-A n'est pas corrélée à la sévérité de la rétinopathie diabétique dans les yeux avec lésions périphériques prédominantes [8]. Les limites de cette technique d'imagerie sont le faible nombre d'études longitudinales évaluant les relations entre les paramètres OCT-A et l'évolution de la RD, des images non gradables et un manque de comparabilité entre les appareils. Une étude prospective de 205 yeux avec rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) sur 2 ans montre que la taille de la zone avasculaire centrale (ZAC) et la densité du plexus capillaire profond

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

iStent inject® W



PERFORMANT
PRÉVISIBLE
PROUVÉ[9]

INTERVENIR PLUS TÔT AVEC ISTENT *INJECT*® W POUR RETARDER LA PROGRESSION DU GLAUCOME[1-8]

81% DES PATIENTS À MOINS DE 15 MMHG **APRÈS 5 ANS DE SUIVI**[2]

97% DES 778 PATIENTS INCLUS DANS UNE **MÉTAANALYSE** SUR L'ISTENT INJECT EN CHIRURGIE ISOLÉE **N'ONT PAS NÉCESSITÉ** DE CHIRURGIE SECONDAIRE PENDANT LE SUIVI[6]

40+ PUBLICATIONS DÉMONTRENT QUE LES TECHNOLOGIES ISTENT **PROTÈGENT CONTRE LA PERTE DE CHAMP VISUEL**†

† Data on file.

1. Berdahl, J., Voskanyan, L., Myers, J. S., Katz, L. J., & Samuelson, T. W. (2020). iStent *inject* trabecular micro-bypass stents with topical prostaglandin as standalone treatment for open-angle glaucoma: 4-year outcomes. Clinical & Experimental Ophthalmology, 48(6), 767-774. **2.** Hengerer, Fritz H., Gerd U. Auffarth, and Ina Conrad-Hengerer. "iStent *inject* Trabecular Micro-Bypass with or Without Cataract Surgery Yields Sustained 5-Year Glaucoma Control." Advances in Therapy (2022): 1-15. **3.** Ferguson, Tanner J., et al. "iStent trabecular micro-bypass stent implantation with phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma: 6-year outcomes." Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ) 14 (2020): 1859. **4.** Ziaei, Hadi, and Leon Au. "Manchester iStent study: long-term 7-year outcomes." Eye 35.8 (2021): 2277-2282. **5.** Salimi, Ali, Harrison Watt, and Paul Harasymowycz. "Long-term outcomes of two first-generation trabecular micro-bypass stents (iStent) with phacoemulsification in primary open-angle glaucoma: eight-year results." Eye and Vision 8.1 (2021): 1-12. "Consistent cohort. **6.** Healey, Paul R., et al. "Standalone iStent trabecular micro-bypass glaucoma surgery: A systematic review and meta-analysis." Journal of Glaucoma 30.7 (2021): 606-620. **7.** Samuelson TW, on behalf of the iStent *inject* Pivotal Trial Study Team. Three-Year Effectiveness and Safety of 2nd-Generation Trabecular Micro-Bypass (iStent *inject*). Paper at the Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology (AAO). Virtual Meeting: November 13-15 2020. **8.** Samuelson, Thomas W., et al. "Prospective, randomized, controlled pivotal trial of an ab interno implanted trabecular micro-bypass in primary open-angle glaucoma and cataract: two-year results." Ophthalmology 126.6 (2019): 811-821. **9.** 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 épiscléral 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. ©2023
PM-FR-0087

TMB® TRABECULAR MICRO-BYPASS

GLAUKOS TRANSFORMING VISION

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La classification de la rétinopathie diabétique est dépassée. Elle a besoin d'être actualisée.
- L'imagerie rétinienne s'est développée ces dernières années, notamment avec l'imagerie ultra-grand champ et l'OCT angiographie. Ces nouvelles imageries doivent intégrer la nouvelle classification.
- Il existe un besoin médical d'une nouvelle classification de la rétinopathie diabétique pour établir un score reproductible pour évaluer le risque d'évolution vers la rétinopathie diabétique proliférante.
- L'étude EviRed collecte une grande masse d'informations, intègre les nouvelles imageries et l'intelligence artificielle afin d'améliorer le diagnostic et la prédiction des complications rétiniennes du diabète.

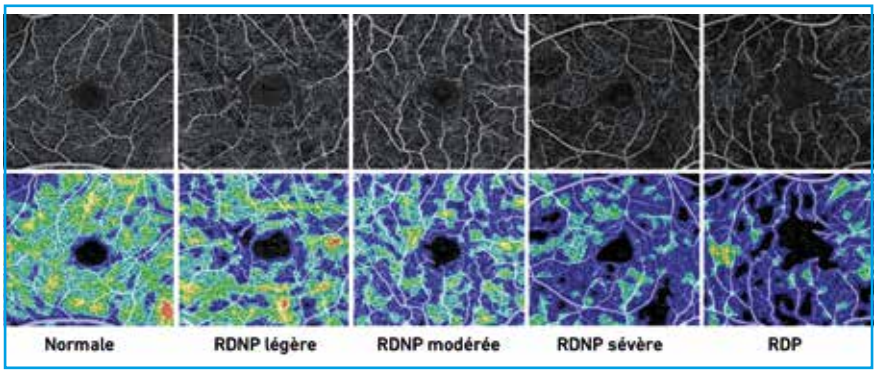


Fig. 4 : La densité vasculaire centrale en OCT-A (d'après [7]).

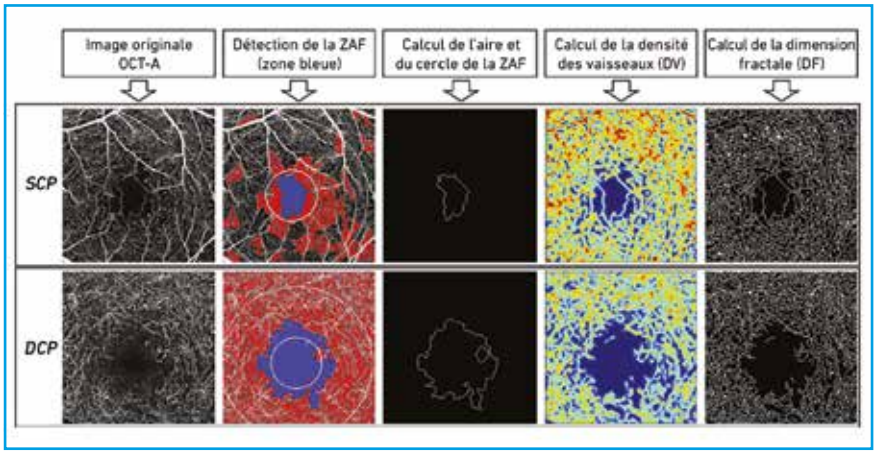


Fig. 5 : Densité capillaire des plexus profond et superficiel (d'après [9]). ZAF : zone avasculaire fovéale.

étaient prédictives de la progression de la RD avec un plexus profond plus vulnérable à l'hypoxie. La densité du plexus superficiel est prédictive de l'apparition d'un œdème maculaire diabétique (OMD) (***fig. 5***) [9].

La RD avec ischémie rétinienne postérieure prédominante est la forme la plus fréquente, nécessitant une surveillance habituelle.

La RD avec ischémie rétinienne périphérique prédominante présente un risque évolutif moins bien connu.

La RD associant ischémie rétinienne postérieure et périphérique présente un risque évolutif plus élevé et nécessite une surveillance rapprochée.

Nouvelles thérapeutiques

Les nouvelles thérapeutiques (les anti-VEGF) modifient notre analyse de l'ischémie rétinienne (***fig. 6***) [10]. Les zones ischémiques en angiographie à la fluorescence semblent diminuer sous anti-VEGF (à 3 mois après IVT), mais en OCT-A les zones ischémiques sont stables sous anti-VEGF.

L'atteinte rétinienne n'est pas uniquement vasculaire. Une neurodégénérescence précoce coexiste. Cette atteinte s'évalue fonctionnellement (*via* la sensibilité aux contrastes et l'altération du champ visuel) et structurellement (fibres nerveuses rétiniennes [RNFL], complexe cellulaire ganglionnaire [GCC]) [11]. Les classifications actuelles reconnaissent uniquement l'atteinte microvasculaire et l'œdème maculaire mais pas l'atteinte neurodégénérative (neuropathie diabétique rétinienne).

Améliorer le diagnostic et la prise en charge

EviRed est une étude en cours dont le but est de recruter une cohorte de

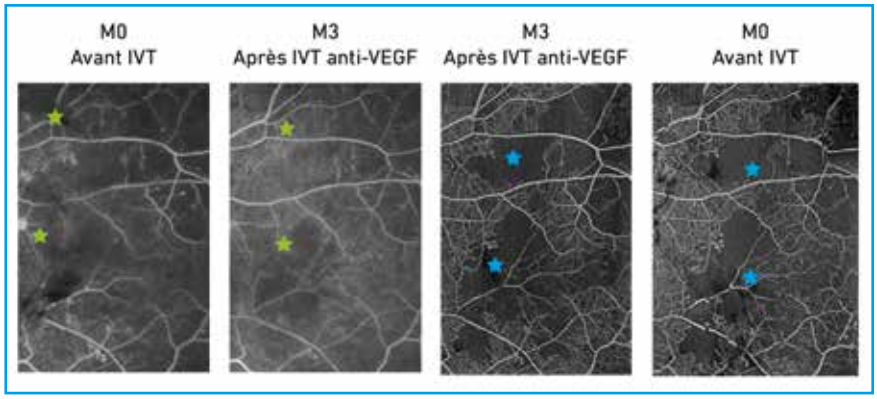


Fig. 6 : Ischémie rétinienne en angio et en OCT-A, équipe de l'hôpital Lariboisière (Paris).

5 000 patients dans 10 sites français de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP) avec le Pr Tadayoni et de suivre les patients sur au moins 2 ans pour collecter les données nécessaires à la validation d'algorithmes. EviRed utilise l'intelligence artificielle, l'OCT structurel et angiographie et la photographie ultra-grand champ. Son objectif est d'améliorer le processus actuel de diagnostic et de prise de décision grâce à un système automatique plus rapide et plus précis.

Une nouvelle classification pourrait permettre de mieux déterminer le risque individuel d'aggravation de la RD, de mieux prédire et mesurer la réponse aux traitements et de mieux évaluer les nouvelles thérapies. Elle devra prendre en compte les atteintes neuronales et œdémateuses associées à l'atteinte vasculaire. Les nouvelles imageries doivent s'intégrer à cette nouvelle classification. Une nouvelle classification permettra d'améliorer le diagnostic et la prédiction de la rétinopathie diabétique. Elle aura pour objectif de conduire à des progrès décisifs dans la prise en charge de la rétinopathie diabétique, cause prioritaire de cécité dans les pays développés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*, 1991;98:786-806.
2. Massin P, Angioi-Duprez K, Bacin F *et al.* Detection, monitoring and treatment of diabetic retinopathy. Recommendations od ALFEDIAM. Committee of above-mentioned experts and validated by the board of directors and scientific board of ALFEDIAM. *Diabetes Metab*, 1996;22:203-209.
3. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE *et al.* Representing the Global Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 2003;110:1677-1682.
4. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NM *et al.* Peripheral Lesions Identified on Ultrawide Field Imaging Predict Increased Risk of Diabetic Retinopathy Progression over 4 Years. *Ophthalmology*, 2015;122:949-956.
5. Aiello LP, Odia I, Glassman AR *et al.* Comparison of early treatment diabetic retinopathy study standards 7 fiels imaging with ultra wide field imaging for determining severity of diabetic retinopathy *JAMA Ophthalmol*, 2019;137:65-73.
6. Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G *et al.* Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. *Retina*, 2012;32:785-791.
7. Agemy SA, Scripsema NK, Shah CM *et al.* Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normal and diabetic retinopathy patients. *Retina*, 2015;35:2353-2363.
8. Ashraf M, Sampani K, Rageh A *et al.* Interaction between the distribution of diabetic resin apathy lesions and the association of optical coherence tomography angiography scans with diabetic retinopathy severity. *JAMA Ophthalmol*, 2020;138:1291-1297.
9. Sun Z, Tang F, Wong R *et al.* OCT Angiography Metrics Predict Progression of Diabetic Retinopathy and Development of Diabetic Macular Edema: A Prospective Study. *Ophthalmology*, 2019;126:1675-1684.
10. Bonnin S, Dupas B, Lavia C *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor therapy can improve diabetic retinopathy score without change in retinal perfusion. *Retina*, 2019;39:426-434.
11. Abramoff MD, Fort PE, Han IC *et al.* Approach for a Clinically Useful Comprehensive Classification of Vascular and Neural Aspects of Diabetic Retinal Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:519-527.

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

Revues générales

Physiopathologie de la CRSC : apport de l'imagerie ultra-grand champ

RÉSUMÉ : L'imagerie ultra-grand champ permet une visualisation d'environ 80 % de la rétine en un seul cliché. La combinaison de la photo "pseudo-couleur" à un système d'imagerie multimodale comprenant une autofluorescence, une angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine ainsi qu'un OCT swept-source constitue une avancée incontestable dans la prise en charge diagnostique et dans la compréhension de la physiopathologie de la choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC).
L'autofluorescence ultra-grand champ permet notamment une meilleure évaluation de l'étendue de l'épithéliopathie, ce qui permettra d'affiner le pronostic ainsi qu'une meilleure classification des différentes formes de la maladie en vue d'études cliniques multicentriques.
L'angiographie au vert d'indocyanine ultra-grand champ a mis en évidence des anastomoses veino-veineuses entre les différents quadrants de drainage veineux, soulevant l'hypothèse d'une insuffisance veineuse choroïdienne dans la physiopathologie de la CRSC.

N. ABRAHAM, E. BOUSQUET
Stein Eye Institute, Retina division,
University California Los Angeles (Californie).

Ces dernières décennies, l'imagerie de la rétine a bénéficié d'importants progrès technologiques à la fois sur le plan de la précision avec, pour certains appareils, une résolution quasi histologique, mais également en termes de champ de vision. Utilisée depuis une quinzaine d'années, l'imagerie ultra-grand champ permet une visualisation d'environ 80 % de la rétine en un seul cliché, ce qui constitue une avancée incontestable dans la prise en charge diagnostique mais aussi dans la compréhension de la physiopathologie de certaines maladies rétiniennes.

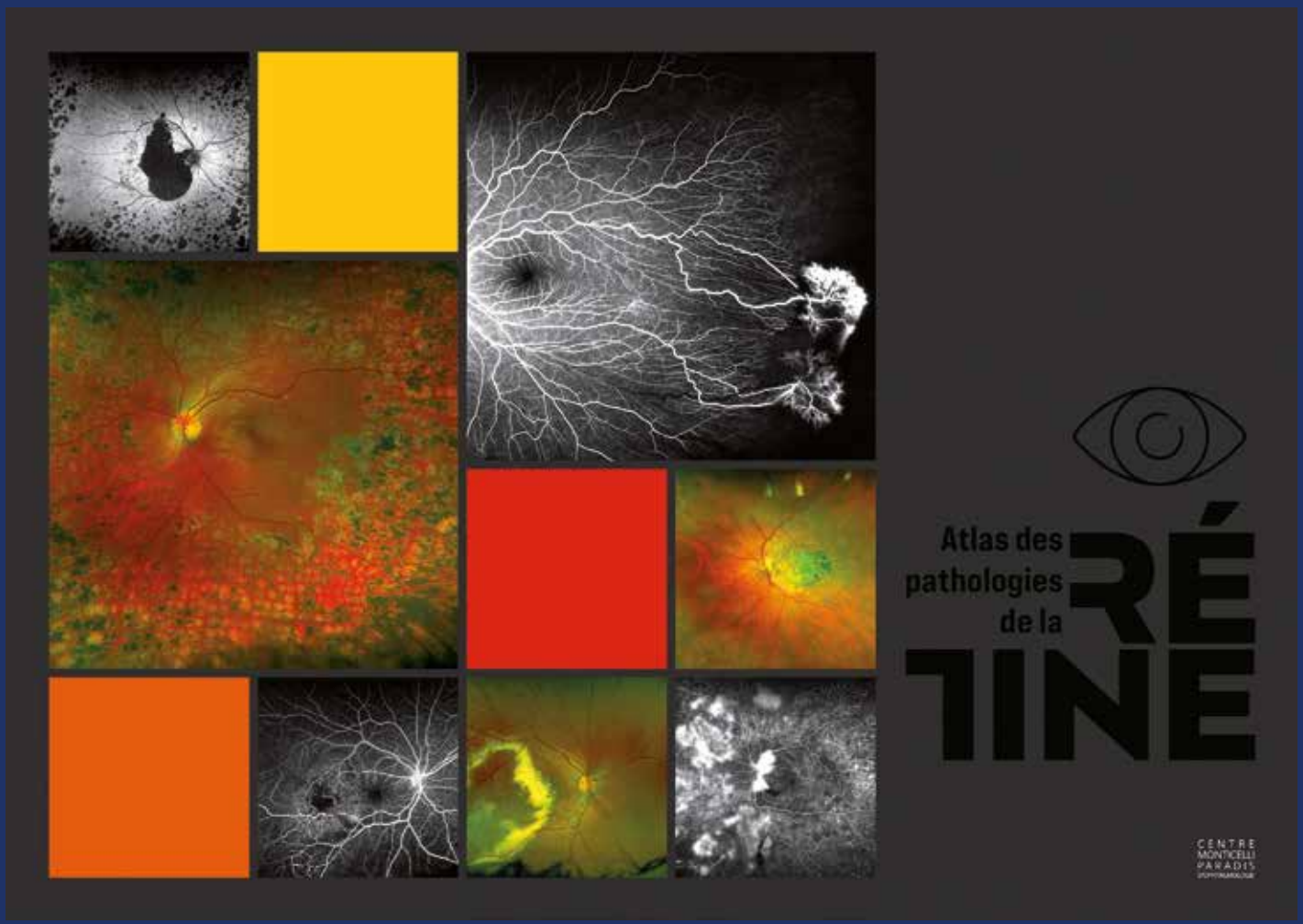
Imagerie ultra-grand champ Optos

Les systèmes d'imagerie de la rétine traditionnels permettaient une visualisation de la rétine avec un champ de 30° à 60°. Le rétinographe ultra-grand champ Optomap (Optos, PLC, Dunfermline, Écosse) permet l'obtention d'une image pseudo-couleur de la rétine avec un champ de 200° en une seule acquisition. Il a récemment été combiné à un système d'imagerie multimodale comprenant une autofluorescence, une angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine ainsi qu'un OCT swept-source.

Le mode "pseudo-couleur" de l'Optos est obtenu grâce à l'utilisation de deux sources laser de longueurs d'onde différentes : 532 nm (laser vert) et 635 nm (laser rouge). L'autofluorescence est obtenue par une excitation d'un faisceau laser de longueur d'onde de 532 nm, supérieure à l'autofluorescence du système Heidelberg (488 nm), raison pour laquelle les images obtenues avec les deux appareils sont légèrement différentes. Le système Optos permet d'obtenir des clichés en autofluorescence de meilleure qualité en cas de cataracte et le faisceau laser est moins absorbé par le pigment xanthophylle maculaire. Pour l'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine, les lasers utilisés ont les mêmes longueurs d'onde que le système Heidelberg.

Découvrez le nouvel Atlas des pathologies de la rétine

Vous souhaitez avoir à votre portée des images ultra-grand champ de plus de 50 pathologies rétiniennes, qui vous aideront dans votre pratique ? *L'Atlas des pathologies de la rétine / Centre Monticelli Paradis d'Ophtalmologie* est disponible de manière digitale et regroupe en un seul ouvrage de nombreuses images de grande qualité, obtenues avec l'équipement d'imagerie ultra-grand champ Optos.



Afin d'obtenir votre copie gratuite, scannez le QR code et complétez vos coordonnées

Nikon

optos®

© 2023 Optos. Tous droits réservés. Optos, optos et optomap sont des marques déposées d'Optos plc.

Revues générales

Malgré les avantages indéniables du système Optos, la qualité des images peut être limitée par la visualisation des cils et la distorsion des images liée à l'aplatissement d'une image sphérique.

Intérêt de l'imagerie ultra-grand champ dans le diagnostic et la prise en charge de la CRSC

La choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) est caractérisée par la survenue d'un décollement séreux rétinien associé à un ou plusieurs décollements de l'épithélium pigmentaire. La choroïde est le siège d'une vasodilatation et d'une hyperperméabilité entraînant son épaississement, suggérant une choroïdopathie sous-jacente à la maladie.

Dans une étude évaluant 37 patients atteints de CRSC, Pang *et al.* [1] ont mis en évidence des atteintes de l'épithélium pigmentaire, notamment des coulées gravitationnelles au-delà des 50° centraux dans plus de la moitié des yeux atteints de CRSC (***fig. 1***). Les auteurs ont même pu démontrer que le côté sur lequel dormait le patient était lié au sens de la coulée (coulée vers la droite chez un patient dormant sur le côté droit) [1]. L'analyse ultra-grand champ permet ainsi une meilleure évaluation de l'étendue de l'épithéliopathie et de la sévérité de la CRSC qui pourra s'avérer utile pour mieux classer la maladie et faciliter les études cliniques multicentriques.

L'imagerie ultra-grand champ est également utile dans les formes sévères de CRSC compliquées de décollement rétinien exsudatif. Balaratnasingam *et al.* ont rapporté les cas de 14 patients avec décollement de rétine bulleux et ont mis en évidence des zones de non-perfusion en périphérie au niveau de la zone décollée dans 38 % des cas [2].

L'angiographie au vert d'indocyanine grand champ a permis d'améliorer la compréhension de la physiopathologie de la CRSC mais également d'optimiser le diagnostic et la prise en charge des patients en mettant en évidence les plaques hyperfluorescentes au temps intermédiaire, permettant de guider le traitement par photothérapie dynamique.

Apport de l'imagerie grand champ dans la compréhension de la physiopathologie de la CRSC

1. Drainage veineux normal choroïdien

La choroïde est un tissu vasculaire pigmenté constituant la partie postérieure de l'uvée. Le débit choroïdien est un des plus élevés de l'organisme. Sa fonction principale est d'apporter des nutriments et de l'oxygène à la rétine externe, et en particulier aux photorécepteurs. La choroïde est située entre la membrane de Bruch en avant et la sclère en arrière. La vascularisation de la choroïde se fait par les artères choroïdiennes issues des artères ciliaires postérieures courtes.

Le drainage veineux ne suit pas la vascularisation artérielle choroïdienne mais s'effectue par quadrant. Les veines choroïdiennes se dirigent de façon centrifuge vers les ampoules vortiqueuses situées au niveau de l'équateur du globe oculaire. Les travaux d'Hayreh chez le singe ont montré qu'il n'y avait pas d'anastomoses entre les différentes veines vortiqueuses [3]. L'absence d'anastomose entre les 4 quadrants de drainage veineux a permis de définir des zones "*watershed*" veineuses ("entre deux eaux"), une verticale et une autre horizontale.

L'avènement de l'angiographie au vert d'indocyanine ultra-grand champ a permis de préciser ces données anatomiques. Verma *et al.* [4] ont rapporté les cas de 36 sujets sans pathologie oculaire examinés avec une angiographie au vert d'indocyanine ultra-grand champ. Ils ont montré que le nombre moyen de vortiqueuses était de 8 (allant de 5 à 13), contrairement aux données histologiques qui ne décrivaient que 4 veines vortiqueuses drainant les 4 principaux quadrants.

Fig. 1 : Imagerie en autofluorescence ultra-grand champ de patients atteints de CRSC chronique permettant de visualiser l'étendue des zones d'altération de l'épithélium pigmentaire secondaire aux épisodes de CRSC.

2. Anastomoses veino-veineuses intervortex dans la CRSC

Les premières anastomoses veino-veineuses choroïdiennes identifiées en angiographie au vert d'indocyanine chez l'homme ont été décrites par Takahashi *et al.* [5] chez des patients opérés de décollement de rétine par cryo-indentation compliquée d'une occlusion d'une ou de deux veines vortiqueuses. Dans les mois suivant la chirurgie, des anastomoses veino-veineuses se sont développées essentiellement entre les territoires supérieurs et inférieurs. Ces données suggèrent qu'une augmentation de pression au sein du système veineux choroïdien peut conduire au développement d'anastomoses veino-veineuses intervortex.

Plus récemment, des anastomoses entre le territoire de drainage supérieur et inférieur ont été mises en évidence en OCT en face [6] et en angiographie au vert d'indocyanine grand champ [7] chez les patients atteints de CRSC et plus largement de pachychoroïdes. Ces anastomoses veino-veineuses intervortex pourraient expliquer l'existence des veines choroïdiennes dilatées (***fig. 2***) [7] ou pachyvaisseaux.

POINTS **FORTS**

- L'imagerie ultra-grand champ permet une visualisation de 80 % de la rétine en un seul cliché.
- L'autofluorescence ultra-grand champ permet de mieux évaluer l'étendue de l'épithéliopathie chez les patients atteints de CRSC.
- L'angiographie au vert d'indocyanine grand champ permet de mettre en évidence les anastomoses veino-veineuses au temps précoce et les plaques hyperfluorescentes au temps intermédiaire qui pourront être ciblées par un traitement par photothérapie dynamique.
- L'imagerie ultra-grand champ a permis d'améliorer la compréhension de la physiopathologie de la CRSC en mettant en évidence les anastomoses veino-veineuses pouvant témoigner d'une augmentation de pression veineuse possiblement secondaire à une pathologie sclérale.

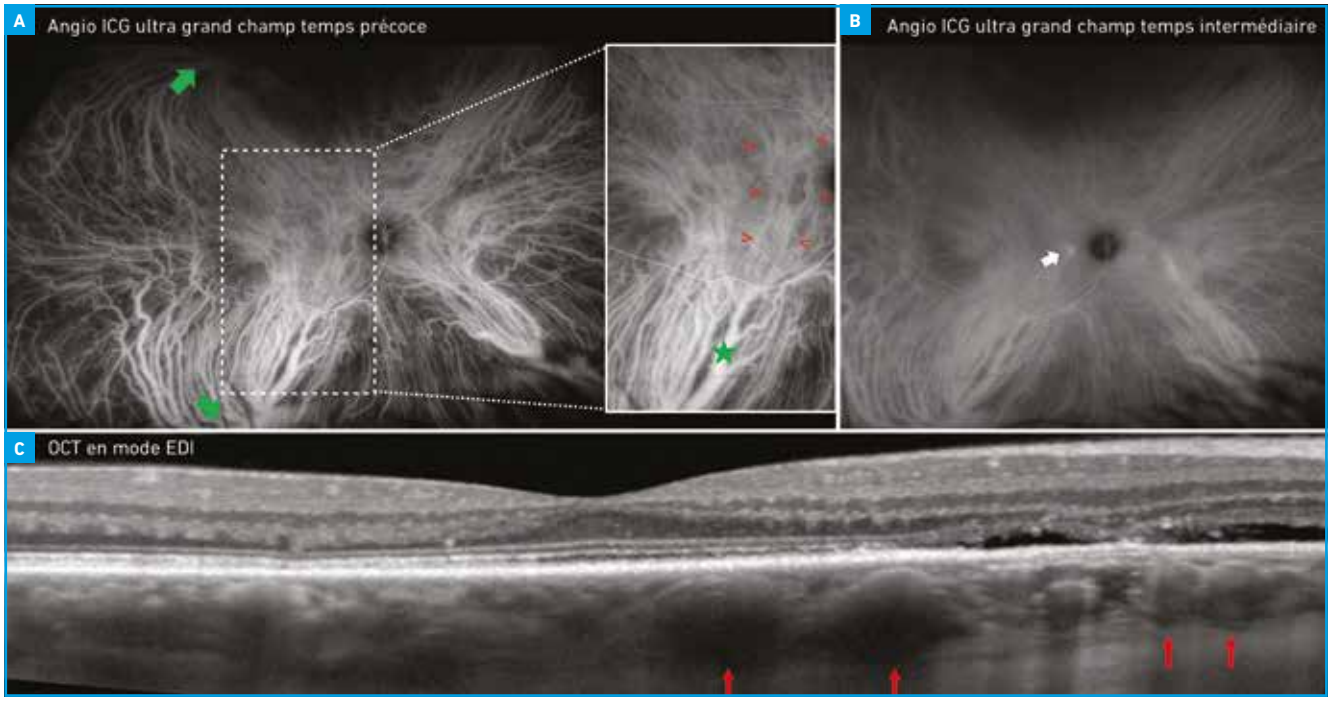


Fig. 2 : Anastomoses veino-veineuses intervortex localisées au pôle postérieur chez un patient atteint de CRSC. **A :** angiographie au vert d'indocyanine ultra-grand champ au temps précoce : anastomose veino-veineuse (**têtes de flèche rouge**) entre la zone de drainage de la veine vortiqueuse temporale supérieure (**flèche verte**) et temporale inférieure (**flèche verte**). Veine dilatée au niveau de la veine vortiqueuse inférieure (**étoile**). **B :** angiographie au vert d'indocyanine au temps intermédiaire : hyperfluorescence en interpapillomaculaire correspondant à un point de fuite (**flèche blanche**). **C :** OCT en mode EDI : pachyvaisseaux (**flèches rouges**) et décollement séreux rétinien interpapillomaculaire.

Revues générales

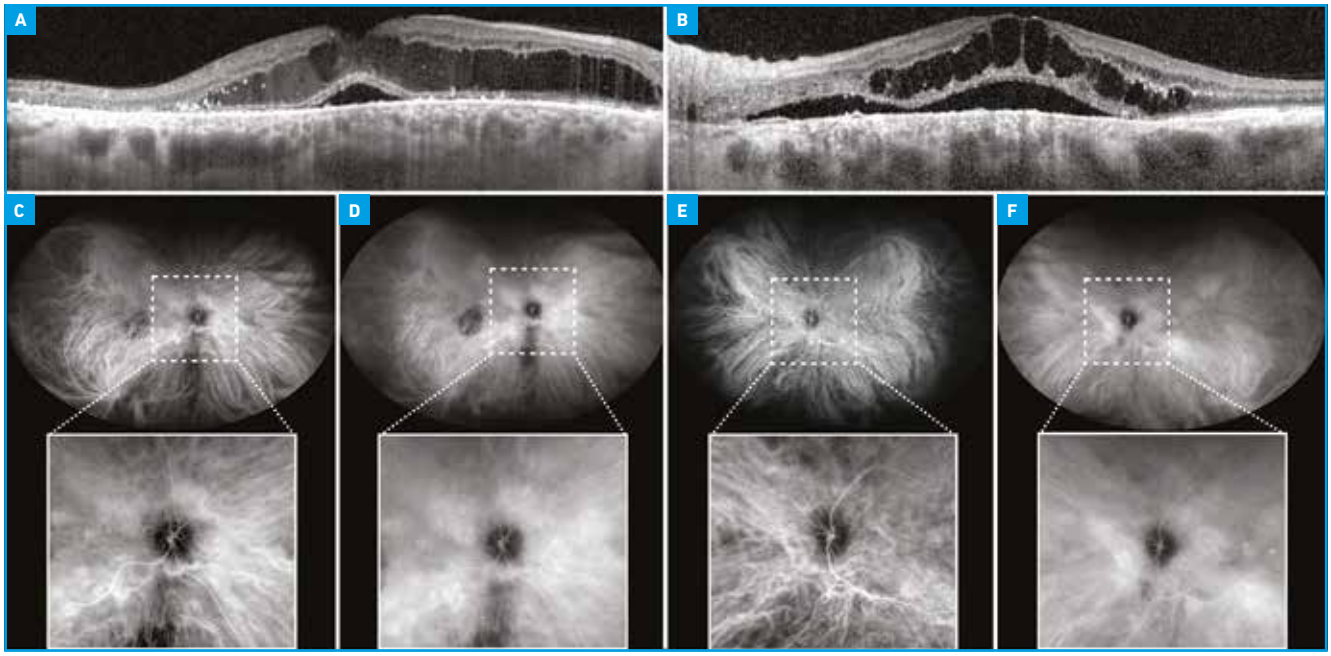


Fig. 3 : Patient de 60 ans atteint d'un syndrome de pachychoroïde péripapillaire sévère (**A et B**). L'OCT de la macula met en évidence un œdème maculaire intrarétinien associé à un décollement séreux central bilatéral ainsi qu'une augmentation de l'épaisseur choroïdienne, avec la présence de pachyvaisseaux. **C à F :** l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) montre une dilatation des vaisseaux choroïdiens péripapillaires avec la présence d'anastomoses veino-veineuses durant le temps précoce de l'ICG (**C et E**) ainsi qu'une hyperméabilité des vaisseaux choroïdiens péripapillaires durant la phase intermédiaire de l'ICG (**D et F**).

Toutefois, ces anastomoses veino-veineuses ont également été décrites chez des patients sans pathologie oculaire avec une fréquence de 40 % en OCT en face [6] et 22 % en angiographie au vert d'indocyanine grand champ [7] (cohorte de 9 patients). Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces données.

Dans une série de 27 patients atteints de CRSC, Prithvi *et al.* [7] ont pu démontrer une colocalisation des anastomoses veino-veineuses objectivées en angiographie au vert d'indocyanine ultra-grand champ avec les zones d'épaississement choroïdien et les zones d'hyperperméabilité choroïdienne (plaques hyperfluorescentes au temps intermédiaire).

Par ailleurs, Spaide *et al.* [8] ont pu démontrer que les anastomoses se situaient au niveau du pôle postérieur dans la CRSC (***fig. 2***) et autour de la papille dans la pachychoroïde péripapillaire (***fig. 3***). Pour rappel, la pachychoroïde péripapillaire est une pathologie de description récente proche de la CRSC mais dont les signes exsudatifs (décollement séreux rétinien et kystes intrarétiniens) sont localisés autour du nerf optique [9].

3. Blocage au retour veineux choroïdien ou insuffisance veineuse dans la CRSC

Récemment, Spaide [10] a soulevé l'hypothèse d'une insuffisance ou d'un blocage du retour veineux choroïdien chez les patients atteints de CRSC entraînant une augmentation de la pression veineuse à l'origine du développement d'anastomoses veino-veineuses intervortex. Plusieurs travaux confortent cette hypothèse, mettant en évidence une augmentation de l'épaisseur de la sclère chez les patients atteints de CRSC [11], notamment au niveau de l'équateur [12], zone d'émergence des veines vortiqueuses qui pourrait comprimer celles-ci.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pang CE, Shah VP, Sarraf D *et al.* Ultra-widefield imaging with autofluorescence and indocyanine green angiography in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2014;158:362-371.e2.
2. Balaratnasingam C, Freund KB, Tan AM *et al.* Bullous Variant of Central Serous Chorioretinopathy: Expansion of Phenotypic Features Using Multimethod Imaging. *Ophthalmology*, 2016;123:1541-1552.
3. Hayreh SS. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye Lond Engl*, 1990;4 (Pt 2):273-289.
4. Verma A, Maram J, Alagorie AR *et al.* Distribution and Location of Vortex Vein Ampullae in Healthy Human Eyes as Assessed by Ultra-Widefield Indocyanine Green Angiography. *Ophthalmol Retina*, 2020;4:530-534.
5. Takahashi K, Kishi S. Remodeling of choroidal venous drainage after vortex vein occlusion following scleral buckling for retinal detachment. *Am J Ophthalmol*, 2000;129:191-198.
6. Matsumoto H, Hoshino J, Mukai R *et al.* Vortex Vein Anastomosis at the Watershed in Pachychoroid Spectrum Diseases. *Ophthalmol Retina*, 2020;4:938-945.
7. Ramtohul P, Cabral D, Oh D *et al.* En face Ultrawidefield OCT of the Vortex Vein System in Central Serous

Chorioretinopathy. *Ophthalmol Retina*, 2023;7:346-353.

8. Spaide RF, Ledesma-Gil G, Gemmy Cheung CM. Intervortex Venous Anastomosis in Pachychoroid-Related Disorders. *Retina*, 2021;41:997-1004.
9. Phasukkijwatana N, Freund KB, Dolz-Marco R *et al.* Peripapillary pachychoroid syndrome. *Retina*, 2018;38:1652-1667.
10. Spaide RF, Gemmy Cheung CM, Matsumoto H *et al.* Venous overload choroidopathy: A hypothetical framework for central serous chorioretinopathy and allied disorders. *Prog Retin Eye Res*, 2022;86:100973.
11. Imanaga N, Terao N, Nakamine S *et al.* Scleral Thickness in Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmol Retina*, 2021;5:285-291.
12. Spaide RF, Fisher YL, Ngo WK *et al.* Regional scleral thickness as a risk factor for central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2022;42:1231-1237.

N. Abraham a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.
E. Bousquet a déclaré être consultante pour Bayer et Allergan.

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

Organisation et suivi des patients, notamment en rétine médicale, dans un contexte de désertification médicale

RÉSUMÉ : La démographie médicale en ophtalmologie ne permet pas un accès aux soins dans des délais acceptables. Seul un investissement personnel du médecin ophtalmologiste en termes de temps de travail et d'organisation optimisée permettra d'apporter une solution à brève échéance à la demande exponentielle des malades.
La collaboration par délégation ou télémédecine, bien que nécessaire, ne peut suffire à elle seule pour permettre le dépistage des maladies ophtalmologiques et la gestion des différents traitements.
Au moment où la question de l'accès aux soins ophtalmologiques, notamment dans les "déserts médicaux", est omniprésente dans les débats politiques et professionnels, au moment où des tentatives de réponses plus ou moins maîtrisées sont portées çà et là par des intervenants d'horizons professionnels variés, il est instructif d'observer les initiatives locales de professionnels de santé qui, avec pragmatisme et clairvoyance, tentent de répondre concrètement aux enjeux posés au sein de leur bassin sanitaire médicalement sous-doté.

M. ZAOUI
Centre de la vision, BEHREN-LÈS-FORBACH.

Témoignage et partage d'expérience

1. Le constat

Nous intervenons dans un bassin sanitaire de près de 200 000 habitants (***tableau I***). Nous drainons également une partie des patients de Meurthe-et-Moselle et du Bas-Rhin, départements limitrophes.

Nous sommes actuellement 7 confrères ophtalmologistes sur ce bassin dont 3 médico-chirurgicaux. Sur ces 7 praticiens, 2 sont en instance de départ en retraite, rejoignant les 12 ophtalmologistes qui ont cessé leur activité dans les 6 dernières années.

Nous serons donc bientôt 5 praticiens pour 200 000 habitants, soit 2,5 ophtalmologistes pour 100 000 habitants,

Géographie avec chiffres de nombre d'habitants pour les communautés d'agglomération			
57	CA Saint-Avold Synergie	41 communes	53 998
57	CA Sarreguemines Confluences	38 communes	66 121
57	CA de Forbach Porte de France	21 communes	78 293
Population totale légale en vigueur en 2021			
Source : DGCL/Département des études et des statistiques locales			

Tableau I.

soit très loin de la moyenne nationale établie à 9 ophtalmologistes pour 100 000 habitants [1-3].

Les conséquences sont d'une simplicité navrante : les délais des rendez-vous ophtalmologiques se trouvent impactés et rallongés (lire l'enquête du journal *Marianne* : "Plongée dans la fracture sanitaire", édition du 22 au 28 septembre 2022) [4].

2. L'équation à résoudre

Comment, en tant que seul médecin isolé, puis-je apporter une réponse efficace à cette demande massive de diagnostic et de traitement tout en maintenant une qualité maximum dans la prise en charge individuelle du patient ? Comment optimiser le temps médecin afin de le répartir auprès du plus grand nombre de patients dans un intervalle de temps contraint et limité ?

Intégrer la dimension logistique dans nos activités d'ophtalmologistes est un principe fondamental :
– les consultations sont segmentées en ateliers de préexamens délégables avant d'être validées par le diagnostic, la prise de décision et l'éducation thérapeutique réalisés par le praticien ;
– chaque patient doit suivre un parcours cohérent au sein de la structure, si possible en marche avant afin de faciliter les flux, y compris avec un volume de patients accompagnants important ;
– les infrastructures doivent être adaptées pour accueillir, faire circuler, faire attendre un public nombreux, le tout dans les meilleures conditions de standing et de confidentialité.

3. La mise en œuvre

Nous avons construit en 2019 une unité complète et autonome de consultation :

● Un plateau médical de 500 m^2 conçu pour faciliter l'organisation du travail de l'équipe selon le cahier des charges vu plus haut :
– 5 box de consultation ;
– 5 salles dédiées aux examens complémentaires ;
– 1 salle de bloc opératoire équipée d'un microscope plafonnier pour les injections intravitréennes (IVT) et la petite chirurgie ;
– l'ensemble du cabinet est climatisé avec un système de traitement d'air incluant la stérilisation aux rayons ultraviolets.

● Un arsenal technologique complet, informatisé et connecté (tous les examens sont directement transférés dans le dossier patient et consultables depuis tous les postes de travail) :
– 3 chaînes de réfraction complètes entièrement automatisées ;
– 2 angio-OCT + 1 angio-rétinographe à grand champ et non mydriatique ;
– 1 angiographie VIC-FLUO ;
– 1 laser Argon multispot ; 1 laser YAG micropulse double : SLT et laser vitréolyse ;
– 1 laser Argon monospot et 1 laser YAG ;
– 1 champ visuel ; 1 unité complète d'électrophysiologie ;
– 1 chaîne aberrométrique dédiée OPD Scan Pentacam, 1 ORA et Eyrtrace ;
– IOLMaster 700 spéculaire ;
– 1 échographe 4 sondes amovible pour aller au bloc opératoire avec sonde de pachymétrie, sonde écho A, sonde écho B et sonde UBM ;
– 1 salle serveur avec une grosse capacité de stockage et une sécurisation complexe du système informatique avec 4 sauvegardes en temps réel dont deux externalisées.

● Une équipe polyvalente, fidèle et mobilisée autour d'un seul ophtalmologiste médico-chirurgical :
– 1 IDE (travaillant dans l'ophtalmologie exclusivement depuis 22 ans) ;
– 2 optométristes (travaillant au sein du cabinet depuis de nombreuses années) ;
– 1 orthoptiste à temps partiel ;
– 3 secrétaires (formées à la pratique spécifique dans l'ophtalmologie).

Nous avons structuré une organisation "au cordeau" :
– 5 plages de consultation médecin présent les matins du lundi au vendredi ;
– 1 plage de consultation médecin présent le jeudi après-midi ;
– 2 plages de consultation RNO avec la collaboration de l'équipe : orthoptiste, infirmière et optométristes (2 après-midis).

4. Les résultats

Nous disposons d'un "outil" de consultation nous permettant l'optimisation du temps du seul praticien présent sur le plateau :

● Nombre de patients vus par demi-journée avec un médecin présent : environ 50 à 60 par demi-journée.

● Nombre d'IVT : entre 50 et 60 par semaine sur 5 plages opératoires (3 au sein du cabinet et 2 en clinique).

● Notre espace soins nous apporte souplesse et liberté d'organisation pour une prise en charge contrôle + IVT dans la foulée efficace et surtout beaucoup plus supportable pour les patients et leurs accompagnants venant parfois de loin.

● Un gain organisationnel déterminant en rétine médicale, lorsqu'on sait que l'urgence de la prise en charge et le maintien de la mobilisation des patients influent directement sur leur adhésion au traitement et sur les bons résultats de maintien de l'acuité visuelle (AV) à moyen et long terme.

● Une capacité de prise en charge maximisée afin d'absorber, à notre échelle, la demande du territoire tout en prodiguant une médecine professionnelle et maîtrisée.

● Les consultations et protocoles organisationnels garantissent au plus grand nombre un dépistage précoce de pathologies oculaires (notamment dégénérescence maculaire liée à l'âge [DMLA], diabète et occlusions vasculaires) sou-

Revues générales

vent ignorées du patient. Le médecin peut alors reconvoquer et traiter les patients qui n'auraient pas eu accès à un rendez-vous avec un ophtalmologiste dans un premier temps pour des raisons de démographie médicale et de demande exponentielle des patients.

Nous avons ainsi pu prendre en charge des cas qui nous auraient échappé avec une organisation classique. Voici deux cas cliniques :

>>> Un jeune patient séropositif immunodéprimé qui présentait une uvéite postérieure avec une baisse d'acuité visuelle et un œdème maculaire, diagnostiqué 4 mois après le début de ses symptômes et qui, grâce au protocole RNO (rendez-vous pris pour changement de lunettes), a pu être inclus par la suite en schéma thérapeutique par IVT avec une évolution favorable (***fig. 1***).

>>> Une patiente suivie par une orthoptiste libérale pendant 3 mois avec baisse d'acuité visuelle sans orientation vers un ophtalmologiste et récupérée grâce au protocole RNO (motif de consultation : lunettes prescrites par orthoptiste et médecin traitant inadaptées). Il s'agissait d'une occlusion de branche de l'artère centrale de la rétine avec baisse d'acuité visuelle et œdème maculaire. La patiente fut incluse en protocole IVT et a pu récupérer une AV de 7/10^{e} malgré cette prise en charge tardive (***fig. 2 et 3***).

5. Les principales difficultés

Si notre satisfaction de parvenir à prendre en charge une partie de cette demande médicale est réelle pour l'ensemble de l'équipe, cela ne gomme pas les difficultés et les obstacles de gestion au quotidien lorsqu'on se lance dans ce genre d'aventure :

- La préparation, le montage et le suivi du projet d'infrastructure nécessitent, outre un emploi du temps médico-chirurgical déjà bien rempli, une vraie disponibilité à pouvoir créer.

POINTS **FORTS**

- La démographie médicale en ophtalmologie ne permet pas un accès aux soins dans des délais acceptables et les perspectives dans les 5 années à venir ne sont pas optimistes.
- Un principe fondamental : intégrer la dimension logistique dans nos activités d'ophtalmologistes.
- L'investissement financier et le pilotage de nos cabinets médicaux relève clairement d'un second métier pour nous médecins, non formés à cette discipline.
- Seul notre investissement personnel de médecin ophtalmologiste en termes de temps de travail et d'organisation optimisée permettra d'apporter une solution à brève échéance à la demande exponentielle des malades.
- La gestion des flux de patients et l'organisation du parcours de soins patient sont déterminants en rétine médicale lorsqu'on sait que l'urgence de la prise en charge et le maintien de la mobilisation des patients influent directement sur leur adhésion au traitement et sur les bons résultats de maintien de l'acuité visuelle à moyen et long terme.

- La durée de travail :
– entre 50 et 55 heures par semaine de travail avec des patients (consultations, injections intravitréennes et chirurgie) ;
– à cela s'ajoute le travail en dehors de la présence des patients : 15 à 20 h par semaine (validation des protocoles RNO, organisation interne, gestion et pilotage, relations avec les confrères, l'hôpital, la clinique et les paramédicaux, formation continue et vie syndicale professionnelle).

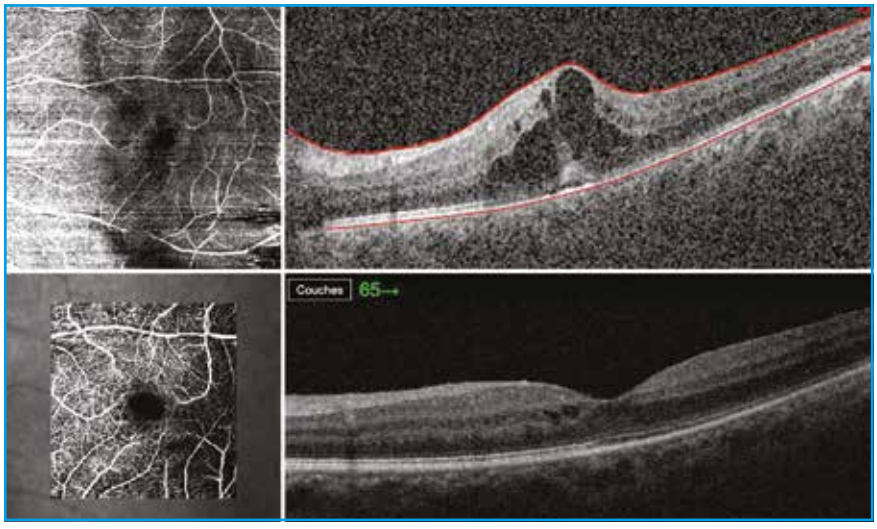


Fig. 1.

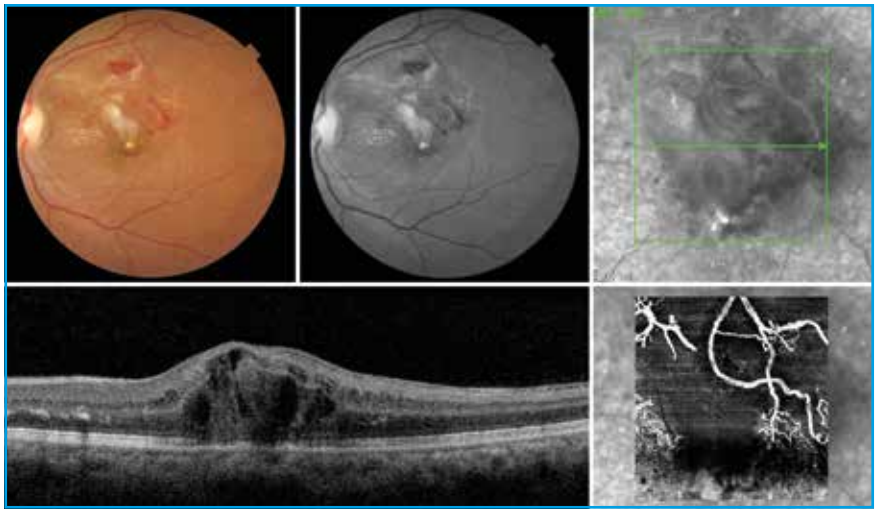


Fig. 2.

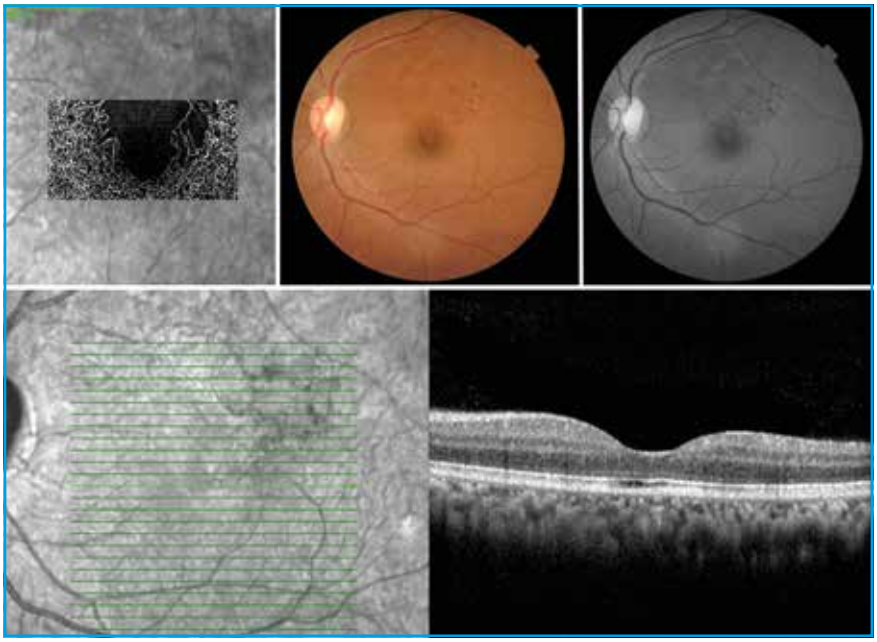


Fig. 3.

● L'investissement financier, bâtiment et matériel, se chiffre avec 6 zéros. Si les partenaires financiers répondent généralement présents, la pression de l'engagement financier ne diminue pas.

● Le pilotage de cette PME que devient le cabinet médical relève clairement d'un second métier pour nous médecins, non formés à cette discipline.

● Le management : la mobilisation des équipes, la gestion de l'absentéisme exponentiel depuis l'épidémie de COVID-19, la pénurie de compétences pour l'aide à la consultation, la maîtrise des budgets, l'anticipation des évolutions réglementaires et l'adaptation permanente de l'organisation.

● Le tout dans un contexte qui reste très limitant :

– pénurie aiguë de confrères ophtalmologistes susceptibles de venir travailler dans nos territoires semi-ruraux mais encore très peuplés ;
– pénurie aiguë de recrutement des aides (orthoptistes, infirmières et assistants médicaux) et exigences salariales parfois délirantes ;
– solutions protocolaires (RNO, RNM) encore trop rigides (exclusivement cotables avec orthoptiste et peu rémunératrices), ce qui freine un déploiement plus dynamique des opportunités de dépistage précoce [5-7] ;
– exigences accrues : matériels coûteux et souvent fragiles, informatique et sécurité, maintenance des appareils, licences de partage.

Conclusion

Malgré toutes les difficultés, nous avons le sentiment d'avoir repoussé les frontières de ce que nous pouvions faire localement pour nos patients. Pour cela, le seul costume de médecin ne suffit plus, il faut aussi endosser celui de l'entrepreneur, mais la maîtrise de l'organisation nécessaire pour répondre à la demande de soins passe par cette mutation médecin-entrepreneur. Notre expérience apporte une infime partie de la réponse. Puissions-nous, modestement, inspirer d'autres initiatives en ce sens !

BIBLIOGRAPHIE

1. https://www.collectivites-locales.gouv.fr/collectivites-locales-chiffres. 31e édition de l'annuaire statistique annuel de la Direction générale des collectivités locales (DGCL), réalisé par le Département des études et des statistiques locales (DESL).
2. Langlois J. "La démographie médicale aujourd'hui et demain (2005-2025)", Lucien Israël éd., *Santé, médecine, société*. Presses Universitaires de France, 2010, pp. 297-318.
3. Cartographie interactive de la démographie médicale, https://demographie.medecin.fr

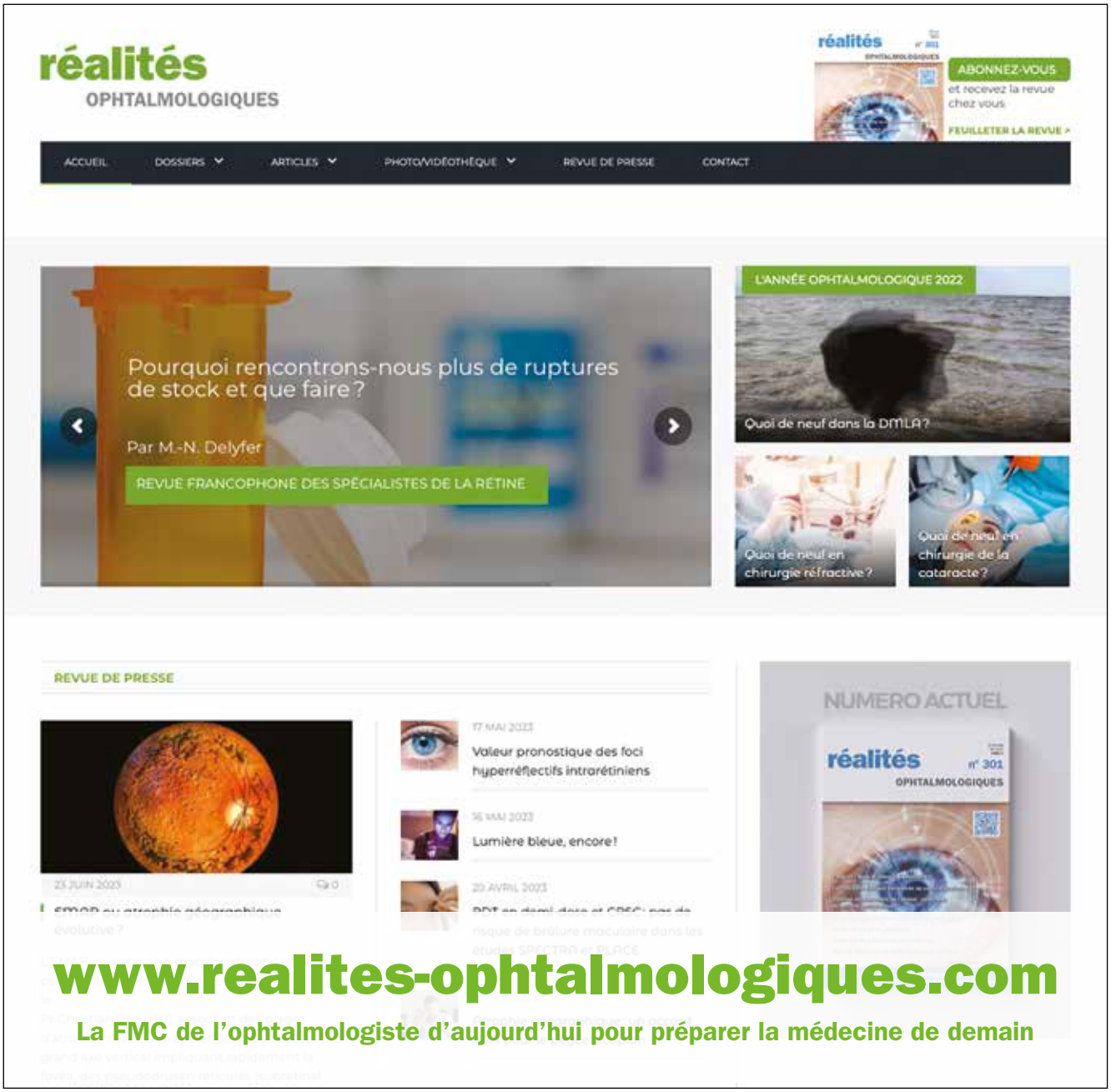
Revues générales

4. La grande enquête de *Marianne* : “Déserts médicaux, plongée dans la fracture sanitaire Un scandale français”, par Margot Brunet et Sébastien Grob. Publiée le 22/09/2022.
5. Décret n°2016-1670 du 5 Décembre 2016 relatif à la définition des actes d’orthoptie et aux modalités d’exercice de la profession d’orthoptiste.
6. Journal officiel électronique authentifié n° 0066 du 18/03/2021 : Arrêté du 1er mars 2021 relatif à l’autorisation du protocole de coopération “Réalisation d’un bilan visuel par un orthoptiste dans le cadre du renouvellement/adaptation des corrections optiques chez les enfants de 6 à 15 ans et analysé via télémédecine par un ophtalmologiste”.
7. Décret du 5 décembre 2016 relatif à la définition des actes d’orthoptie et aux modalités d’exercice de la profession d’orthoptiste.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Revue de l’ophtalmologie française n° 232/ Exercice au quotidien, p. 41.
- La filière visuelle : modes d’exercice, pratiques professionnelles et formation. Rapport IGAS N°2019-074R/IGESR N°2019-154.

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



www.realites-ophtalmologiques.com

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

Revues générales

Les TelCaps : quand y penser et quel traitement proposer ?

RÉSUMÉ : Les injections intravitréennes (IVT) constituent actuellement le traitement de référence des œdèmes maculaires (OM) des occlusions veineuses et de la rétinopathie diabétique. Récemment, il est apparu que les télangiectasies capillaires (TelCaps), dont la prévalence avoisine 30 % en cas d'œdème chronique, sont indispensables à identifier car leur traitement sélectif au laser, en adjonction aux IVT, aide à la rémission de la maladie. Il faut savoir y penser en présence d'exsudats au fond d'œil, et en cas d'œdème réfractaire ou récidivant malgré des IVT itératives.
Si l'angiographie ICG constitue le *gold standard* pour la détection des TelCaps, l'observation de la topographie des zones épaissies sur le *mapping* OCT permet de suspecter leur présence. Leurs modalités de traitement doivent prochainement faire l'objet d'un consensus national.

B. DUPAS[1], M. PAQUES[2]
[1] Centre ophtalmologique Sorbonne Saint-Michel, Hôpital Lariboisière, PARIS ;
[2] CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.

Les macroanévrysmes capillaires rétiniens, ou télangiectasies capillaires (TelCaps), sont définis comme de volumineux microanévrysmes dont le diamètre est souvent > 150 µm (environ le diamètre d'une veine de premier ordre), développés dans le réseau superficiel et/ou profond du lit capillaire rétinien. Ils sont à distinguer des macroanévrysmes artériels rétiniens qui siègent sur les gros troncs artériels.

Les TelCaps sont associées aux œdèmes maculaires (OM) chroniques des occlusions veineuses rétiniennes (OVR) et de la rétinopathie diabétique (RD) [1-4]. Il est important de savoir y penser afin d'optimiser le traitement, car il est désormais acquis que le laser ciblé permet leur occlusion définitive et aide ainsi à la rémission de l'œdème [2, 5, 6].

Quand y penser ?

Les TelCaps se rencontrent à la fois dans les OM chroniques des OVR et de la RD, plus fréquemment après une durée d'évolution de plusieurs mois. Leur prévalence est estimée à 30 % [7]. Il faut y penser en cas d'observation de couronnes d'exsudats maculaires, très évocatrices de leur présence (leur prévalence atteint 60 % en cas d'exsudats) [3]. Les TelCaps peuvent être visibles au fond d'œil sous la forme d'une lésion rouge foncé ou bien plutôt rosée, parfois entourée d'une coque blanchâtre, souvent située au centre d'une couronne d'exsudats (***fig. 1***). Il arrive parfois qu'elles saignent spontanément, elles sont alors visibles comme une tache plus sombre au sein d'une hémorragie rétinienne.

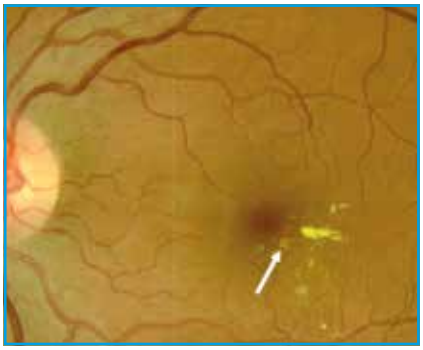


Fig. 1 : Photographie couleur montrant une TelCap typique, à paroi blanche.

Revues générales

Elles sont fréquemment à l'origine d'une résistance aux injections intravitréennes (IVT), qui doit faire évoquer leur présence [8]. En effet, leur composante "focale" de rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR) semble moins sensible aux IVT, notamment d'anti-VEGF. Lorsque le patient possède un historique de traitement, il est donc très utile d'examiner les *mapping* successifs acquis au cours de séries d'IVT. Les TelCaps apparaissent alors au sein d'îlots résiduels épaissis, après régression incomplète de l'œdème rétinien, les IVT n'ayant "asséché" que la composante diffuse de rupture de la BHR (***fig. 2***). Parfois, les TelCaps se présentent non pas sous la forme d'une lésion globuleuse unique mais sous celle d'un agrégat de petites dilatations capillaires, plus difficiles à identifier au fond d'œil.

Quelle imagerie réaliser ?

1. Détection des TelCaps par OCT

La détection de ces macroanévrysmes peut se faire sur l'OCT en examinant soigneusement toutes les coupes du cube (meilleur rendement avec des coupes serrées). La plupart du volume des TelCaps est occupé par des éléments non circulants, l'épaississement pariétal semble lié au dépôt de matériel plasmatique ainsi qu'à la présence de matériel intraluminal [6]. Sur l'OCT B-scan, on note une zone hyperréflective correspondant au chenal de perfusion, qui parfois est très fine par rapport à l'épaisseur pariétale, associée à un croissant hyporéflectif qui correspond aux dépôts périétaux (***fig. 3***) [3].

Du fait du ralentissement du flux sanguin au sein de la lésion, la genèse d'un

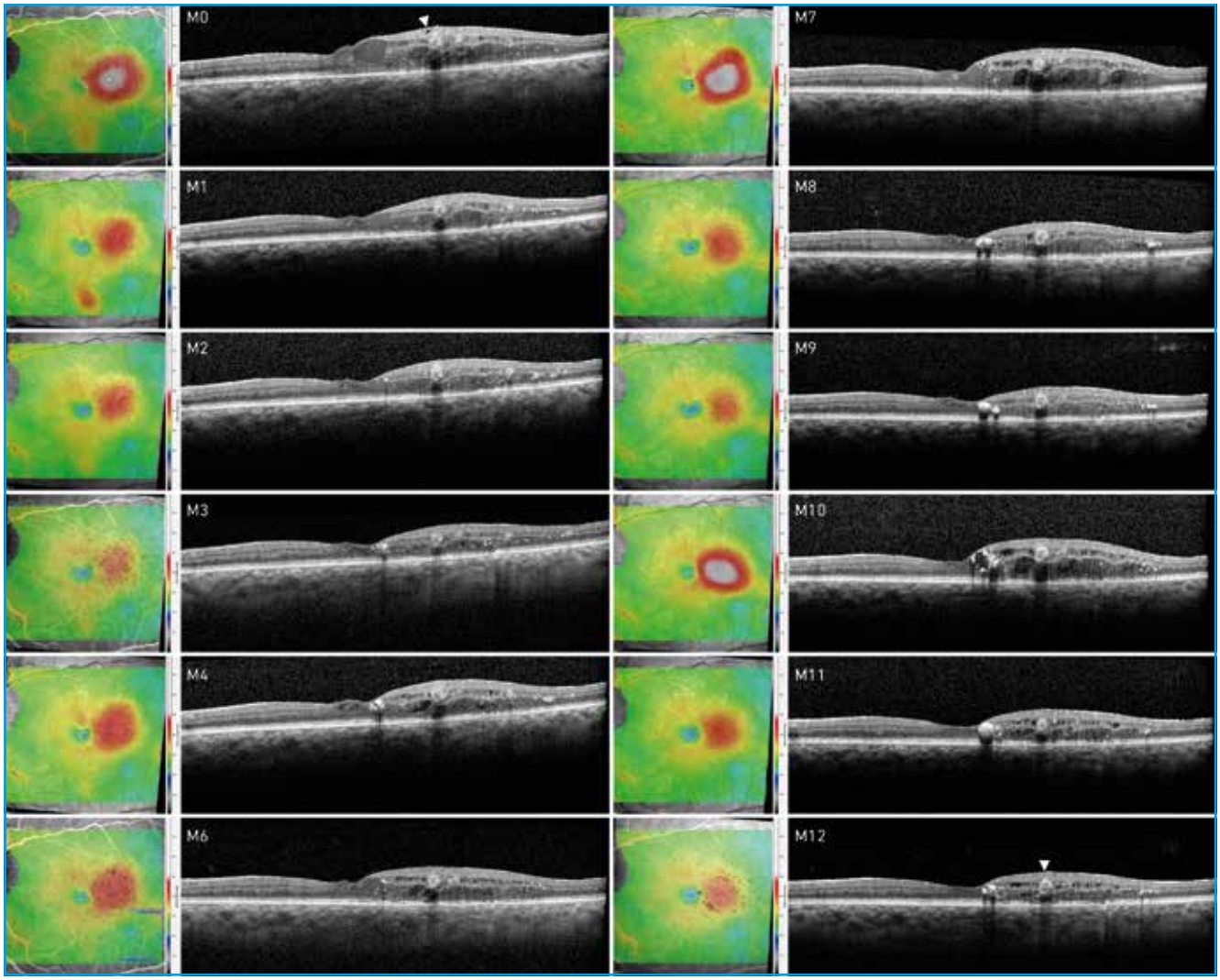


Fig. 2 : Évolution du *mapping* OCT sur 12 mois d'un œdème maculaire associé à une TelCap, traité par IVT itératives : notez les fluctuations d'épaisseur rétinienne et la récidive toujours centrée autour de la lésion bien visible sur l'OCT B-scan (**tête de flèche**).

signal de décorrélation est limitée, d'où leur mauvaise visibilité en OCT-A (***fig. 4***). Sur le *mapping* OCT, l'œdème associé aux TelCaps prend volontiers une forme asymétrique, à barycentre excentré par rapport à la fovéa, correspondant généralement aux couronnes d'exsudats visibles au fond d'œil (***fig. 5A et 5B***). Il est conseillé de réaliser un cube d'une largeur de 25 × 30° sur tout le pôle postérieur afin de dépister les lésions plus éloignées du centre, qui peuvent à elles seules engendrer un œdème central par diffusion.

2. L'angiographie en ICG

L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) a de loin un meilleur rendement que l'angiographie à la fluorescéine. En effet, la fluorescéine diffuse rapidement et largement à travers les parois des TelCaps, noyant la visibilité de ces dernières (***fig. 5C***). La molécule d'ICG, plus volumineuse et lipophile, reste quant à elle "trappée" dans la paroi endothéliale qu'elle pénètre progressivement au cours de la séquence ICG, probablement en raison de son affinité pour les protéines et les lipides pariétaux, notamment aux temps tardifs.

Alors que les microanévrysmes "standard" sont visibles dès les temps précoces puis disparaissent rapidement au cours de la séquence ICG, les TelCaps, elles, augmentent en taille et restent visibles aux temps tardifs, avec souvent des phénomènes de diffusion de l'ICG en extravasculaire (temps > 10 min) (***fig. 5D***). L'épaississement pariétal serait directement corrélé à l'altération de la barrière hémato-rétinienne.

Ainsi, les lésions visibles aux temps tardifs de l'ICG constitueraient les cibles prioritaires du laser. Il existe souvent de multiples lésions regroupées en "cluster", désignant la présence d'au moins 3 lésions (quelle que soit leur taille), situées dans une zone de 1000 µm de diamètre, au sommet d'une zone d'épaississement rétinien (***fig. 6A***).

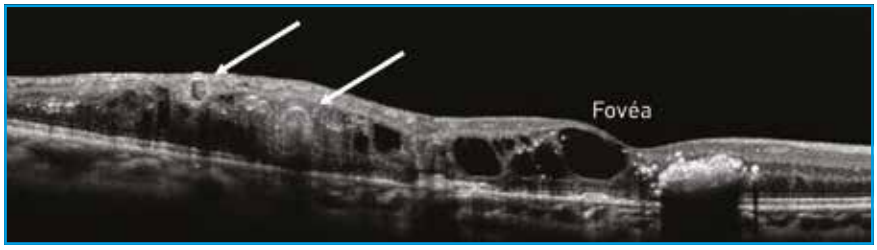


Fig. 3 : TelCaps en OCT B-scan (**flèches**) : visualisation d'un aspect de double réflectivité (hypo et hyper) dont la part respective varie au sein de chaque lésion.

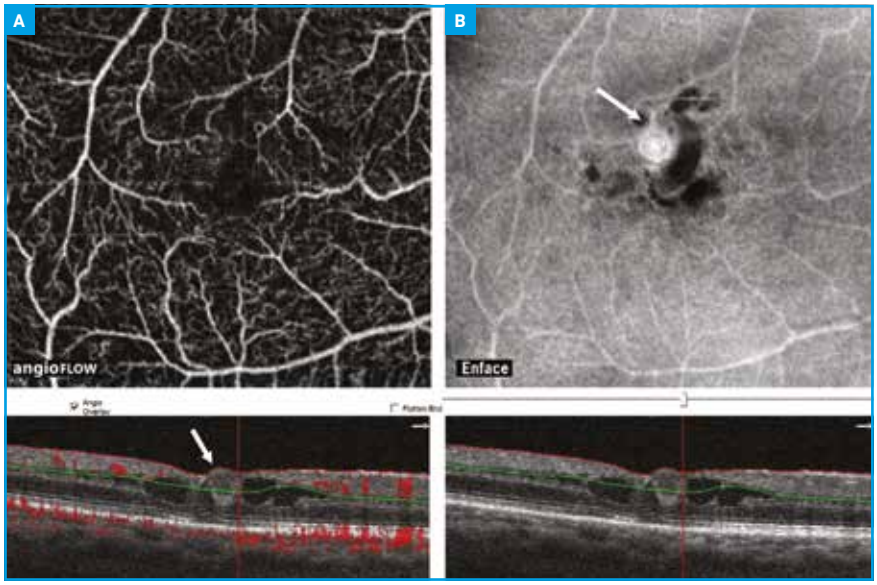


Fig. 4 : Aspect d'une TelCap en OCT-angiographie. **A :** angiogramme du lit capillaire superficiel sur lequel la TelCap n'est pas visible. **B :** OCT en face permettant sa visualisation.

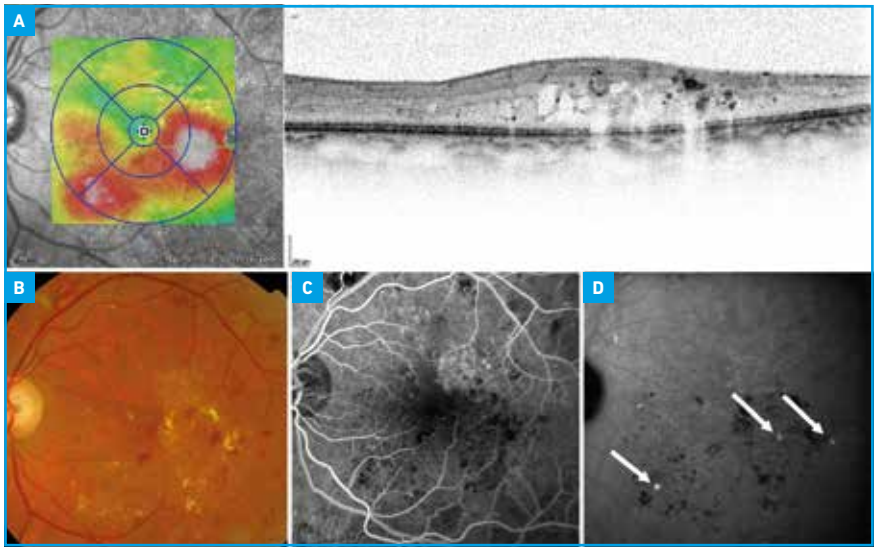


Fig. 5. A : *mapping* OCT montrant un épaississement rétinien polylobé. **B :** photographie couleur montrant des couronnes d'exsudats correspondant aux zones épaissies sur le *mapping*. **C :** angiographie à la fluorescéine ne montrant que des phénomènes de diffusion non systématisés. **D :** angiographie en ICG permettant de visualiser distinctement les TelCaps, situées à l'épicentre des couronnes d'exsudats.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Les TelCaps se rencontrent fréquemment dans les OM du diabète et des OVR après plusieurs mois d'évolution. Leur prévalence avoisine 30 %.
- Les exsudats étendus au pôle postérieur et l'insuffisance de réponse aux IVT fait suspecter leur présence.
- L'analyse du pattern d'épaississement rétinien sur les *mapping* successifs au cours d'un traitement par IVT permet de les mettre en évidence puisqu'elles sont à l'origine d'îlots d'œdème rétinien résiduels en post-IVT.
- Le traitement au laser doit être guidé par l'angiographie, notamment l'ICG qui permet de mieux repérer les lésions au fond d'œil.
- La photocoagulation directe des TelCaps permet leur thrombose et la diminution de l'œdème rétinien en quelques semaines, en association aux IVT ou parfois seule.
- Seules les lésions associées à un épaississement rétinien doivent être traitées, après avoir éliminé des signes de maculopathie liée à l'âge ou de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

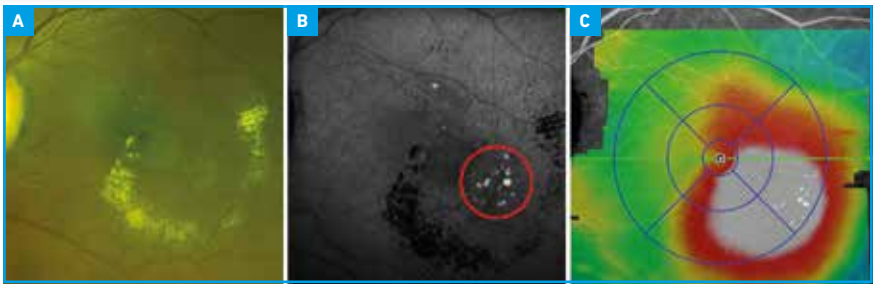


Fig. 6 : Imagerie multimodale d'un cluster de TelCaps. **A :** rétinographie couleur montrant une couronne d'exsudats. **B :** angiographie en ICG révélant un cluster de lésions (> 3 lésions regroupées dans une zone épaissie). **C :** *mapping* large effectué sur l'ICG, permettant par superposition de révéler les TelCaps qui se localisent au sein de la zone épaissie.

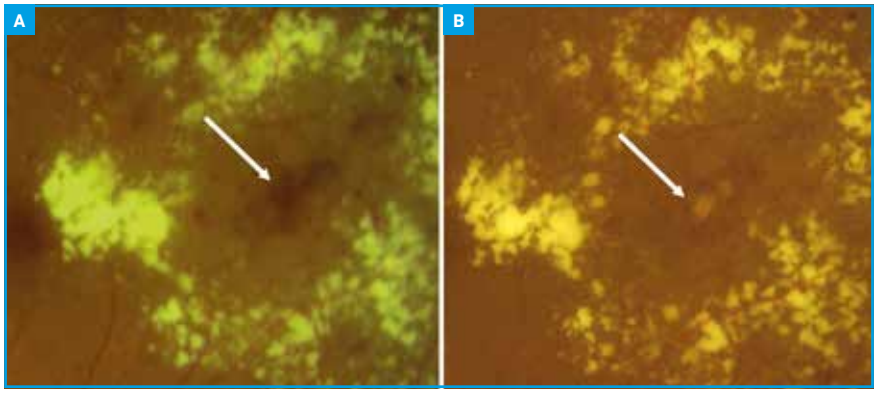


Fig. 7. A : aspect pré-laser. **B :** aspect post-laser des TelCaps : les lésions ont changé de couleur (ici : blanchiment).

3. OCT couplée à l'ICG

Il est intéressant de superposer le *mapping* OCT sur l'ICG, en réalisant le cube OCT au cours de la séquence intermédiaire (5 min) ou tardive (> 10 min) de l'ICG, ce qui permet, en jouant avec la transparence, d'identifier si les TelCaps visibles en ICG sont bien situées à l'apex d'une zone d'épaississement rétinien (***fig. 7***). L'appareil SPECTRALIS scanning laser ophthalmoscope-OCT (SLO-OCT ; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) est idéal pour réaliser ce type d'acquisition combinée. L'objectif de 55° permet de détecter les lésions parfois loin du centre, proches voire au-delà des arcades vasculaires.

Quel traitement proposer ?

La photocoagulation ciblée reste le traitement de référence pour traiter les TelCaps. Si elles sont isolées ou peu nombreuses et bien visibles, un traitement par laser seul peut être proposé (***fig. 8***). Cependant, la règle est plutôt à la présence de lésions nombreuses, associées à une rupture diffuse de la BHR et nécessitant un traitement combiné à des IVT d'anti-VEGF ou de corticoïdes. Le traitement des TelCaps reste difficile quand ces dernières sont de petite taille, mais il est nettement plus accessible pour les lésions plus volumineuses de taille > 150 µm.

1. Indications du laser

Seules les TelCaps associées à un épaississement rétinien en regard sont une indication à traiter, que l'œdème soit extrafovéolaire, parafovéolaire ou atteigne le centre. En effet, il peut exister des TelCaps "silencieuses" cliniquement, c'est-à-dire non associées à une rupture de la BHR et donc sans œdème de voisinage. En revanche, ces lésions sont à surveiller puisqu'elles peuvent devenir source d'œdème par modification de leur paroi au cours du temps.

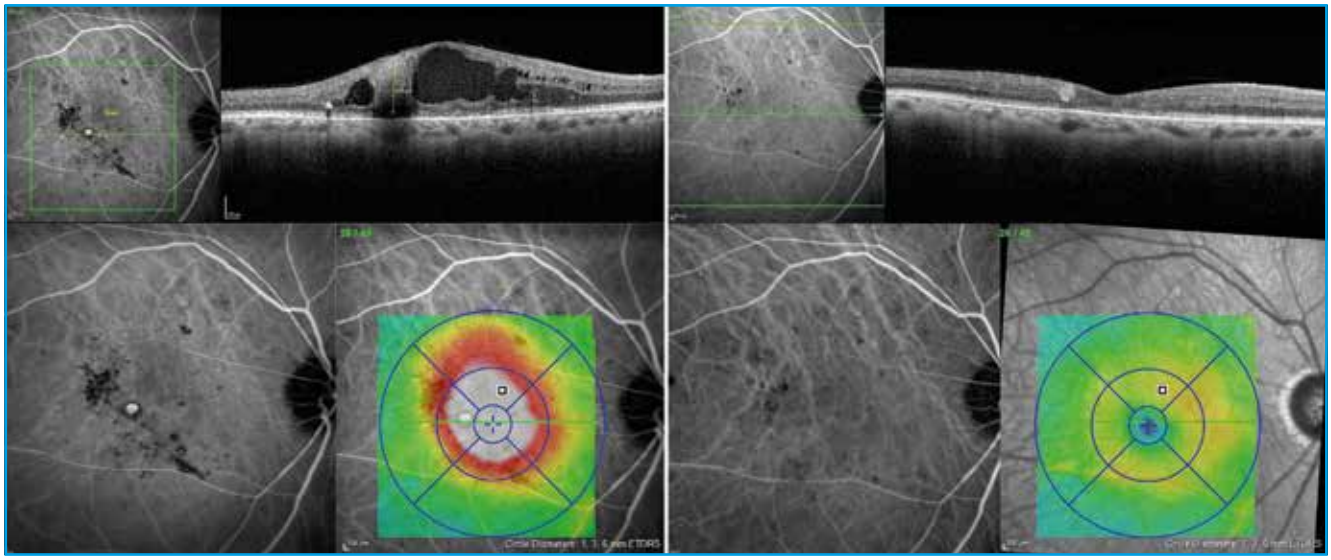


Fig. 8 : Aspect pré- et post-laser d'une TelCap isolée. L'épaississement rétinien s'est totalement normalisé 2 mois après 1 séance unique de photocoagulation ciblée. La lésion garde un aspect hyperréflectif résiduel en OCT, mais a totalement disparu en ICG.

L'accessibilité conditionne le traitement de la lésion, une distance minimale à la fovéa devant être respectée (empiriquement définie à 750 µm). Les lasers à navigation automatisée procurent désormais une sécurité supplémentaire et permettent de traiter des lésions très proches du centre (dans les 500 µm autour de la fovéa). Il ne faut donc pas hésiter à adresser en centre spécialisé équipé avec ce type de laser pour la réalisation du laser de ces formes particulièrement délicates.

En cas de lésions multiples regroupées (clusters), il faut essayer de cibler le maximum de lésions. À noter que des microanévrysmes sont parfois situés à proximité des TelCaps, mais le traitement unique des TelCaps suffit le plus souvent à faire régresser l'œdème.

La taille des TelCaps est aussi un élément déterminant la réussite de leur occlusion, les lésions de gros diamètre étant plus faciles à traiter. La transparence des milieux, la stabilité de la fixation du patient sont également des éléments à prendre en compte qui peuvent parfois empêcher le traitement.

Il est important de noter qu'en cas de drusen ou de DMLA ipsi- ou controlatérale associés, le traitement par laser est contre-indiqué car il peut déclencher la survenue d'une néovascularisation secondaire par altération de l'épithélium pigmentaire (EP). Les TelCaps situées dans le faisceau inter-papillo-maculaire ne doivent pas non plus être traitées, car il existe un risque d'altération des fibres nerveuses secondaire à la diffusion thermique, en particulier si les lésions sont au contact des fibres optiques.

2. Technique de réalisation du laser

La technique de photocoagulation consiste à repérer précisément la lésion à l'aide d'une lentille de contact permettant la visualisation du pôle postérieur, avec un facteur magnifiant proche de 1. Il est utile de s'aider de l'angiographie en ICG pour mieux repérer les lésions par rapport aux vaisseaux rétiniens. La taille des impacts est de 50 à 100 µm. La durée des impacts est de 10 à 60 ms. La puissance minimale à laquelle débuter est de 100 mW.

Le blanchiment ou le changement de coloration de l'anévrysme (prenant parfois un aspect grisé) doit être obtenu pour aboutir à sa thrombose, et parfois 3 ou 4 impacts sont nécessaires (***fig. 6B et C***) [2]. Il est fréquent de manquer la cible et de créer ainsi un ou des impact(s) sur l'épithélium pigmentaire sous-jacent. Cela n'a pas de conséquence tant que le nombre d'impacts manqués est faible. Une durée d'exposition courte limitera l'extension des cicatrices. Un contrôle par OCT peut être effectué immédiatement après la séance de laser, permettant de vérifier que l'impact a été correctement réalisé. En effet, si le contenu de la lésion devient hyperréflectif, c'est que la photo-thrombose a été efficace.

Quelques semaines seulement sont nécessaires pour obtenir une réduction significative de l'épaisseur maculaire, les exsudats disparaissant quant à eux en plusieurs mois. Parfois, la TelCap peut se reperfuser. Il est donc conseillé de contrôler le patient 2 à 3 mois après la séance initiale. Des séances de photocoagulation complémentaires peuvent être effectuées en cas de résultat insuffisant, si la lésion est toujours perméable en angiographie et que l'épaisseur maculaire ne s'est pas modifiée.

Les lasers automatisés équipés d'un système d'*eye-tracking* permettent notamment de traiter des lésions relativement

proches du centre fovéolaire et les résultats sont très prometteurs, même si les modalités de traitement nécessitent une standardisation et restent encore très dépendantes de l'opérateur [9, 10]. Un projet de consensus permettant d'aboutir à une meilleure standardisation des pratiques est en cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bourhis A, Girmens JF, Boni S *et al.* Imaging of macroaneurysms occurring during retinal vein occlusion and diabetic retinopathy by indocyanine green angiography and high resolution optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010;248:161-166.
2. Paques M, Philippakis E, Bonnet C *et al.* Indocyanine-green-guided targeted laser photocoagulation of capillary macroaneurysms in macular oedema: a pilot study. *Br J Ophthalmol*, 2017;101:170-174.
3. Castro Farías D, Matsui Serrano R *et al.* Indocyanine green angiography for identifying telangiectatic capillaries in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 2019;104:509-513.
4. Ueda T, Gomi F, Suzuki M *et al.* Usefulness of indocyanine green angiography to depict the distant retinal vascular anomalies associated with branch retinal vein occlusion causing serous macular detachment. *Retina*, 2012;32:308-313.
5. Ogura S, Yasukawa T, Kato A *et al.* Indocyanine Green Angiography-Guided Focal Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*, 2015;234:139-150.
6. Darche M, Verschueren A, Castro Farias D *et al.* Confocal microscopy of telangiectatic capillaries (TelCaps) and other features of microvascular remodeling following branch retinal vein occlusion. *J Anat*, 2022.
7. Chaperon M, Kodjikian L, Agard E *et al.* Screening of telangiectatic capillaries in chronic macular edema based on multimodal imaging: a study of 101 eyes. LyoMAC1 study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022;260:2501-2508.
8. Allingham MJ, Mukherjee D, Lally EB *et al.* A Quantitative Approach to Predict Differential Effects of Anti-VEGF Treatment on Diffuse and Focal Leakage in Patients with Diabetic Macular Edema: A Pilot Study. *Transl Vis Sci Technol*, 2017;6:7.
9. Nozaki M, Kato A, Yasukawa T *et al.* Indocyanine green angiography-guided focal navigated laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol*, 2019;63:243-254.
10. Amoroso F, Pedinielli A, Colantuono D *et al.* Selective Photocoagulation of Capillary Macroaneurysms by Navigated Focal Laser. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2021;52:366-373.

Les auteurs ont déclaré des liens d'intérêts avec les laboratoires Lumibird.

Congrès – SFO

Capsulotomie premium au laser YAG : philosophie, technologie et pratique

COMPTE RENDU RÉDIGÉ PAR
A. REZKALLAH
Service d'Ophtalmologie, CHU, LYON.

L'opacification capsulaire postérieure est une complication fréquente de la chirurgie de la cataracte, survenant dans des délais très variables [1]. Les symptômes visuels provoqués par la perte de transparence du cristallin sont tout aussi invalidants que proches de ceux de la cataracte. Une prise en charge adaptée est nécessaire par capsulotomie au laser YAG. Malheureusement, cette technique, bien que couramment utilisée, n'est pas sans risque. Le Pr Béatrice Cochener-Lamard a fait le point sur ces capsulotomies au cours d'un symposium organisé par Lumibird Medical lors du dernier congrès de la SFO.

L'opacification capsulaire postérieure

Elle se traduit par des perles d'Elschnig, des plis capsulaires, une fibrose et la formation d'un anneau de Soemmering [2]. Les principaux signes fonctionnels sont une baisse d'acuité visuelle de loin et de près, la perception de halos et une altération de la sensibilité aux contrastes [2].

L'opacification capsulaire postérieure est de survenue plus précoce chez les patients jeunes et les enfants. Myopie forte, diabète et inflammation active sont également des facteurs de risque de survenue précoce [2]. Un polissage capsulaire peropératoire soigneux est prépondérant dans la prévention de cette opacification précoce [2].

Les implants diffractifs multifocaux et EDOF sont à l'origine d'une déperdition lumineuse de 12 à 15 % environ [3] et ainsi d'une majoration de la dégradation de la perception des contrastes dès le début de l'opacification [4].

La capsulotomie au laser YAG

20 à 50 % de capsulotomies au laser YAG sont réalisées entre 2 et 5 ans en postopératoire [5]. Il n'est pas recommandé de réaliser une capsulotomie au laser YAG avant 6 mois.

La réalisation d'une capsulotomie au laser YAG nécessite une courbe d'apprentissage. Il est recommandé de dilater la pupille et d'utiliser un verre de focalisation spécifique. Historiquement, il existe différentes formes de réalisation du laser (cruciforme ou sphérique) [6]. L'énergie utilisée varie entre 1 et 2 mJ. Le traitement post-laser comprend classiquement un traitement hypotonisant ainsi qu'un anti-inflammatoire non stéroïdien.

Les risques, à ne pas minimiser, comprennent essentiellement des impacts sur l'implant mais également des corps flottants [7] et un œdème maculaire cystoïde (surchauffe vitréenne). Sur les implants diffractifs, le focus est plus difficilement réalisable et la gêne visuelle entraînée par les corps flottants peut être majorée.

La pratique médicale du laser YAG : enquête LUMIBIRD MEDICAL

Cette étude a sollicité 200 ophtalmologistes sélectionnés au hasard et a reçu 113 réponses. Parmi les praticiens ayant répondu, environ 40 % n'utilisent pas de verre de traitement, 50 % créent une ouverture ≤ 4 mm et 79 % utilisent une focalisation postérieure.

Tango Reflex™ Neo YAG/SLT

Il s'agit d'une nouvelle génération de laser YAG dotée d'une plage de défocalisation postérieure étendue à 2 mm (***fig. 1 et 2***).

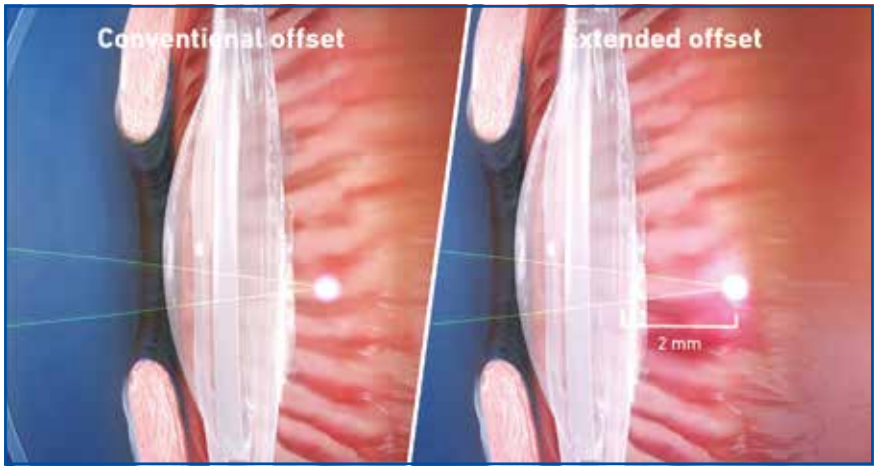


Fig. 1 : À gauche, laser YAG conventionnel ; **à droite**, laser Tango Reflex™ Neo YAG avec décalage postérieur étendu.

Congrès – SFO

- Offset : défocalisation de l'impact en arrière du plan focal (jusqu'à 2 mm).
- Dosage de l'énergie préalable au traitement : à partir de 2,0 mJ (à la hausse ou à la baisse si nécessaire).

Fig. 2 : Plage de défocalisation postérieure étendue à 2 mm.

La technologie Reflex associée au laser utilise le principe du miroir réfléchissant mobile et une véritable lumière coaxiale. Elle offre un contrôle avancé de l'illumination et de la gestion du contraste (reflet rétinien total, partiel ou nul). Lorsque la lampe à fente est positionnée en position coaxiale, l'axe visuel de l'opérateur converge avec l'illumination de la cible et le faisceau laser sur un même niveau de focalisation. L'opérateur peut alors modifier l'angle d'éclairage afin de visualiser avec grande fidélité la capsule postérieure.

Le laser présente une cavité de refroidissement active qui permet d'assurer la stabilité et la répétabilité des tirs laser. Le taux de répétition est de 4 Hz. Le faisceau de visée à deux spots offre une lumière verte facilitant la localisation et la focalisation. L'usage d'un verre de traitement est primordial (verre d'Abraham ou Brasse WF).

Le mécanisme d'action de la technique PROcap (*Premium Refractive Outcome Capsulotomy*) diffère de la photodisruption YAG conventionnelle.

Avec la technique de capsulotomie conventionnelle, une brève impulsion laser est délivrée derrière la capsule postérieure (100 à 200 µm). Elle entraîne une ionisation de la matière intraoculaire et la formation d'un plasma. Il s'ensuit la croissance puis la désintégration d'une bulle de cavitation engendrant une onde de choc et donc un effet mécanique responsable de l'ouverture de la capsule. La technique "PROcap" est, quant à elle, mise en œuvre à une distance de 2 mm de la capsule postérieure. Grâce à cette distance accrue, le cycle de vie de la bulle de cavitation se déroule dans son entièreté : croissance de la bulle de cavitation succédée par l'implosion asymétrique de celle-ci, engendrant la formation d'un jet liquide dirigé vers la capsule postérieure. En effet, en laissant une distance suffisante entre le tir laser et la capsule (2 mm), l'étape finale de collapsus de la bulle propulse un jet de liquide à grande vitesse de la bulle vers la limite du solide. Ainsi, c'est le jet de liquide et non l'onde mécanique qui se propage et qui cause l'ouverture de la capsule, sans risque d'impact néfaste sur l'implant du fait de la distance de sécurité associée. Le collapsus de la bulle de cavitation produit un puissant effet de jet hydraulique, disséquant proprement les tissus avec un minimum de débris (***fig. 3***).

La technique PROcap consiste à délivrer le traitement laser à partir du centre de la capsule. Ainsi, impact après impact, l'ouverture est élargie et il est possible d'enrouler sur elles-mêmes les berges

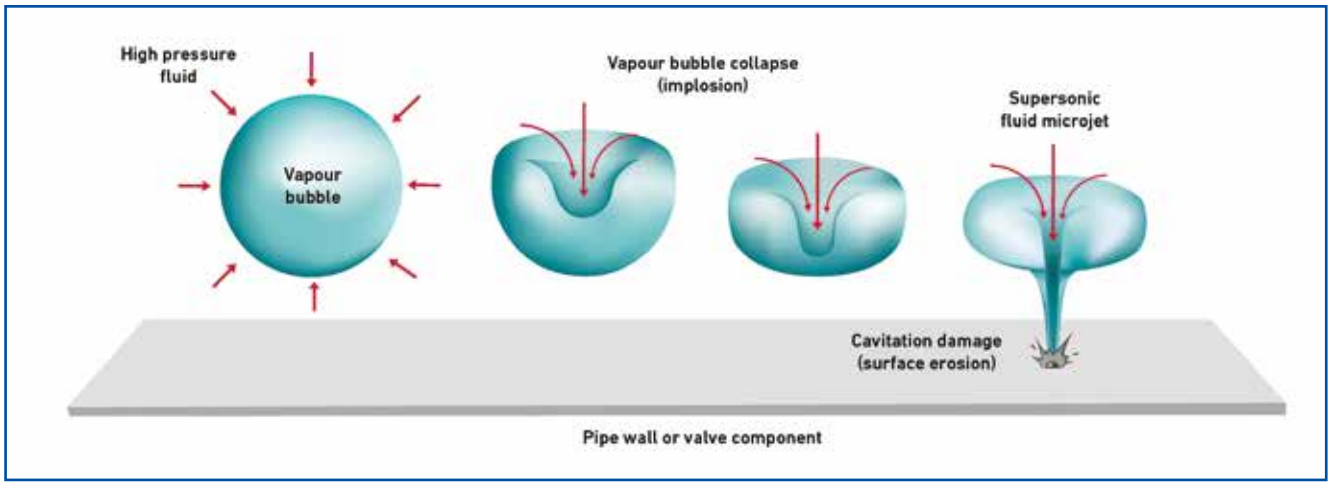


Fig. 3 : Cycle d'une bulle de cavitation.

de la capsule (***fig. 4***). Elle sécurise totalement la procédure de capsulotomie (marquage d'IOL) et réduit significativement les corps flottants associés au traitement : aucun reliquat capsulaire ne flotte dans le vitré.

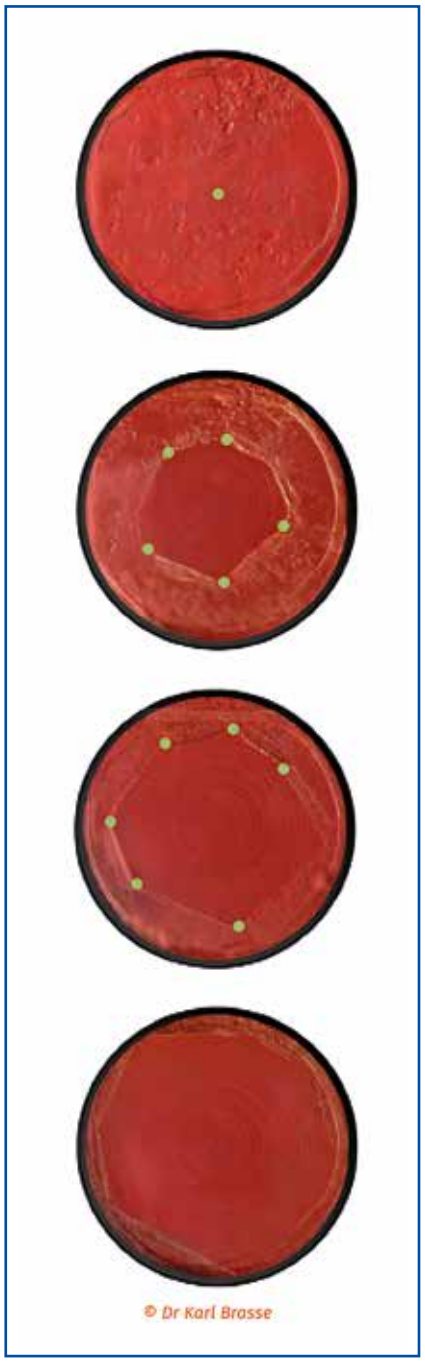


Fig. 4 : *Premium Refractive Outcome Capsulotomy* (PROcap).

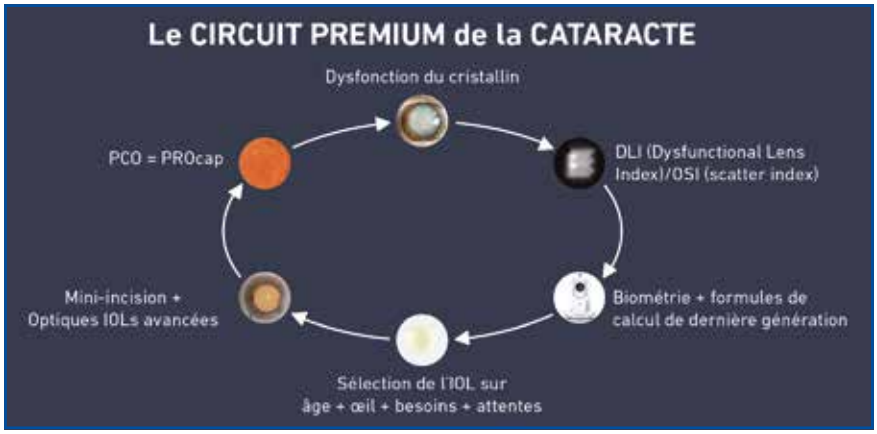


Fig. 5 : La cataracte est une pathologie du cristallin. Dans un contexte de prise en charge optimale de cette maladie, il convient dans un premier temps de caractériser cette dysfonction puis de calculer l'implant avec l'utilisation d'une biométrie et des formules de calcul de dernière génération. Le choix de l'implant est une étape complexe, prépondérante et multifactorielle (âge, besoins des patients, attentes, caractéristiques intrinsèques de l'œil). Pour des résultats chirurgicaux optimaux, l'usage de mini-incisions et d'implants premium est conseillé. Comme la cataracte secondaire est très invalidante et survient chez près de 80 % des patients, l'usage du *Premium Refractive Outcome Capsulotomy* pour réaliser une capsulotomie premium au laser YAG vient compléter cette prise en charge optimale en limitant le risque de complications, notamment le risque d'impacts sur l'implant et de corps flottants invalidants.

Conclusion

L'opacification capsulaire postérieure est de survenue fréquente après une chirurgie de la cataracte. Son retentissement est majeur pour le patient, avec notamment une baisse d'acuité visuelle et d'autres symptômes proches de ceux de la cataracte primitive.

La capsulotomie postérieure au laser YAG en est le traitement de référence. La réalisation de la capsulotomie nécessite une courbe d'apprentissage et peut être à l'origine de complications qu'il convient de ne pas minimiser. Ainsi, la recherche dans ce domaine de prise en charge est nécessaire pour optimiser le potentiel visuel de tous les patients, d'autant plus dans les contextes d'implant premium.

Le Tango Reflex ™ Neo YAG/SLT est une nouvelle génération de laser YAG dotée d'une plage de défocalisation postérieure étendue, autorisant la mise en œuvre d'un traitement plus aisé et plus sécuritaire de la capsulotomie ainsi qu'une réduction des risques associés. Il s'inscrit dans un cadre de prise en charge moderne de circuit premium de la chirurgie de la cataracte (***fig. 5***)

BIBLIOGRAPHIE

1. Karahan E, Er D, Kaynak S. An Overview of Nd:YAG Laser Capsulotomy. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*, 2014;3:45-50.
2. Wormstone IM, Wormstone YM, Smith AJO *et al.* Posterior capsule opacification: What's in the bag? *Prog Retin Eye Res*, 2021;82:100905.
3. Portney V. Light distribution in diffractive multifocal optics and its optimization. *J Cataract Refract Surg*, 2011;37:2053-2059.
4. Borkenstein AF, Borkenstein EM. Analysis of YAG Laser-Induced Damage in Intraocular Lenses: Characterization of Optical and Surface Properties of YAG Shots. *Ophthalmic Res*, 2021; 64:417-431.
5. Gomaa A, Liu C. Nd:YAG laser capsulotomy: a survey of UK practice and recommendations. *Eur J Ophthalmol*, 2011;21:385-390.
6. Kara N, Evcimen Y, Kirik F *et al.* Comparison of two laser capsulotomy techniques: cruciate versus circular. *Semin Ophthalmol*, 2014;29:151-155.
7. Sim HE, Baik SH, Hwang JH. Visually Disturbing Vitreous Floaters following Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Capsulotomy: A Single-Center Case Series. *Case Rep Ophthalmol*, 2022;13:511-516.

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

LORSQUE 2 MONDES SE RENCONTRENT

1er et seul anticorps bispécifique ciblant le VEGF-A et l'Ang-2 dans la DMLAn et l'OMD[1]

- **VABYSMO® (faricimab) est un traitement de première intention dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative rétrofovéolaire, chez les patients adultes.[1,2]**
- **VABYSMO® (faricimab) est un traitement de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.**

Dans l'OMD, le choix entre les anti-VEGF dans le traitement de première intention reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'oeil traité [antécédent de glaucome ou d'hypertonie oculaire, statut du cristallin (phaque ou pseudophaque), antécédent de vitrectomie], du stade de la rétinopathie diabétique, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires, de l'âge du patient et des capacités du patient à observer le traitement.[1,3]

AMM obtenue le 15/09/2022.
Demande d'agrément aux collectivités et remboursement aux assurés sociaux en cours d'évaluation.
Liste I - Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA) en flashant ce QR code ou directement sur : *https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humanEPAR/vabysmo*
Retrouvez également l'ensemble des informations sur : *vabysmo.roche.fr*

VABYSMO®
faricimab

Ang-2 : angiopoïétine-2 ;
VEGF-A : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Vabysmo®.
2. Avis de la Commission de la Transparence de Vabysmo® du 18 Janvier 2023 (DMLAn).
3. Avis de la Commission de la Transparence de Vabysmo® du 18 Janvier 2023 (OMD).

M-FR-00008837-1.0-22/07/61150655/PM/004 - V02/23- Etabli en mai 2023