

d'Ophthalmologie

Tout ce qui est utilisé et prescrit en Ophtalmologie

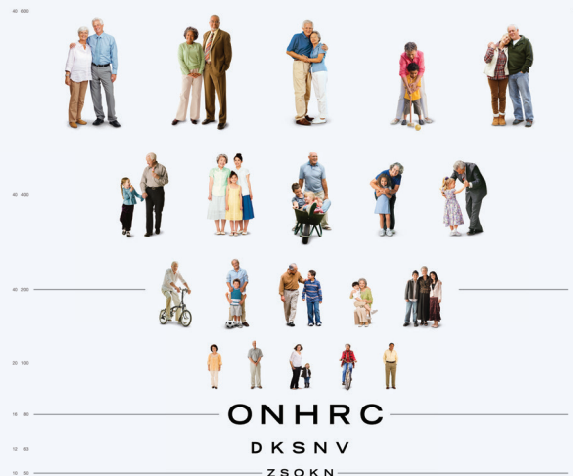


DMLA Indiqué en **1^{ère} intention** dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge^(1,2)
Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.

OVCR Indiqué en **1^{ère} intention** dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine^(1,3)
Il est recommandé de réaliser une angiographie à la fluorescéine avant la mise sous traitement afin d'écarter les formes ischémiques qui ne sont pas des indications des anti-VEGF. L'évolution de la forme œdémateuse vers la forme ischémique est possible sous traitement, il est recommandé de la surveiller.⁽³⁾
Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.

OMD NOUVEAU Indiqué dans le traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire du diabétique⁽¹⁾
Indication non remboursée séc. soc. et non agréée coll. à la date du 14 novembre 2014 (demandes à l'étude)

POUR AIDER VOS PATIENTS À VOIR LA VIE AU-DELÀ DES LETTRES



EFFICACITÉ et INJECTIONS ESPACÉES
possibles en phase de maintien^(1,2,3)



Mentions légales disponibles sur la base de données publique des médicaments
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> et sur le site Bayer HealthCare (<http://www.bayerhealthcare.fr>)

1. Résumé des caractéristiques du produit EYLEA®. 2. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 3 avril 2013. 3. Avis de la Commission de la Transparence EYLEA® du 11 juin 2014.

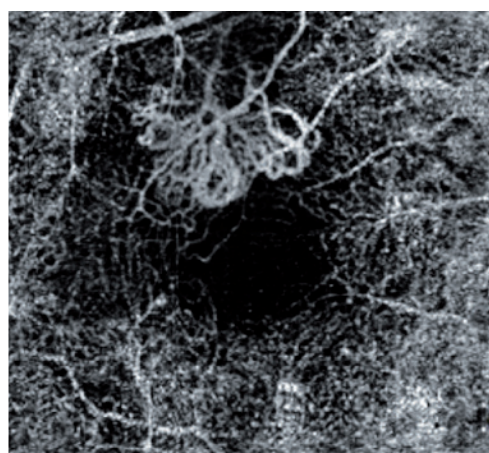
▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

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

DANS CE NUMÉRO, UN DOSSIER DMLA

d'Ophthalmologie

Tout ce qui est utilisé et prescrit en Ophtalmologie



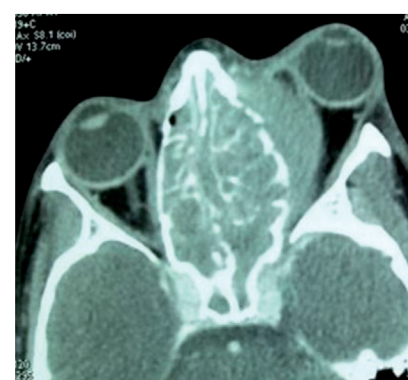
■ **ABERRATIONS OPTIQUES**

■ **FREINATION DE LA MYOPIE**

■ **EOG SENSORIEL ET PEV**

■ **HAZE APRÈS PKR**

■ **ESTHÉSIONEUROBLASTOME OLFACTIF
À RÉVÉLATION OPHTALMOLOGIQUE**



DOSSIER : DMLA, TOUJOURS PLUS LOIN

Comité scientifique

Jean-Paul Adenis (Limoges)
Vincent Borderie (Paris)
Tristan Bourcier (Strasbourg)
Antoine Brézin (Paris)
Béatrice Cochener (Brest)
Danielle Denis (Marseille)
Philippe Denis (Lyon)
Serge Doan (Paris)
Pascal Dureau (Paris)
Eric Frau (Paris)
Alain Gaudric (Paris)
Yves Lachkar (Paris)
François Malecaze (Toulouse)
Pascale Massin (Paris)
Christophe Morel (Marseille)
Pierre-Jean Pisella (Tours)
Eric Souied (Créteil)
Ramin Tadayoni (Paris)

Comité de rédaction

Florent Aptel (Grenoble)
Stéphane Arnavielle (Paris)
Catherine Creuzot-Garcher (Dijon)
Pierre Fournié (Toulouse)
Aurore Muselier (Dijon)
Véronique Pagot-Mathis (Toulouse)
Catherine Peyre (Paris)
Maté Streho (Paris)
Catherine Vignal-Clermont (Paris)
Benjamin Wolff (Paris)

Rédacteurs en chef

Segment postérieur : Vincent Gualino
Tél. : 05 63 03 03 04
v.gualino@cahiers-ophtalmologie.com
Segment antérieur : Thomas Gaujoux
Tél. : 01 34 04 21 44
t.gaujoux@cahiers-ophtalmologie.com

Directeur de la publication

Jean-Paul Abadie
jp.abadie@cahiers-ophtalmologie.com

Régie publicité

Corine Ferraro SARL DifuZion
GSM : 07 88 11 95 57
c.ferraro@cahiers-ophtalmologie.com

Assistante de direction

Laetitia Hilly : 01 34 04 21 44
l.hilly@cahiers-ophtalmologie.com

Maquettiste

Cécile Milhau : 06 26 79 16 43
c.milhau@editorial-assistance.fr

Abonnements

Offre sur 1 an (10 numéros par an) :
France : 55 euros, Étudiants (à titre individuel et sur justificatif) : 30 euros,
Étranger : 70 euros

Offre sur 2 ans (20 numéros par an) :
France : 88 euros, Étudiants (à titre individuel et sur justificatif) : 50 euros,
Étranger : 112 euros

Déductible des frais professionnels

Règlement à l'ordre d'Ediss

Voir le bulletin d'abonnement page 3

Les Cahiers d'Ophtalmologie

Ediss, Immeuble ISBA, Allée de la Gare,
95570 Bouffemont,
Tél. : 01 34 04 21 44 - Fax : 01 34 38 13 99
contact@editorial-assistance.fr

www.cahiers-ophtalmologie.com

RCS Pontoise B 395 287 766
ISSN : 1260-1055

Dépôt légal à parution

Impression

Imprimerie de Champagne
Z.I. des Franchises - 52200 Langres

Editorial

DMLA, toujours plus loin



C'est avec grand plaisir que je m'associe à l'équipe éditoriale et à l'équipe des auteurs qui ont rédigé ce magnifique numéro sur l'actualité de la DMLA en 2015.

Vous y trouverez une mise au point exhaustive sur l'état des connaissances sur les approches thérapeutiques et les protocoles thérapeutiques dans la DMLA exsudative. Les protocoles mensuels ont peu à peu laissé la place au PRN puis au *treat and extend* pour nous diriger maintenant vers des approches individualisées, dans l'intérêt des patients.

La dénomination de *switch* et de *switch back*, leurs objectifs et leurs principes y sont détaillés. Enfin, les traitements de nouvelle génération, les PDGF, donnent leurs premiers résultats dans les études de phase III, résultats très encourageants, du moins dans les néovaisseaux de type II (visibles).

La prise en charge du patient ne se limite pas à la prise en charge de l'œil atteint mais toute notre attention est également portée sur le deuxième œil. Son examen est riche en enseignements et primordial pour la vision globale du patient. Un examen systématique du deuxième œil permettra de dépister précocement l'apparition d'une néovascularisation avant même les premiers symptômes.

Toujours dans les DMLA exsudatives, dans le remarquable article sur les anastomoses chorio-rétiniennes est explicité le continuum entre drusen, drusen néovascularisés et anastomoses chorio-rétiniennes.

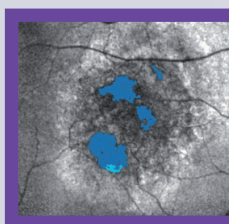
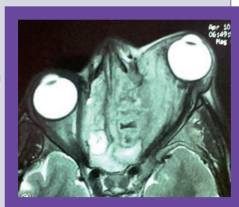
Bien souvent, la DMLA exsudative n'est pas isolée et peut cacher une DMLA atrophique. Il est fondamental de pouvoir détecter une DMLA atrophique sous-jacente dès le début de l'apparition de la DMLA, principalement par l'utilisation des clichés en autofluorescence. L'atrophie sous-jacente va conditionner le pronostic visuel final.

Pour terminer, ce numéro spécial sur la DMLA vous présente une remarquable, extraordinaire et incroyable imagerie maculaire : l'angio-OCT. Cette nouvelle technique d'imagerie permet de visualiser, avec grande précision, la vascularisation de toutes les couches de la rétine neuro-sensorielle, des couches les plus superficielles jusqu'à la vascularisation choroïdienne. Surtout, et c'est là son intérêt majeur, elle permet de visualiser la néovascularisation choroïdienne dans le cadre de la DMLA et d'apprécier l'efficacité des thérapeutiques sur la progression des néovaisseaux.

En espérant que la lecture de ce numéro aura pu améliorer et mettre à jour vos connaissances et surtout que vous trouverez un grand plaisir à le lire.

Eric Souied
Hôpital Intercommunal de Créteil

Couverture : R. Abada, M. Abou-Elfadl, V. Caillaux, F. Gherdaoui, F. Kadiri, M. Mahtar, A. Miere, S. Rouadi, M. Roubal, O. Semoun, A. Sikorav, E.H. Souied



Sommaire

n°187 - Février 2015

Les Actualités

4 Tiers payant généralisé

5 Grève de la carte vitale

Cahier Optique

9 Aberrations optiques. 1. Définitions, moyens de mesure et conséquences visuelles

Jean-Christophe Gavrilov

Cahier Contactologie

13 Freinage de la myopie. Les moyens disponibles

Richard Luscan

Cahier Clinique

16 EOG sensoriel et PEV : qu'en attendre et quand les demander ?

Christophe Orssaud

Cahier Chirurgie

20 Haze après PKR. Un rappel

Pierre-Julien Phelouzat, Emmanuel Guilbert

Présentation de l'interne

22 Un cas d'esthésioneuroblastome olfactif à révélation ophtalmologique

Maryame Abou-Elfadl, Reda Abada, Sami Rouadi, Mohammed Roubal, Mohammed Mahtar, Fatmi Kadiri

DMLA, toujours plus loin

Éditorial et coordination : Eric H. Souied

24 L'angio-OCT : l'angiographie sans colorant

Violaine Caillaux, Alexandra Miere, Farah Gherdaoui, Eric H. Souied

29 Sur l'utilisation des seringues préremplies

Sylvia Nghiem-Bufferet

32 Des drusen à la DMLA exsudative de type 3 débutante

Giuseppe Querques, Vittorio Capuano, Olivia Zambrowski

35 Anti-VEGF et DMLA exsudative : mise à jour

Mayer Srour, Hassiba Oubraham, Salomon Yves Cohen, Oudy Semoun, Eric Souied

38 Bilatéralisation dans la DMLA exsudative

Olivier Chevreau, Oudy Semoun, Rocio Blanco-Garavito

41 Une DMLA (exsudative) peut en cacher une autre (atrophique)

Anne Sikorav, Oudy Semoun

Dans ce numéro : encartage PCO et Sanotek

Bulletin d'abonnement

☐ Oui, je m'abonne aux *Cahiers d'Ophtalmologie*

*déductible de vos frais professionnels

☐ pour 1 an (10 numéros)*

☐ France : 55 euros

☐ Autres pays : 70 euros

☐ Étudiants français (à titre individuel et sur justificatif) : 30 euros

☐ pour 2 ans (20 numéros)*

☐ France : 88 euros

☐ Autres pays : 112 euros

☐ Étudiants français (à titre individuel et sur justificatif) : 50 euros

☐ Je joins mon règlement de € à l'ordre d'EDISS par ☐ Chèque bancaire ☐ Chèque postal ☐ Autre

☐ Je souhaite recevoir une facture pour ma comptabilité ☐ Je réglerai à réception de votre facture

Nom Prénom

Adresse complète :

Code postal [] [] [] [] Ville

Merci de préciser : Votre mode d'exercice : ☐ libéral ☐ hospitalier

☐ Autre (Précisez SVP) :

Votre année de thèse : Votre e-mail :

Adressez ce bulletin à :
Les Cahiers d'Ophtalmologie
Immeuble ISBA, Allée de la Gare,
95570 Bouffemont
Tél. : 01 34 04 21 44 - Fax : 01 34 38 13 99

ou abonnez-vous en ligne :
cahiers-ophtalmologie.com

BU 187

Tiers payant généralisé : Gouvernement et Président tentent de rassurer

Le Gouvernement lâcherait-il du lest sur le tiers payant généralisé ? Dans ce feuilleton qui l'oppose depuis plusieurs semaines aux médecins, on peut avoir plusieurs interprétations pour un même propos. C'est le cas d'une déclaration sortie d'une réunion qui s'est tenue fin janvier entre le ministère de la Santé et les syndicats de médecins : « *Le ministère propose d'ajouter les étudiants ainsi que les malades en affection de longue durée (ALD) à la liste des actuels bénéficiaires du tiers payant généralisé* », a rapporté au *Parisien* le Dr Jean-Paul Hamon, président de la Fédération des médecins de France (FMF). Un pas de plus vers un tiers payant généralisé ? Pas pour ce syndicaliste qui y voit plutôt un possible pas en arrière

du ministère, comme un moyen de lâcher du lest sur le caractère obligatoire de cette mesure.

Mais en attendant de trouver un accord sur cette mesure phare qui sera examinée au Parlement en avril, les grèves de médecins suivent leur cours. Tout d'abord, celle des syndicats d'internes entamée le 29 janvier et illimitée, mais aussi celle des généralistes prévue le 19 mars. Des praticiens tous unis contre la loi de santé.

Dans ce contexte tendu, le Président de la République s'est employé à rassurer les médecins. Lors de sa conférence de presse du 5 février, il a indiqué que le tiers payant généralisé ne serait mis en place que si un mécanisme simple de paiement est possible pour les professionnels

de santé. Et pour dissiper encore les craintes, le Dr Olivier Véran, rapporteur du premier volet de la loi de santé, est même allé plus loin. Il suggère des « pénalités » contre les organismes payeurs (mutuelles et caisses) en cas de défaut ou retard de paiement. ■

Les complémentaires santé à l'affut ?

Dans cette ambiance débordante de bonnes intentions, les présidents des trois fédérations de complémentaires santé, Etienne Caniard (Mutualité française), Bernard Daeschler (institutions de prévoyance, CTIP) et Bernard Spitz (sociétés d'assurances, FFSA), ont présenté le 8 février le

dispositif commun qu'ils proposent aux professionnels de santé, avec l'objectif affiché d'un déploiement généralisé au 1^{er} janvier 2017. Celui-ci reposerait sur une garantie de paiement obtenue grâce à la reconnaissance automatique des droits du patient, un engagement en matière de délais de paiement, un

point de contact unique et multicanal. Une association des complémentaires santé assurerait la mise en œuvre de ce projet. Cette proposition positionne les complémentaires en interlocuteurs incontournables sur un dossier longtemps piloté techniquement par le seul régime obligatoire. Dossier à suivre...



Grève de la carte Vitale : impact faible sur les télétransmissions selon la Sécu

Depuis le 5 janvier 2015, l'opposition des médecins à la loi de santé est marquée par une grève de la carte Vitale (arrêt de la télétransmission). Mais pour l'assurance-maladie, pas de panique, ce mode d'action serait peu suivi.

Dans un communiqué de presse publié fin janvier, elle indique : « *Alors qu'au cours de la deuxième semaine de janvier 2015 (du 5 au 11 janvier), le nombre de feuilles de soins électroniques (FSE) transmises à l'issue des consultations avait enregistré une baisse réelle, mais modérée (-13 % par rapport à la période équivalente en*

2014), cette baisse n'est plus que de 5,7 % la troisième semaine (du 12 au 19 janvier). » Elle était inférieure à 5 % le lundi 19 janvier, souligne l'assurance-maladie. Des chiffres que le Dr Luc Duquesnel, président de la branche généraliste de la Csmf (Unof) a du mal à comprendre. « *Ce mouvement est très suivi* », a-t-il annoncé lors d'une conférence de presse. « *Les gens qui travaillent dans les caisses d'assurance-maladie nous disent qu'ils sont inondés de feuilles de soins papier, par dizaines de milliers* », a-t-il ajouté.

Par ailleurs, la Sécurité

sociale indique que compte tenu des délais de transmission des FSE par les assurés, elle n'est pas en mesure aujourd'hui d'estimer « *l'impact potentiel sur les délais de traitement* ». Auparavant, l'assurance-maladie annonçait aux Français deux mois de retard pour le remboursement de leur consultation. Mais pas pour tout le monde ! Car « *les organismes d'assurance-maladie s'attachent d'ores et déjà à prioriser le traitement des feuilles de soins en fonction des montants des remboursements en jeu* », précise l'organisme. ■

Délais d'attente : première cause de renoncement aux soins des Français

« *Le credo affiché de l'égalité devant les soins ne fonctionne pas* », constatent les auteurs de l'Observatoire de l'accès aux soins Jalma/l'op parue début février. En effet, 65 % des Français estiment que notre système s'est dégradé. Les patients pointent du doigt les délais d'attente chez les spécialistes. Pour 67 % d'entre eux, c'est même la première cause de renoncement aux soins. Depuis 2011, révèle cette enquête, le délai moyen est passé de 44 à 51 jours. Avec des pics pour certaines disciplines : 57 jours pour un gynécologue et 111 jours pour l'ophtalmologiste. Pour ces derniers, la délégation de tâches aux orthoptistes qui vient d'obtenir un finance-

ment pour deux ans sur l'ensemble du territoire devrait raccourcir considérablement ce délai, le protocole déjà testé dans les Pays-de-la-Loire ayant permis de le réduire de neuf mois en moyenne à quinze jours.

Malgré cette initiative qui va dans le bon sens, l'étude « *atteste d'une dynamique en profondeur de la dégradation de l'accès aux soins spécialisés* », note Jalma. Surtout lorsqu'on habite des régions désertées par les médecins. Les patients attendront 21 jours en PACA pour voir un cardiologue, 72 s'ils ont élu domicile en Picardie ou en Bourgogne. Ces inégalités ne touchent pas que les terres agricoles, l'Île-de-France en est également

victime.

Par ailleurs, l'hôpital n'est pas épargné par ce constat. C'est même là que l'accès aux soins s'est le plus détérioré : « *Il faut patienter 42 jours en moyenne avant une opération chirurgicale et 49 pour y obtenir un rendez-vous avec un spécialiste* ».

Enfin, si les raisons financières ne sont plus en première position des motifs de renoncement aux soins, elles ont néanmoins progressé de 3 points pour le généraliste (30 %) et de 4 points pour le spécialiste (46 %). Dans cette appréciation pessimiste de la chaîne de soins, les Français épargnent les médecins et les personnels soignants. C'est l'organisation qui est en cause. ■

D'après la Mutualité française, les réseaux de soins se développent au profit des patients

Il y a un an, la loi Le Roux autorisait toutes les complémentaires santé à contractualiser avec les opticiens, dentistes et audioprothésistes pour donner accès à leurs assurés à des soins de qualité à un tarif négocié. Résultat, entre 2012 et 2014, la part des Français ayant accès à un réseau de soins a progressé de 34 %, a indiqué le 30 janvier Etienne Caniard, président de la Mutualité française, devant l'Association des journalistes de l'information sociale.

En détail, il a indiqué qu'une majorité des adhérents mutualistes (55 %) a pu bénéficier d'un réseau optique l'an passé. Cette proportion est identique pour l'audioprothèse et elle est de 29 % pour le secteur dentaire. « *Tous ces patients bénéficient de produits de qualité à des coûts moindres, ce qui permet de réduire leur reste à charge* », a-t-il rappelé. Face à ce bilan, la Mutualité française a réalisé des projections : « *si tous les concitoyens pouvaient bénéficier d'un réseau de soins, qu'il soit dentaire, d'optique ou d'audioprothèse, avec une diminution des prix de 15 %, une économie potentielle de 1,9 milliard d'euros serait réalisée par les ménages* », estime Etienne Caniard. Dans ce cas de figure, « *en optique par exemple, ce reste à charge serait réduit de 65 euros par équipement* », a-t-il conclu. ■

Chirurgie ambulatoire : l'Igas dénonce les freins trop nombreux

La France est à la traîne dans la chirurgie ambulatoire. Une opération sur deux devrait être réalisée en hôpital de jour d'ici 2018, selon le dernier rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (Igas) et de l'Inspection générale des finances (IGF). La ministre de la Santé s'était donc montrée un peu trop optimiste en avril dernier, en annonçant que l'objectif serait atteint en 2016. En effet, alors que le taux global de chirurgie ambulatoire a atteint 44,7 % en septembre dernier (+2,4 points en un an), c'est le secteur public qui est à la traîne avec 30 % d'hospitalisations ambulatoires seulement. « *La tendance de progression n'est pas suffisante pour atteindre l'objectif d'une pratique ambulatoire majeure à l'horizon*

2016 », tranche l'Igas. Dans son analyse, l'Inspection met en lumière de nombreux freins au recours plus large à l'ambulatoire. La réorganisation de l'hôpital est un obstacle majeur, puisqu'elle demande de repenser les locaux et de former les équipes. « *L'exigence de la chirurgie ambulatoire est d'abord d'essence organisationnelle : la prise en charge dans le délai de 12 heures nécessite une organisation nouvelle, centrée sur le patient* », précisent les auteurs du rapport. Par ailleurs, tous les patients ne sont pas éligibles à l'ambulatoire. L'isolement social ou géographique d'un individu constitue une contre-indication à ce mode de prise en charge. Son état de santé peut aussi nécessiter une

hospitalisation de nuit. Le rapport de l'Igas met aussi le doigt sur un problème plus difficile à résoudre : celui de la formation des chirurgiens et anesthésistes. « *Le constat d'une maîtrise insuffisante par les chirurgiens ou les anesthésistes des techniques opératoires et anesthésiques requises doit entraîner la mise en place par l'établissement d'actions adaptées de perfectionnement des pratiques* », soulignent ses auteurs.

Pourtant, de nombreux bienfaits sont observés

L'Igas rappelle le dernier bilan réalisé par la Haute Autorité de santé qui montre qu'en plus de réduire les délais d'attente, l'hospitalisation de jour réduit le risque d'infections nosocomiales. Elle demande aussi d'avoir recours à des

techniques de chirurgie moins invasives, ce qui améliore le confort post-opératoire du patient. De plus, les auteurs du rapport soulignent aussi « *une plus grande proximité du personnel soignant pendant la durée du court séjour des patients dans le centre de soins, ce qui diminue leur anxiété et améliore leur confort.* » Face à ces critiques, la bonne nouvelle pour la chirurgie ambulatoire se trouve dans le dernier rapport de l'INCa sur les cancers en France en 2014. Selon l'Institut national du cancer, la chirurgie ambulatoire se développe rapidement dans les traitements du cancer avec une progression de 28 % en trois ans. L'ambulatoire représente désormais un cinquième des hospitalisations de court séjour pour le traitement du cancer. ■

La Loi Macron pourrait durcir les règles de devis pour l'optique

Selon Marisol Touraine, la loi Macron ne devait pas comporter de dispositions relatives à la santé. Une promesse non tenue car les députés ont voté fin janvier l'amendement 1064 déposé par le député PS Razzy Hammadi qui entend durcir le contenu des devis dans les secteurs de l'audioprothèse et de l'optique.

Le texte entend obliger « *la personne qui vend au public un produit ou une prestation d'appareillage des déficients de l'ouïe ou d'optique-lunetterie inscrit sur la liste mentionnée à l'article L. 165 1* » à remettre « *avant la conclusion du contrat de vente, un devis détaillé comportant le prix de vente de chaque produit et de chaque prestation proposés ainsi que les modalités de prise en charge par les organismes de sécurité sociale.* » La note fournie avant le paiement devra reprendre ces éléments et préciser « *les informations permettant d'assurer l'identification et la traçabilité*

des dispositifs médicaux fournis ». Le tout sera transmis à la Sécurité sociale. Les manquements à ces obligations seraient passibles d'une amende administrative allant jusqu'à 3000 euros pour une personne physique et 15000 euros pour une personne morale. En réaction à ce vote, le Syndicat des opticiens entrepreneurs (SynOpE) a immédiatement rappelé à la ministre ses engagements. Dans un communiqué, il indique s'opposer « *fermement à toute introduction de disposition relative à l'exercice du métier d'opticien dans la loi Macron.* » Il rajoute : « *La problématique soulevée ici, outre la méthode qui apparaît de nature à entacher la possible concertation, doit s'analyser dans la stratégie globale de santé, et non au travers de mesures parcellaires et isolées.* » Résultat, alors que le texte doit encore être débattu au Sénat, le SynOpE demande d'ores et déjà son retrait. ■

Distinctions

Le Prix de la Fondation de l'œil

Ce Prix, doté de 50 000 euros, récompense des travaux de recherche originaux ou innovants dans le domaine de l'ophtalmologie ou des sciences de la vision. Ses lauréats ont été désignés par le comité Maladies de l'œil de la Fondation de France, présidé par le Pr Bahram Bodaghi. Deux chercheurs ont été récompensés cette année : Frédéric Chavane pour son travail sur l'amélioration des rétines artificielles et Guy Lenaers pour son approche visionnaire des maladies héréditaires du nerf optique.

Frédéric Chavane, chef de l'équipe Inférence et comportements visuels (InViBe) de l'Institut de neurosciences de la Timone (UMR 7289) à Marseille a en particulier découvert qu'une fine couche liquidienne entre l'implant et la rétine engendrait une diffusion électrique perturbant la transmission de l'information. Aujourd'hui, il travaille avec des physiiciens cherchant à rétablir une image conforme sur le cortex visuel primaire, notamment par le contrôle et par la stimulation des électrodes.

Guy Lenaers est responsable du groupe Neuropathies optiques héréditaires et désordres mitochondriaux de l'équipe Génétique, physiopathologie et thérapie des dystrophies rétinienne et du nerf optique (U1051-Inserm), à l'Institut des neurosciences de Montpellier. Après que son équipe ait découvert en 2000 l'implication du gène OPA1 dans l'atrophie optique dominante, Guy Lenaers a développé une démarche de thérapie génique pour deux formes de neuropathie optique héréditaires (NOH) ; les premiers résultats sur des modèles expérimentaux se révèlent prometteurs. À la suite de la découverte d'un nouveau mécanisme ciblant les mitochondries, son équipe a également initié une approche pharmacologique du traitement des NOH en partenariat avec un grand laboratoire pharmaceutique français. Le développement d'un médicament pourrait donc être envisagé. ■

Médicament

Une indication pédiatrique pour le **Travatan®**

L'indication du travoprost (Travatan® 40 µg/ml, Alcon) a été élargi par la Commission européenne au traitement de l'enfant de deux mois à 18 ans souffrant d'une hypertension oculaire ou d'un glaucome pédiatrique.

L'autorisation s'est appuyée sur une étude de 12 semaines de phase III randomisée, en double insu, en deux groupes parallèles (n = 152) comparant le travoprost au timolol. Selon les informations fournies par Alcon, une baisse de la PIO a été constatée après deux semaines de traitement et s'est maintenue pendant la durée de l'étude. La réduction de la PIO moyenne a été identique dans les deux groupes. Les réactions secondaires les plus fréquemment observées dans cette population infantile ont été une hyperhémie oculaire et la croissance des cils. ■

Feu vert pour l'AMM européenne d'**Ikervis®**

Le Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments a rendu un avis favorable pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché d'Ikervis® du laboratoire Santen dans le traitement de la kératite sévère chez les adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.

Sa substance active est la ciclosporine qui a pour effet de bloquer la libération de cytokines pro-inflammatoires et d'exercer un effet anti-inflammatoire sur les cellules de la surface oculaire. ■

Congrès et formations

La plateforme e-learning de Zeiss

Avec une première séance sur la technique du Smile, le 5 février, Zeiss a lancé cette plateforme 2.0 qui vous permettra de participer à des séances de formation d'une heure chez vous ou à l'hôpital, avec des tchats en direct, mais aussi de bénéficier de nombreux services : informations sur des événements répertoriés, le replay de vidéos, un service digital...

Prochains rendez-vous : • La qualité des locaux au service du standing de l'accueil patients (5/3) • La réfraction dans la chirurgie de la cataracte • Nouveaux ou futurs installés dans le privé : anticiper sa future activité (6/5) • Rétine/Glaucome (11/6)

Programme détaillé et inscriptions :
<http://www.ze-learn.fr>

Retina & Refractiva

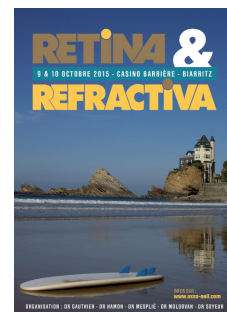
Casino de Biarritz

Vendredi 9 et samedi 10 octobre 2015

Organisateurs principaux :

L. Gauthier-Fournet, F. Hamon, N. Mesplé, M. Moldovan, R. Soyeur. Retina et Refractiva Biarritz ont décidé de s'unir afin de proposer aux congressistes une offre étendue de formation. La manifestation présentera des actualités et des synthèses en chirurgie réfractive, cataracte et pathologies rétinienne, avec une alternance de séances plénières et d'ateliers pratiques en petits groupes.

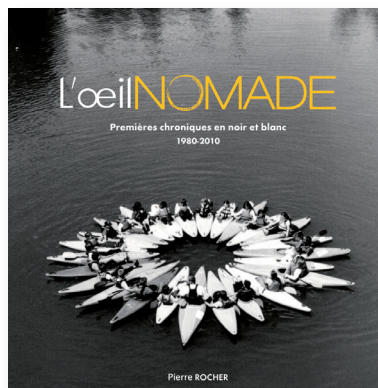
Renseignements et inscriptions :
tél. : 05 59 51 86 09, 05 59 51 86 65
– retinarefractiva@yahoo.fr
– www.asso-oeil.com



L'œil nomade

Premières chroniques en noir et blanc 1980-2010

Pierre Rocher



On connaît Pierre Rocher, une figure dans le milieu de l'optique, à la fois ancien industriel et opticien de renom (Vision Contact, Paris). On le connaît moins comme photographe qui doit sa vocation au hasard de la guerre, quand sa famille accueille Willy Ronis qui deviendra l'un des plus grands représentants de la photographie humaniste.

Dans cet ouvrage, Pierre Rocher montre sa fascination pour la technique et chaque chapitre est consacré à une forme : formes parfaites des avions, nouveaux espaces de la modernité, élan précis des ouvrages d'art... De courts textes, à la fois denses et lumineux, dialoguent avec des images en noir et blanc, multipliant les surprises et les lectures possibles.

CLM Éditeurs, 59 euros TTC, ISBN : 978-2-951699380

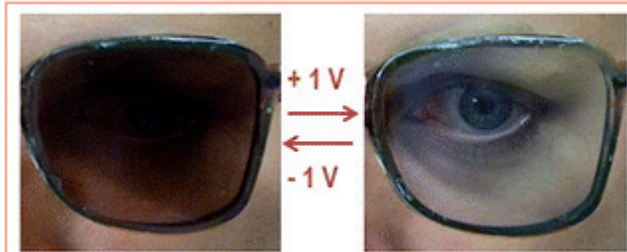
Disponible sur : www.edition-optique.com

Optique

Des verres solaires qui se teintent à la demande

Après cinquante nuance de gris, quatre nuances de brun ! C'est sous ce titre que des chercheurs du Georgia Institute of Technology (Atlanta, Etats-Unis) ont publié un article¹ présentant des verres de lunette qui se colorent rapidement à la demande par le porteur grâce à un petit interrupteur électrique. Il pourrait donc passer de ses lunettes de vue aux solaires en quelques secondes, avec la possibilité de choisir la coloration de son verre et non plus la subir¹.

Le verre est composé de quatre couches de polymères électrochromiques qui permettent d'obtenir une infinité de nuances de brun à partir des couleurs primaires cyan et jaune et des couleurs secondaires orange et bleu pervenche. Un phénomène d'oxydation provoqué par un influx électrique de faible intensité modifie la transmission de la lumière de 10 à 70 % en quelques secondes, contrairement aux verres photochromiques dont la phase de transition est parfois lente.



Autres avantages : ces nouveaux verres pourraient fonder derrière le pare-brise d'une voiture et assureraient une meilleure protection contre une très forte luminosité. Leur procédé de fabrication devrait permettre une production de masse pour le grand public, en proposant les différentes teintes de verres solaires actuellement sur le marché. ■

1. Österholm AM et al. Four shades of brown: tuning of electrochromic polymer blends toward high-contrast eyewear. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015;7(3):1413-21. DOI: 10.1021/am507063d

Des verres pour compenser le daltonisme

Grâce à une nouvelle technologie, les verres en polycarbonate Cx des lunettes de la société américaine EnChroma sont capables de filtrer certaines longueurs d'ondes qui provoquent la confusion des couleurs primaires chez les daltoniens. Ceux-ci pourraient ainsi améliorer de 30 % leurs capacités à identifier les couleurs et de 70 % la discrimination des couleurs. Contrairement aux lunettes solaires qui utilisent un seul revêtement, les verres de ces lunettes sont constitués d'une superposition de 100 couches de différentes opacités qui interagissent entre elles. Elles suppriment ainsi les rayonnements lumineux dont les longueurs d'onde dans le rouge et le vert sont mal perçues par les cellules coniques chez le daltonien et permettent d'envoyer un spectre décalé et amplifié au cerveau. Les couleurs perçues sont plus claires et plus brillantes, avec la possibilité de percevoir un beaucoup plus grand nombre de nuances.

Des améliorations notables de leur vision des couleurs ont été constatées par les porteurs qui ont essayé ces lunettes, certains d'entre eux distinguant certaines couleurs pour la première fois de leur vie. Ces lunettes correctrices, disponibles pour enfant et adulte, peuvent être équipées de verres unifocaux et progressifs et sont proposées à un prix de 350 à 450 dollars. ■

Carnet



Nous avons le très grand plaisir d'annoncer la naissance le 8 décembre dernier d'Appoline, fille de Thomas Gaujoux, rédacteur en chef des *Cahiers*, et de son épouse Cécile. Toute l'équipe des *Cahiers* se fait une joie d'adresser ses vœux de bonheur à Appoline.



Aberrations optiques.

1. Définitions, moyens de mesure et conséquences visuelles

Jean-Christophe Gavrilov

Avoir une « bonne vue » ne se résume pas à la mesure de l'acuité visuelle. La fonction visuelle dépend de plusieurs facteurs dont l'acuité visuelle, la sensibilité aux contrastes, le champ visuel et la qualité optique de l'œil. La qualité optique est liée aux aberrations optiques, aux phénomènes de diffraction et de diffusion, ainsi qu'à la résolution rétinienne et à l'intégration neurologique. Cet article définit les aberrations optiques, les moyens de les mesurer et leur conséquence sur la vision.

Dans un article suivant, seront développées les applications cliniques de l'aberrométrie dans les domaines de la chirurgie réfractive, de la chirurgie de la cataracte et dans celui de la contactologie.

Les aberrations optiques sont des défauts du système optique qui induisent une image dégradée de l'objet considéré et correspondent à une déformation d'un front d'onde lumineux après rencontre avec un dioptré. On distingue les aberrations optiques de bas degré qui sont corrigea- bles (amétropies sphéro-cylindriques) des aberrations de haut degré non compensables. Les aberrations de haut degré sont associées à une mauvaise qualité de vision. Néanmoins, l'exploitation de certaines propriétés de ces aberrations peut être bénéfique, comme par exemple la compensation de la presbytie par l'augmentation de la profondeur de champ liée à l'induction d'aberra- tions sphériques.

Lumière, front d'onde et aberrations optiques

La lumière

La lumière est le rayonnement perçu par les yeux. La nature corpusculaire ou ondulatoire de la lumière a fait l'objet de controverses, avant que la dualité onde-corpuscule ne soit établie au début du ^{xx}e siècle.

L'optique géométrique étudie les propriétés de la lumière en se basant sur le modèle du rayon lumineux et indépendamment de sa nature. Elle est fondée sur les principes de propagation rectiligne de Fermat et des lois

de la réfraction et réflexions de Snell-Descartes. Cette représentation est efficace pour décrire les systèmes dioptriques.

L'optique physique est basée sur la nature même de la lumière. On distingue l'optique ondulatoire de l'optique corpusculaire : l'*optique ondulatoire* considère que la lumière est une onde électromagnétique qui se déplace à une vitesse déterminée dépendante du milieu et qui est caractérisée par sa nature, sa vitesse de propagation, sa longueur d'onde et sa fréquence. La longueur d'onde de la lumière est comprise entre 400 nm et 700 nm. L'optique ondulatoire permet de décrire les phénomènes d'interférences et de diffractions. L'*optique corpusculaire* considère que la lumière est formée de photons et décrit les interactions du photon avec la matière.

Le front d'onde

Le front d'onde est la surface qui représente l'avancement de l'onde. À partir d'une source, un front d'onde se propage de la même façon que des ondulations à la surface d'un plan d'eau après y avoir jeté une pierre. La propagation se fait dans les trois dimensions de l'espace lorsque la source est lumineuse. La surface qui relie tout les points ayant mis le même temps de parcours depuis la source représente le front d'onde. Dans un milieu isotrope, le front d'onde est sphérique, centré sur la source. À distance de la source, on considère que la surface du front d'onde est devenue plate. Lorsque la surface du front

Paris

d'onde est déformée, cela signifie que certaines parties du front sont en avance et d'autres en retard. Cette différence se nomme déphasage et se mesure en micromètres.

Comportement du front d'onde lorsqu'il change de milieu : réfraction et aberrations optiques

• Exemple d'un front d'onde plan issu d'une lumière monochromatique

Lorsque le front d'onde traverse une lentille plane parallèle à sa surface (c'est-à-dire perpendiculaire à la direction du front d'onde), l'indice de la lentille étant plus élevé que celui de l'air, le front d'onde est ralenti. La lentille étant plane, le trajet parcouru au sein de la lentille est identique pour l'ensemble du front. À la sortie, le front d'onde a été uniformément ralenti sans déformation, il reste plan (figure 1).

Si le front d'onde traverse maintenant une lentille plan-convexe parallèle à sa surface, l'épaisseur de la lentille étant plus importante au centre qu'en périphérie, la partie du front d'onde traversant la lentille en son centre sera plus ralentie que celle qui passera par la périphérie. La partie centrale du front d'onde va ressortir de la lentille "en retard" par rapport à la partie périphérique. Le front d'onde sera déformé : il sera sphérique et centré sur le foyer image décrit en optique géométrique (figure 2).

La déformation d'un front d'onde d'une lumière monochromatique correspond aux aberrations optiques monochromatiques. Cette déformation peut être régulière et symétrique comme dans l'exemple précédent, ou bien anarchique. Une déformation complexe du front d'onde peut être décomposée par une transformation de Fourier comme une somme de déformations plus simples. Les aberrations sont mesurables à l'aide d'aberromètres et exprimées via le polynôme de Zernike.

• Exemple d'un front d'onde plan issu d'une lumière blanche (ou polychromatique)

Lorsqu'un front d'onde polychromatique rencontre une lentille oblique par rapport à sa surface, il va être réfracté. L'indice de réfraction du milieu varie en fonction de la longueur d'onde, c'est-à-dire que chaque longueur d'onde sera réfractée de façon différente. L'onde lumineuse polychromatique va se décomposer en plusieurs ondes lumineuses monochromatiques. C'est l'exemple de l'arc-en-ciel ou du prisme de Newton. En optique, l'aberration chromatique se caractérise par une image à bords flous, entourée d'un halo coloré.

Cette déviation de la lumière en fonction de la longueur d'onde correspond aux aberrations chromatiques. À ce jour, il n'existe pas de dispositif ophtalmologique clinique permettant de mesurer les aberrations chromatiques oculaires.

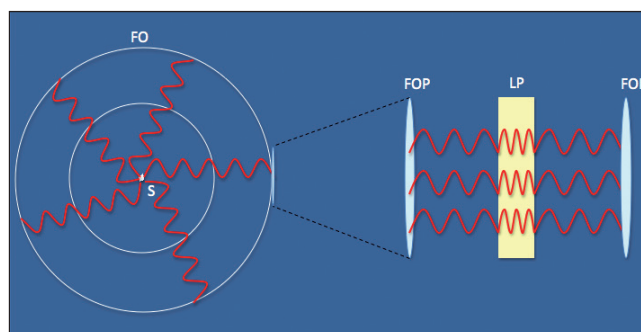


Figure 1. Front d'onde issu d'une lumière monochromatique traversant une lentille plane (S = source, FO = front d'onde, FOP = front d'onde plan, LP = lentille plane).

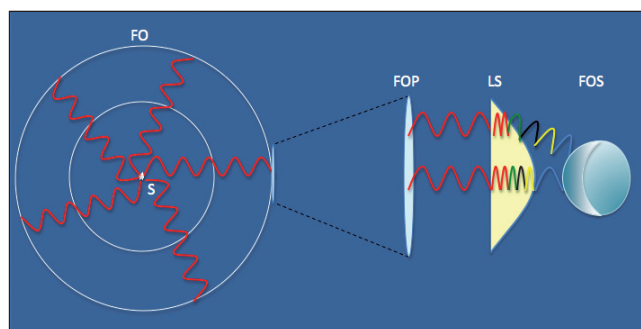


Figure 2. Front d'onde d'une lumière monochromatique traversant une lentille plan-convexe (S = source, FO = front d'onde, FOP = front d'onde plan, LS = lentille plan-convexe, FOS = front d'onde sphérique).

Moyens de mesure des aberrations optiques monochromatiques

Afin de mesurer les aberrations optiques monochromatiques, c'est-à-dire la déformation du front d'onde, il existe deux grandes approches : mesure du front d'onde sortant de l'œil après réflexion rétinienne ou mesure du front d'onde entrant au niveau rétinien.

• Mesure du front d'onde sortant : aberromètre de type Shack-Hartmann

Il repose sur le principe suivant :

- projection d'un rayon lumineux incident centré sur la fovéola,
- réflexion fovéolaire qui se comporte comme une source secondaire,
- réception puis analyse d'un front d'onde réfléchi à l'aide d'une matrice de micro-lentilles.

Chaque micro-lentille capte une portion du front d'onde qui est ensuite comparée à une position de référence. Après intégration mathématique et reconstruction 3D, les résultats sont exprimés à l'aide du polynôme de Zernike. Il est important de souligner que le résultat doit s'apprécier en fonction du diamètre pupillaire. Plus la

pupille est dilatée, plus les aberrations sont importantes. Dans le cadre d'un œil dépourvu d'aberration, le front d'onde mesuré est plat.

- **Mesure du front d'onde entrant : aberromètre de type Tscherning**

Un réseau de rayons lumineux est projeté sur la rétine et une image rétinienne de cette projection est acquise à l'aide d'une caméra dans les 0,9 mm cornéens centraux. La carte obtenue est comparée à celle d'un œil dépourvu d'aberration monochromatique. La mesure du déplacement des spots permet de reconstituer la surface du front d'onde.

Deux principes sont utilisés :

- dispositif OPD-scan : il s'agit d'un aberromètre par double passage et skiascopie à balayage par fente,
- technique du ray-tracing : une série de rayons parallèles à l'axe optique sont projetés sur la rétine à travers la pupille d'entrée, puis une image des spots rétiens est acquise.

Conséquences visuelles des aberrations optiques

Dans un système optique parfait, l'ensemble des rayons lumineux focalise en un point. Il est admis que ces conditions sont respectées pour les rayons para-axiaux, c'est-à-dire peu éloignés du centre de la lentille. En dehors du cadre de l'optique para-axiale, les rayons lumineux périphériques vont focaliser en différents foyers, sources d'aberrations optiques qualifiées de haut degré. Il est admis que l'œil humain est dépourvu d'aberration de haut degré pour un diamètre pupillaire inférieur à 2,5 mm et que le taux d'aberrations augmente à partir d'un diamètre de 3 mm.

L'analyse de la surface du front d'onde est effectuée à l'aide d'une transformation de Fourier et des polynômes de Zernike (figure 3). Cette décomposition d'un signal complexe en termes sinusoïdaux et polynomiaux permet une représentation de chaque aberration.

Il est important de rappeler que les conséquences optiques du front d'onde ne peuvent être interprétées

comme la somme de chacune des aberrations (certaines se compensant tandis que d'autres se potentialisent), que la valeur des aberrations s'expriment en micromètres et à partir de la méthode des moindres carrés (RMS), et qu'un résultat aberrométrique ne s'interprète qu'en fonction du diamètre pupillaire.

- **Aberration de degré 0** : c'est l'aberration de type piston. L'ensemble des points du front est déphasé sans qu'il y ait une déformation de l'image. Il est sans conséquence visuelle.

- **Aberration de degré 1** : tilt ou effet prismatique. Le front d'onde reste plan mais il est incliné par rapport à sa position d'origine. Cette inclinaison est due à un défaut d'orientation des surfaces optiques.

- **Aberration de degré 2** : défocus et astigmatisme. Il s'agit des amétropies sphéro-cylindriques.

- **Aberration de degré 3** : coma et trefoil. Il n'y a pas d'axe de symétrie avec ces aberrations. Elles correspondent à un déphasage asymétrique prédominant sur les bords du front d'onde. Dans le cas de la coma, les rayons parallèles qui ne sont pas dans l'axe optique vont converger en plusieurs points sur la rétine plus ou moins éloignés de ceux passant par l'axe optique. L'image correspondante est une tache en forme de comète. L'aberration de type coma a été exploitée dans les traitements photoablatifs presbylasik décentrés. L'aberration de type trefoil est une image en forme de trèfle.

- **Aberration de degré 4** : aberrations sphériques. Elles correspondent à la focalisation des rayons para-axiaux et marginaux sur l'axe de révolution en deux foyers distincts. Elles entraînent une image étalée faite de série de cercles concentriques. Elles permettent d'augmenter la profondeur de champ. Cette aberration est exploitée en chirurgie réfractive, en contactologie et en chirurgie de la cataracte.

- **Aberration de degré 5 et plus** : ce sont des aberrations optiques non systématisées qui sont en général de faible importance et n'interfèrent que peu sur la qualité optique du système oculaire.

Pour en savoir plus

Mello GR, Rocha KM, Santhiago MR *et al.* Applications of wavefront technology. J Cataract Refract Surg. 2012;38(9):1671-83.

Lombardo M, Lombardo G. Wave aberration of human eyes and new descriptors of image optical quality and visual performance. J Cataract Refract Surg. 2010;36(2):313-31.

Gatinel D. Analyse du front d'onde oculaire. EMC-Encyclopédie médico-chirurgicale, Elsevier-Masson SAS, Paris, 2009:21-200-A-17.

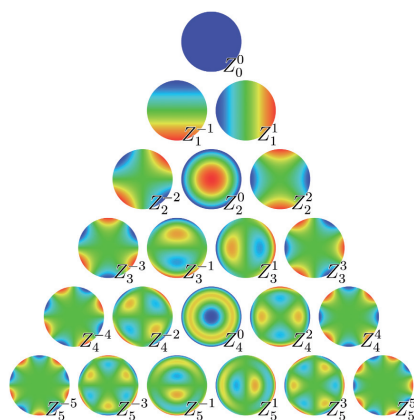


Figure 3.
Polynôme de Zernike.



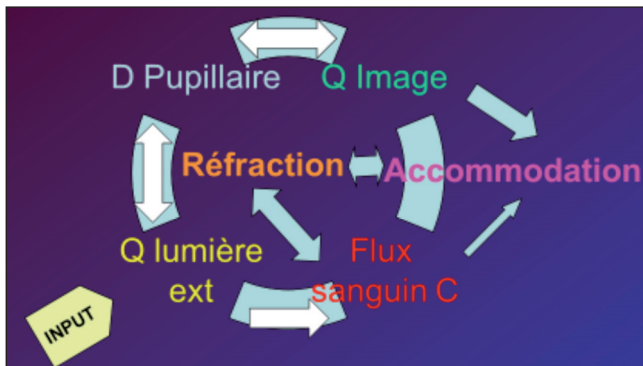
Freination de la myopie. Les moyens disponibles

Richard Luscan

Comme nous l'avons vu dans un article précédent¹, la progression de la myopie juvénile est liée à la faillite des processus présidant à l'établissement et au maintien de l'emmétropisation. Cette progression, au caractère quasi épidémique récent, met en cause des facteurs environnementaux mais aussi, nous l'avons vu, les corrections optiques traditionnelles. Nous passerons ici en revue nos possibilités de lutte contre ces facteurs pour obtenir une freination de la myopie.

1. Luscan R. Progression de la myopie : une faillite du processus d'emmétropisation ?
Les Cahiers d'Ophthalmologie n°184, novembre 2014.

Dans le tableau des interactions de la figure 1, nous remarquons que le facteur initial déclencheur/régulateur des processus d'emmétropisation est la lumière par le biais de l'input visuel ou entrant qualitatif visuel.

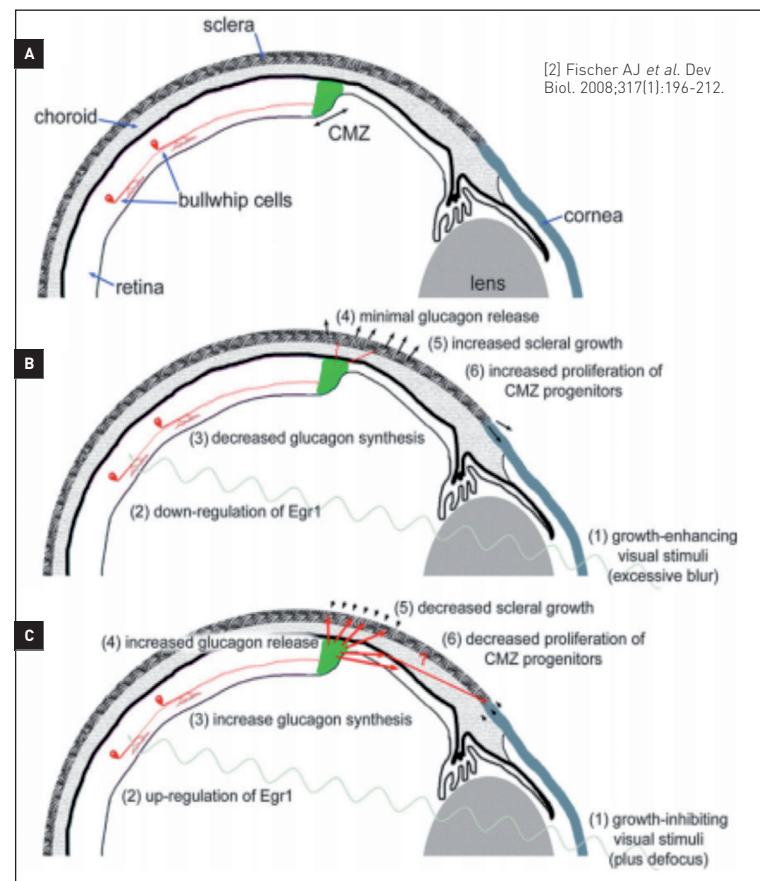


▲ **Figure 1.** Interactions entre les différents mécanismes conduisant à l'emmétropisation (rappel) [Q = qualité, D = diamètre, C = choroïdien].

Figure 2. ▶

Schéma résumant la progression proposée des événements par lesquels les stimuli visuels, le glucagon et les cellules souches « coup de fouet » (bullwhip cells) régulent la croissance équatoriale de l'œil et de la cornée [2]. **A.** Position relative des bullwhip cells et de la libération du glucagon peptide dans la marge ciliaire, la sclère équatoriale et la cornée. **B.** Effets de stimulation de croissance (défocus négatif hypermétropisant ou flou). **C.** Effets d'inhibition de croissance (défocus positif myopisant). **EGR-1** : facteur de croissance précoce déclenché par ischémie et modulé par l'inflammation (early growth response-1) [1]. **CMZ** : zone de la marge ciliaire. Flèches rouges : libération terminale du glucagon peptide au sein de la marge ciliaire. Flèches noires : sens de progression de croissance.

Sous l'influence de ce principe physique, devenu biophysique après passage de la cornée, il y a des réactions physiologiques et biologiques complexes déjà évoquées, situées majoritairement au voisinage de la zone de la marge ciliaire (figure 2).



Freination par correction optique avec lunettes

L'évolution de la myopie comparée entre les porteurs assidus de leur correction complète et les non-porteurs confirme une progression continue à peine inférieure pour les porteurs continus. La sous-correction d'une demi à trois quart de dioptrie s'avère également inefficace avec une progression majorée de 0,17 D par an [10]. L'effet pervers de la cornée prolate (hyperopie périphérique) majoré par la vergence accommodative (de +0,3 à +0,50 D) a poussé les fabricants (Essilor Myopilux Max et Zeiss) à développer un verre progressif luttant contre ce facteur mais aussi sur le retard accommodatif (*accommodative lag*), conséquence de la pseudo-cycloplégie courante. Ce verre est également actif sur les spasmes myopisants des myopes porteurs d'ésophorie. On adjoint à la correction complète de loin un prisme base interne de 3 D et une addition de 1,5 à 2 D [3,10]. L'efficacité de cet équipement est réelle avec des gains de 0,50 D par an sur la progression. Les équipements disponibles vont jusqu'à -6 et -4 D d'astigmatisme (source Essilor) (figure 3).

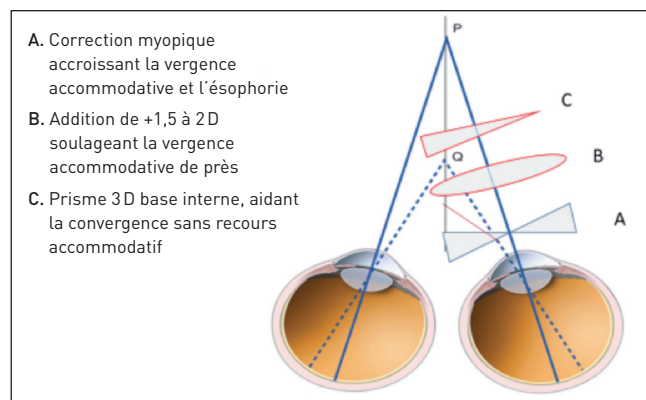


Figure 3. Freination par lunettes.

Freination par contrôle pharmacologique

Le caractère pléiotrope et encore insuffisamment compris des différents agents médiateurs actifs dans cette régulation (dopamine, glucagon peptide, tonus cholinergique, etc.) rend difficile un contrôle pharmacologique optimal de l'évolution myopique. Les antimuscariniques globaux tel l'atropine à très faible dose (0,125 %) ou la pirenzepine (plus ciblée sur les récepteurs M1/M4), moins active sur le diamètre pupillaire et l'accommodation, ont toutefois été essayé avec un succès d'environ, respectivement, 50 à 90 % et 44 % sur la progression myopique annuelle [4,5]. La dopamine et les agonistes dopaminergiques aux résultats expérimentaux animaux intéressants

(par IVT) posent le problème de leur voie d'administration humaine au regard des effets systémiques potentiels [8,9].

Freination par orthokératologie

Les travaux récents mettent en cause la réfraction périphérique comme moteur de la progression myopique dans les conditions d'éclairage artificiel plutôt faible. C'est la correction la plus documentée et la plus ancienne qui lutte clairement sur ce facteur. C'est aussi la seule capable de créer naturellement, sans adjonction de dioptrie supplémentaire, l'anneau de défocus positif périphérique ou *myopie périphérique*. Celui-ci agira comme un véritable « stop signal » de croissance pour la zone de la marge ciliaire (figures 2 et 4). Le gain obtenu avoisine 0,50 D par an et serait assez similaire au résultat obtenu par l'atropine sans ses effets indésirables, soit de 33 à 56 % selon les études [10].

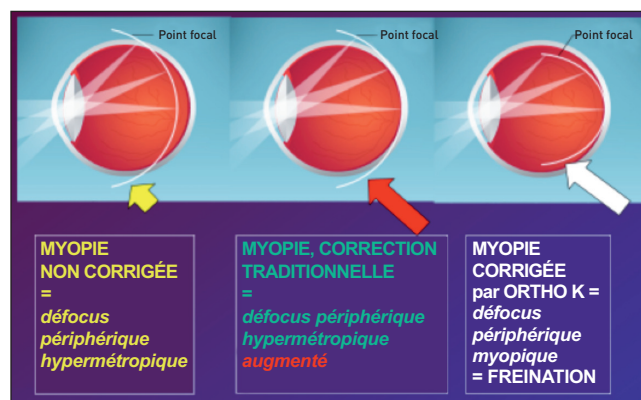


Figure 4. Réfraction périphérique et corrections.

Freination par lentilles de contact

Nous parlerons ici des lentilles plus traditionnelles. Si les lentilles dures ont un effet connu depuis longtemps, ce dernier semble néanmoins rarement dépasser plus de deux ans et serait lié à l'aplanissement central couplé à un petit effet myopisant périphérique de ces lentilles pour une orthokératologie « light ».

Des études récentes portent plutôt sur les lentilles souples multifocales avec des modèles avec addition en anneau ou périphérique déjà existant ou encore sur des modèles expérimentaux copiant plus activement le principe d'action de l'orthokératologie. Les gains sur la progression sont de 0,25 à 0,35 D par an [4].

Freination, autres pistes

Le passage d'un éclairage de 500 lux à 15 000 lux limite fortement (-70 %) l'adaptation myopisante animale (pous-

sins, musaraignes) des « *Form Deprivation Myopia* » [8], le passage à 40 000 lux la stoppant complètement [7]. Cet effet est expliqué par l'importante production locale de dopamine fortement frénatrice, déclenchée par le sur-éclairage rétinien (cellules amacrines dopaminergiques) [8,9].

Il est à rapprocher des constats de limitation de la progression myopique chez les écoliers ayant des activités extérieures fréquentes en lumière naturelle [6]. Les seuils et les durées d'expositions restent encore à définir.

Conclusions

La freination de la myopie est donc possible et efficace avec plusieurs méthodes. L'orthokératologie représente une méthode de choix pour des équipements précoces chez l'enfant et la restitution d'une vision libre, naturelle, avec une contrainte minimale nocturne. Elle nécessite une mise en place très technique par des professionnels aguerris et une importante participation parentale. Ses principes d'efficacité sont en cours d'études pour une reprise sur des lentilles plus traditionnelles. D'autres pistes restent à explorer notamment sur des stratégies de variations d'intensité de l'éclairage artificiel, voire pharmacologiques.

Bibliographie

1. Yan SF, Fujita T, Lu J *et al.* Egr-1, a master switch coordinating upregulation of divergent gene families underlying ischemic stress. *Nat Med.* 2000;6(12):1355-61.
2. Fischer AJ, Ritchey ER, Scott MA, Wynne A. Bullwhip neurons in the retina regulate the size and shape of the eye. *Dev Biol.* 2008;317(1):196-212.
3. Sankaridurg P, Donovan L, Varnas S *et al.* Spectacle lenses designed to reduce progression of myopia: 12-month results. *Optom Vis Sci.* 2010;87(9):631-41.
4. Cooper J, Schulman E, Jamal N. Current status on the development and treatment of myopia. *Optometry.* 2012;83(5):179-99.
5. Li SM, Wu SS, Kang MT *et al.* Atropine slows myopia progression more in Asian than white children by meta-analysis. *Optom Vis Sci.* 2014;91(3):342-50.
6. Sherwin JC, Reacher MH, Keogh RH *et al.* The association between time spent outdoors and myopia in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2012;119(10):2141-51.
7. Karouta C, Ashby RS. Correlation between light levels and the development of deprivation myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;56(1):299-309.
8. Ashby RS, Schaeffel F. The effect of bright light on lens compensation in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(10):5247-53.
9. Feldkaemper M, Schaeffel F. An updated view on the role of dopamine in myopia. *Exp Eye Res.* 2013;114:106-19.
10. Smith EL 3rd. Optical treatment strategies to slow myopia progression: effects of the visual extent of the optical treatment zone. *Exp Eye Res.* 2013;114:77-88.



EOG sensoriel et PEV : qu'en attendre et quand les demander ?

Christophe Orssaud

Lorsque l'intégrité du fonctionnement de la rétine a été vérifiée par l'électrorétinogramme (ERG), l'électro-oculogramme (EOG) étudie le fonctionnement du couple épithélium pigmenté-photorécepteurs et les potentiels évoqués visuels (PEV) permettent d'évaluer la perméabilité des voies optiques.

L'électro-oculogramme (EOG)

Cet examen, réputé long et pénible pour le patient, est rarement pratiqué. Il est pourtant le seul étudiant le fonctionnement de l'épithélium pigmenté (EP) et les modifications de polarisation de sa membrane basale (MB) lors de stimulations lumineuses prolongées des bâtonnets. C'est pourquoi tout dysfonctionnement de ceux-ci altère la réponse de l'EOG en l'absence d'anomalie de l'EP. Cet examen ne peut donc s'interpréter qu'après réalisation d'un ERG global, évaluant la totalité de la surface rétinienne.

Le matériel nécessaire

La réalisation d'un EOG nécessite :

- un générateur de stimulations et d'une chaîne de recueil adaptés à ce type d'examen¹,
- un stimulateur permettant de créer une ambiance lumineuse de fond intense et de générer des stimuli ponctuels alternants situés à environ 30° à droite et à gauche du patient.

Il nécessite également :

- des électrodes cutanées placées aux canthi interne (CI) et externe (CE) de chaque œil,
- une électrode de référence collée au niveau du front ou une électrode-pince au niveau du lobe de l'oreille,
- une électrode de masse, de localisation indifférente.

Le protocole

Déroulement de l'examen

Il est donc recommandé d'enregistrer l'EOG après dilatation pupillaire pour stimuler la plus grande surface rétinienne possible.

La stimulation lumineuse, photopique et suffisamment intense est délivrée en binoculaire. Mais le recueil et le traitement du signal sont monoculaires.

Le patient est placé pendant une quinzaine de minutes dans une ambiance lumineuse calibrée de pré-adaptation. Puis il est placé dans l'obscurité pendant 12 ou 15 min suivant les protocoles et enfin dans une ambiance lumineuse intense stable pendant 15 min. Le patient doit effectuer des séquences de saccades, tête fixe, vers deux diodes placées à 30° de part et d'autre de la ligne médiane. Deux ou trois séquences sont enregistrées pendant la phase de pré-adaptation, sept pendant la phase dans l'obscurité et neuf pendant la phase d'éclairement continu.

Certains auteurs ont proposé d'associer une stimulation discontinue toutes les 60s pendant la phase de pré-adaptation de manière à provoquer des oscillations rapides de l'EOG.

Les limites à la réalisation d'un EOG

Il s'agit de difficultés de participation active de patients du fait de l'âge (enfant, sujet âgé), de la compréhension ou de la durée du test, d'une paralysie oculomotrice, d'une acuité visuelle limitant la perception des diodes, de la prise de traitement (mannitol, acétazolamide) pouvant induire des variations de potentiels de l'EP.

Réponses : plusieurs paramètres sont étudiés

- **Dark Trough (DT)** : intensité la plus faible de la réponse EOG, elle atteint son minimum après 8 et 9 min d'obscurité.

Cette composante insensible à la lumière représente environ 30 % de la valeur de base mesurée pendant la phase de pré-adaptation (figure 1A).

- **Light Peak (LP)** : cette composante, intensité la plus élevée de la réponse EOG (30 % de plus que la valeur de base), nécessite le maintien d'un éclairage soutenu

1. Matériel d'électrophysiologie oculaire. *Les Cahiers d'Ophtalmologie* n°183, octobre 2014.

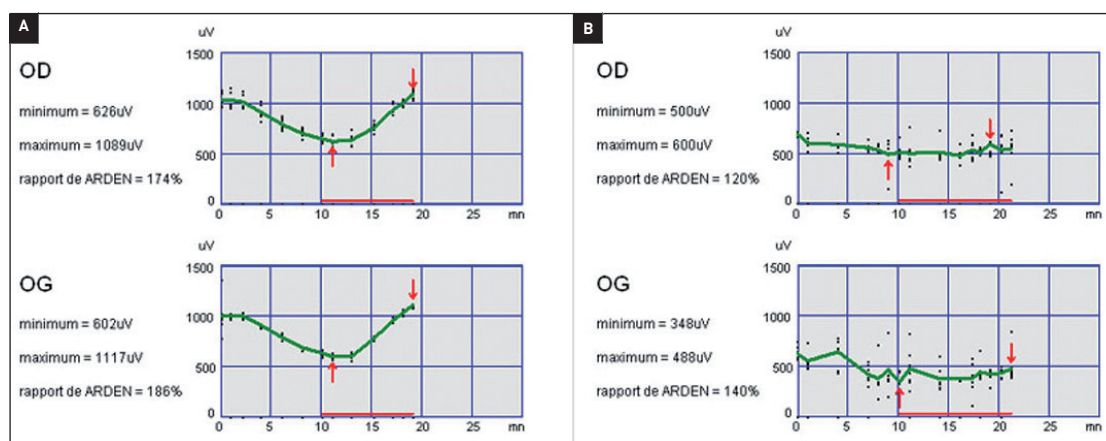


Figure 1. A. Tracé d'un EOG normal avec une bonne dynamique du dark through et du light peak. Le rapport d'Arden est normal. B. Tracé d'un EOG altéré avec une absence de dark through et du light peak et un rapport d'Arden diminué.

et atteint son maximum 8 min après le début de celui-ci (figure 1A). La dynamique d'installation de ce LP dépend du couple batonnets-EP et témoigne de la dépolarisation transitoire de la membrane basale de l'EP par mise en jeu des canaux chlore Ca_2/Cl .

- **Oscillations rapides** : produites par des stimulations discontinues, elles sont sous la dépendance des canaux chlore CFTR.

- **Rapport d'Arden (RA) et dynamique de l'EOG** : Le RA correspond au rapport du LP sur le DT. Il est normalement de l'ordre de 1,8. Mais les variations non pathologiques des LP et DT (par modification de vitesse ou d'amplitude des mouvements oculaires, le stress, la conductance sous les électrodes) et leur grand écart-type compliquent son analyse. De plus, il peut être normal alors que la dynamique de l'EOG est anormale si les valeurs du DT et du LP sont toutes deux abaissées (figure 1B). C'est pourquoi il est préférable de s'intéresser à la dynamique globale de la réponse plutôt qu'à la valeur brute du RA.

Intérêt de l'EOG

L'EOG est un examen théoriquement indiqué face à toute pathologie affectant la totalité de l'EP sans retentissement sur les PR ou avant qu'il ne survienne (le fonctionnement des PR doit être normal pour que l'EOG soit analysable). Il n'est pas modifié lors d'atteintes localisées de l'EP.

Pratiquement, l'EOG constitue l'examen diagnostic essentiel de la maladie de Best, due à des mutations de gènes codant pour les canaux chlore de la MB de l'EP. Il est également utilisé dans le suivi de la maladie de Stargardt. Enfin, son utilisation a été évoquée dans la surveillance de traitements (vigabatrin...). Mais la difficulté de sa réalisation limite son emploi.

Les potentiels évoqués visuels (PEV)

Les PEV enregistrent les variations de potentiels générés par l'activité bio-ionique du cortex occipital consécutives à un stimulus visuel dont un paramètre varie dans le temps. Si le fonctionnement rétinien est normal, ils renseignent sur l'état des voies de conduction visuelle. C'est pourquoi ils nécessitent l'étude du fonctionnement rétinien par les ERG global, multifocal ou pattern. Les PEV étudient préférentiellement, mais non uniquement, la voie maculaire du fait de l'amplification maculaire au niveau occipital.

Le matériel nécessaire

La réalisation de PEV nécessite :

- un générateur de stimulations et d'une chaîne de recueil adaptés,
- un stimulateur de flashes et de damiers.

Il faut également :

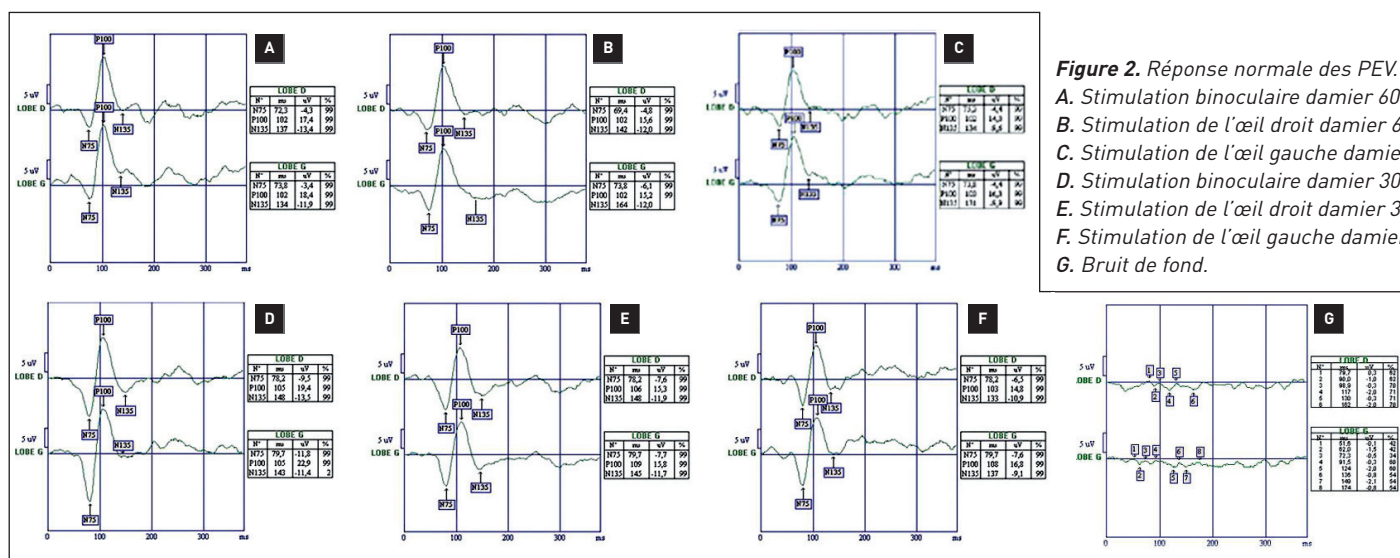
- deux électrodes actives (boule d'EEG, cupule ou collée chez l'enfant) localisées en regard du lobe occipital à 2,5 cm de part et d'autre de la ligne médiane (O3 et O4),
- une électrode de référence au vertex (Fz),
- et une électrode de masse au niveau du lobe des oreilles.

Le protocole

Deux types de stimulation (damiers et flashes) sont utilisées selon différents modes. Il existe donc plusieurs types de PEV : flashes transitoires, flashes stationnaires, damiers alternants et damiers Onset/Offset.

Stimulations

Les stimulations flashes achromatiques d'intensité photopique peuvent être présentées dans une coupole Ganzfeld ou à l'aide de stimulateurs portables au lit du patient ou au bloc. L'intérêt des flashes colorés n'est pas



prouvé. Lorsque la fréquence de stimulation est basse, 1 à 2 Hz, le système visuel revient à son état de base entre deux stimulations (PEV transitoires). Ce retour à l'état de base est impossible lorsqu'elle est plus élevée, de 8 à 12 Hz (PEV stationnaires).

Les damiers alternants sont produits sur un stimulateur TV et couvrent une surface rétinienne de l'ordre de 10 à 15°. Les cases noires sont de luminance nulle alors que les cases blanches ont un niveau de luminance photopique. Plusieurs tailles de cases sont utilisées (60, 30, 15 et 7,5 minutes (') d'arc) qui stimulent des zones différentes de la région maculaire. Les cases vues sous un angle de 7,5 et 15' stimulent la zone fovéolaire. Celles vues sous un angle de 30' stimulent les 2 à 4 degrés centraux alors que les cases vues sous un angle de 60' stimulent les 10 degrés centraux. Dans tous les cas, ces stimulations testent la conduction principalement de la voie P. Des damiers peuvent stimuler spécifiquement un hémichamp rétinien.

Les damiers peuvent être alternants avec eux-mêmes à une fréquence de 2 Hz (PEV damiers alternants). L'intérêt d'une fréquence plus rapide (8 à 12 Hz) n'est pas prouvée. Les damiers peuvent être alternants avec un champ lumineux uniforme (PEV damiers onset/offset). Les damiers, de 50 à 15' d'arc selon l'âge, sont présentés pendant 200 ms (onset) et le champ lumineux pendant 300 ms (offset).

Protocole

Il faut dans tous les cas obtenir le bruit de fond (BDF) électroencéphalographique pour vérifier que les réponses des PEV recueillies sont provoquées par la stimulation lumineuse (figure 2G). Ce BDF correspond à plusieurs ddp recueillies sous les électrodes actives O3 et O4 en l'absence de stimulation lumineuse.

L'enregistrement se fait dans une pièce sombre, en monoculaire puis binoculaire, avec le port de la correction optique et sans dilatation pupillaire en cas de stimulations structurées. Celles-ci sont présentées à 1,50 m et doivent posséder un point de fixation. Du fait de la faible amplitude des réponses, celles-ci doivent être sommées et moyennées lors de la répétition des stimulations (au mieux plus de 50 fois).

Les réponses

Il faut tout d'abord vérifier si des réponses sont discernables du BDF. Lorsque c'est le cas, l'amplitude est mesurée de crête à crête et le temps de culmination à partir du début de la stimulation.

- *En PEV transitoires*, il faut étudier la morphologie, le temps de culmination et l'amplitude des principales ondes négatives N2 (# 90 ms) et N3 (# 150 ms), et positive P2 (# 120 ms). Il faut prendre en compte la symétrie des réponses selon l'œil stimulé (figure 2). Les ondes plus tardives sont généralement le reflet de phénomènes visuels cognitifs.
- *En PEV stationnaires*, la réponse est pseudo-sinusoidale, sans onde individualisable. C'est pourquoi, il n'est étudié que l'amplitude de la réponse qui varie selon la fréquence de stimulation.
- *En PEV damiers alternants*, trois ondes sont également observées, l'onde P100 positive étant prépondérante. Le temps de culmination des ondes négatives est un peu plus précoce qu'en flashes transitoires (d'où leur dénomination N70 et N130). L'amplitude augmente lorsque la taille des cases diminue (du fait de la prépondérance fovéolaire) et en situation binoculaire.
- *En PEV onset/offset*, seule l'onde *on* est analysable,

Intérêt des PEV

Panel A: PEVDA60' OD, 0mn 41s, val=20, rej=0, enreg 49450. Peaks: 1 (100, 1.0), 2 (150, 0.5), 3 (200, 0.5), 4 (250, 0.5), 5 (300, 0.5).

Panel B: PEVDA30' OD, 1mn 6s, val=13, rej=0, enreg 49451. Peaks: 1 (100, 1.0), 2 (150, 0.5), 3 (200, 0.5), 4 (250, 0.5), 5 (300, 0.5).

Panel C: PEVDA15' OD, 2mn 9s, val=24, rej=0, enreg 49453. Peaks: 1 (100, 1.0), 2 (150, 0.5), 3 (200, 0.5), 4 (250, 0.5), 5 (300, 0.5).

Panel D: PEVDA7' OD, 2mn 55s, val=22, rej=0, enreg 49454. Peaks: 1 (100, 1.0), 2 (150, 0.5), 3 (200, 0.5), 4 (250, 0.5), 5 (300, 0.5).

Panel E: PEVDA60' OG, 0mn 45s, val=10, rej=0, enreg 49456. Peaks: 1 (100, 1.0), 2 (150, 0.5), 3 (200, 0.5), 4 (250, 0.5), 5 (300, 0.5).

Panel F: PEVDA15' OG, 4mn 11s, val=74, rej=0, enreg 49459. Peaks: 1 (100, 1.0), 2 (150, 0.5), 3 (200, 0.5), 4 (250, 0.5), 5 (300, 0.5).

Panel G: PEVDA30' OG, 1mn 55s, val=43, rej=0, enreg 49457. Peaks: 1 (100, 1.0), 2 (150, 0.5), 3 (200, 0.5), 4 (250, 0.5), 5 (300, 0.5).

Panel H: PEVDA7' OG, 4mn 54s, val=35, rej=0, enreg 49460. Peaks: 1 (100, 1.0), 2 (150, 0.5), 3 (200, 0.5), 4 (250, 0.5), 5 (300, 0.5).

Figure 3. Asymétrie de la réponse des PEV aux dépens de l'œil gauche lors d'une neuropathie optique inflammatoire. A. Stimulation de l'œil droit damier 60s. B. Stimulation de l'œil droit damier 30s. C. Stimulation de l'œil droit damier 15s. D. Stimulation de l'œil droit damier 7s. E. Stimulation de l'œil gauche damier 60 s. F. Stimulation de l'œil gauche damier 30s. G. Stimulation de l'œil gauche damier 15s. H. Stimulation de l'œil gauche damier 7s.

Haze après PKR. Un rappel *P.-J. Phelouzat, E. Guilbert*

page suivante

1. Tabbara KF, El-Sheikh HF, Sharara NA, Aabed B. Corneal haze among blue eyes and brown eyes after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2210-5.
2. Hefetz L, Domnitz Y, Haviv D *et al*. Influence of patient age on refraction and corneal haze after photorefractive keratectomy. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(8):637-8.
3. Yang HY, Fujishima H, Toda I *et al*. Allergic conjunctivitis as a risk factor for regression and haze after photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol*. 1998;125(1):54-8.
4. Alió JL, Muftuoglu O, Ortiz D *et al*. Ten-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia of more than -6 diopters. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(1):37-45.
5. Lee HK, Lee KS, Kim JK *et al*. Epithelial healing and clinical outcomes in excimer laser photorefractive surgery following three epithelial removal techniques: mechanical, alcohol, and excimer laser. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(1):56-63.

6. Shah RA, Wilson SE. Use of mitomycin-C for phototherapeutic keratectomy and photorefractive keratectomy surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21(4):269-73.
7. Hofmeister EM, Bishop FM, Kaupp SE, Schallhorn SC. Randomized dose-response analysis of mitomycin-C to prevent haze after photorefractive keratectomy for high myopia. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(9):1358-65.
8. Baek SH, Chang JH, Choi SY *et al.* The effect of topical corticosteroids on refractive outcome and corneal haze after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 1997;13(7):644-52.
9. Kuo IC, Lee SM, Hwang DG. Late-onset corneal haze and myopic regression after photorefractive keratectomy (PRK). *Cornea.* 2004;23(4):350-5.
10. Woo JE, Park WC, Yoo YH, Kim SW. The efficacy of co-treatment with suberoylanilide hydroxamic acid and mitomycin C on corneal scarring after therapeutic keratectomy: an animal study. *Curr Eye Res.* 2014;39(4):348-58.



Haze après PKR. Un rappel

Pierre-Julien Phelouzat¹, Emmanuel Guilbert²

La photokératectomie réfractive (PKR) modifie la courbure cornéenne pour compenser les troubles réfractifs. L'ablation de l'épithélium, de la membrane de Bowman et du stroma cornéen antérieur s'accompagne de lésions des nerfs cornéens et d'une réaction inflammatoire locale permettant la cicatrisation. Celle-ci est physiologique et se manifeste sous forme d'opacité cornéenne superficielle fine et transitoire, sans retentissement visuel. Si elle est trop importante, elle altère la transparence cornéenne et entraîne une diminution de l'acuité visuelle. Cette complication, appelée haze (brume en anglais) est généralement accompagnée d'une régression de l'effet de la correction.

Le haze survient lors des trois premiers mois qui suivent la procédure. La cicatrisation s'accompagne d'une libération massive de messagers cellulaires (cytokines pro-inflammatoires, facteur de croissance, métalloprotéase) qui vont activer des récepteurs cellulaires responsables de la migration, de la différenciation et de la prolifération cellulaire (myofibroblastes, kératocytes).

Le processus de cicatrisation permet la ré-épithélialisation et le remodelage stromal, l'objectif final étant de retrouver une cornée transparente pour restaurer la fonction du dioptré cornéen et d'assurer le succès de la procédure.

En cas de haze, la prolifération anarchique cellulaire stromale et épithéliale ainsi que la modification de la matrice extracellulaire (collagène) aboutissent à la perte de transparence. La régression myopique qui accompagne le haze est liée à la modification de la courbure cornéenne et de l'indice réfractif de la cornée par le processus cicatriciel inadaptable.

Facteurs de risques et prévention

En préopératoire

Une bonne sélection des patients représente la première étape de la prévention du haze. L'identification des patients à risque de développer une réaction inflammatoire inappropriée permettra au chirurgien d'adapter son traitement.

Il semblerait que les patients mélanodermes présentent un risque plus élevé de haze que les phototypes clairs [1]. En revanche, l'âge des patients au moment de la PKR

ne semble pas être corrélé au risque de développer un haze dans les suites postopératoires [2].

Même si aucune étude n'a exploré le rapport entre les patients ayant des antécédents de pathologie inflammatoire systémique et l'incidence du haze, il semble nécessaire, avant d'opérer un patient atteint d'une connectivité associée à un risque d'atteinte cornéenne (polyarthrite rhumatoïde par exemple), de faire évaluer l'équilibre de la maladie par un interniste et ne pas hésiter à différer ou contre-indiquer le traitement réfractif.

Certaines pathologies de la surface oculaire peuvent favoriser la survenue du haze comme la conjonctivite allergique [3]. De façon plus générale toutes les pathologies susceptibles d'altérer la cicatrisation cornéenne (blépharites, sécheresse oculaire) sont à considérer. L'examen du film lacrymal et de la conjonctive en préopératoire est essentiel.

La profondeur d'ablation est un facteur de risque majeur de haze. Ce paramètre sera évalué systématiquement par le chirurgien en préopératoire et déterminé principalement par la taille de la zone optique et le degré d'amétropie. Cependant, une étude portant sur 266 yeux et un suivi de 10 ans a montré une bonne stabilité réfractive et un taux de complications sans différence significative avec les myopies de plus faible valeur [4]. Il est admis que la profondeur d'ablation à ne pas dépasser est de 80 à 100 µm (il est donc possible de traiter une myopie supérieure à 6 D en réduisant la zone optique). De même, le risque de haze est majoré dans le cas du traitement d'un fort astigmatisme.

Lors de la procédure

- Les techniques de *débridement épithélial*, qu'elles soient mécaniques, à l'alcool ou au laser excimer, n'ont pas

1. Clinique Honoré Cave, Montauban.

2. Fondation A. de Rothschild, Paris.

montré de différences sur l'incidence de survenue du haze [5].

- La *mitomycine-C* (MMC) est un antimitotique utilisé en application topique sous forme diluée sur la zone de traitement. Ce traitement préventif s'effectue principalement en cas de myopie supérieure à -4 D. Il est également utilisé en cas de retraitement car le risque de haze est alors majoré. Le temps d'application varie de 30 secondes à 2 minutes, selon les habitudes du chirurgien et la profondeur d'ablation à réaliser.

L'application s'effectue avec un matériau imbibé circulaire permettant de couvrir la zone de traitement sans répandre de la solution sur toute la surface oculaire et est suivie par un lavage abondant. Une concentration de 0,02 % est le plus souvent utilisée. L'efficacité de la prévention du haze par la MMC dépendrait d'ailleurs plus de la concentration utilisée que du temps d'application. Une concentration plus faible (0,002 %) serait moins efficace pour prévenir le haze en cas de myopie forte.

Shah *et al.* avaient mis en évidence une plus grande variabilité de la cible réfractive avec l'utilisation de MMC [6], mais d'autres études n'ont pas retrouvé de tels résultats. Par ailleurs, la surface oculaire ne serait pas altérée en cas d'application de MMC dans les suites postopératoires (film lacrymal, cicatrisation, irrégularité de la surface cornéenne).

Enfin, l'étude de Hofmeister n'a pas retrouvé de différence significative entre l'application de MMC peropératoire et une corticothérapie topique prolongée, mais il faut noter que dans cette étude, la concentration de MMC utilisée était plus faible que celle qui est habituellement utilisée (0,01 %) et la corticothérapie topique était prolongée pendant quatre mois [7].

En postopératoire

Pour éviter la survenue du haze, la prescription postopératoire de vitamine A topique et la supplémentation systémique en vitamine C n'ont pas montré d'efficacité significative. Une protection solaire optique de classe 3 ainsi que la limitation de l'exposition aux UV les premiers mois postopératoires (sport de plein air) sont à recommander.

Il est nécessaire d'éliminer un diagnostic différentiel dans un premier temps, comme une infection débutante, faire la part entre une cicatrisation normale et pathologique, et ne pas hésiter à contrôler la PIO qui peut être responsable d'un œdème stromal et épithélial pouvant mimer une cicatrisation anormale (hypertonie oculaire cortisonique).

En cas de haze avéré, la surveillance doit être à la fois clinique (acuité visuelle, tension oculaire, biomicroscopie) et paraclinique (kératométrie, topographie cornéenne,

aberrométrie, OQAS - *Optical Quality Analysis System*, OCT).

Le traitement médical du haze consiste en une corticothérapie topique et il est important de commencer l'instillation de manière précoce [8]. La posologie et la fréquence d'instillation sont à adapter à l'intensité de l'opacité, en général à forte dose et sur une courte durée.

La mauvaise observance du traitement et des recommandations postopératoires, même si elle est peu décrite dans la littérature, représente un facteur de risque de haze non négligeable.

Traitements chirurgicaux

Au stade cicatriciel, les corticoïdes n'ont plus d'efficacité et un traitement chirurgical est nécessaire pour permettre l'éclaircissement de la cornée.

La stabilité réfractive nécessite plusieurs mois (10 mois en moyenne) et la décision d'une reprise chirurgicale ne doit pas se faire avant ce délai [9]. L'objectif est double : traiter l'opacité et l'amétropie résiduelle. Plusieurs techniques peuvent être utilisées comme le grattage manuel ou la photokératectomie thérapeutique, suivies d'une application de mitomycine C à une concentration de 0,02 % pendant deux minutes. Ce traitement est également efficace sur la régression myopique associée au haze.

Si les opacités sont peu importantes et que c'est l'amétropie résiduelle qui est au premier plan, un traitement personnalisé guidé par topographie ou aberrométrie sera préféré du fait des irrégularités cornéennes souvent associées. En cas d'opacité résiduelle sévère avec une acuité effondrée persistante dans le temps, une greffe lamellaire antérieure pourra être évoquée comme dernier recours.

Dans le futur...

La physiopathologie du haze reste obscure. Identifier les messagers et les récepteurs de l'inflammation favorisant le haze dans la chaîne de réaction inflammatoire complexe semble indispensable pour espérer mieux prévenir et guérir cette complication. Des expériences in vivo sur l'animal participent à identifier et à cibler des molécules pouvant intervenir dans la réaction inflammatoire comme le TGF- α et le PDGF- β . Des agents cyostatiques comme l'histone désacétylase (suberanilohydroxamic) utilisé en cancérologie ont montré des effets sur la cicatrisation cornéenne lors d'études expérimentales sur l'animal [10]. À l'avenir, ces recherches pourraient permettre d'obtenir des agents thérapeutiques permettant de traiter des amétropies plus fortes tout en minimisant le risque de haze.

Bibliographie de l'article en page 19



Un cas d'esthésioneuroblastome olfactif à révélation ophtalmologique

Maryame Abou-Elfadl^{1,2}, Reda Abada, Sami Rouadi, Mohammed Roubal, Mohammed Mahtar, Fatmi Kadiri

Un adolescent de 17 ans, sans antécédents pathologiques, est admis pour une exophtalmie unilatérale gauche progressive associée à une ophtalmoplégie unilatérale et des épisodes d'épistaxis minimes, évoluant depuis trois mois.

L'examen clinique objective une exophtalmie gauche oblique en dehors, non réductible, avec un œdème des paupières, un chémosis conjonctival important, une abduction et adduction du globe impossibles et une limitation importante de l'élévation et de l'abaissement (figure 1).

Au fond d'œil, on retrouve un œdème papillaire de stade III avec des hémorragies périphériques et une rétine œdématisée. La perception lumineuse est négative avec une mydriase aréflexique. La rhinoscopie antérieure est normale ; il n'y a pas d'adénopathies cervicales ni de lésions cutanées.

La tomodensitométrie crânio-orbitaire montre un processus d'allure tumoral mesurant 55 x 40 x 30 mm occupant la face interne de l'orbite gauche et étendu au niveau de l'étage antérieur de la base du crâne. Il se développe de part et d'autre de la grande aile du sphénoïde qui est remaniée, siège d'une ostéo-condensation avec un aspect hérissé et une réaction périostée. Il y a une lyse de la lame orbitaire de l'éthmoïde avec un envahissement des cellules éthmoïdales homolatérales. En arrière, la tumeur arrive jusqu'au niveau de l'apex orbitaire sans envahissement du sinus caverneux (figure 2).

L'imagerie par résonance magnétique crânio-orbitaire visualise un processus tumoral tissulaire atteignant l'orbite gauche, la fosse nasale homolatérale, l'éthmoïde, le sinus sphénoïdal et le maxillaire gauche. Il s'étend en haut à



Figure 1.
L'examen clinique de la face.

l'étage antérieur de la base du crâne à travers la lame criblée de l'éthmoïde. En dehors, il refoule le globe oculaire avec une exophtalmie de grade III, en extraconique, refoulant le muscle droit médial en dehors.

En dedans, il s'étend au niveau de l'éthmoïde et de la fosse nasale refoulant la cloison nasale. En bas, il s'étend au niveau du sinus maxillaire gauche et de la fosse infra-temporale (figure 3).

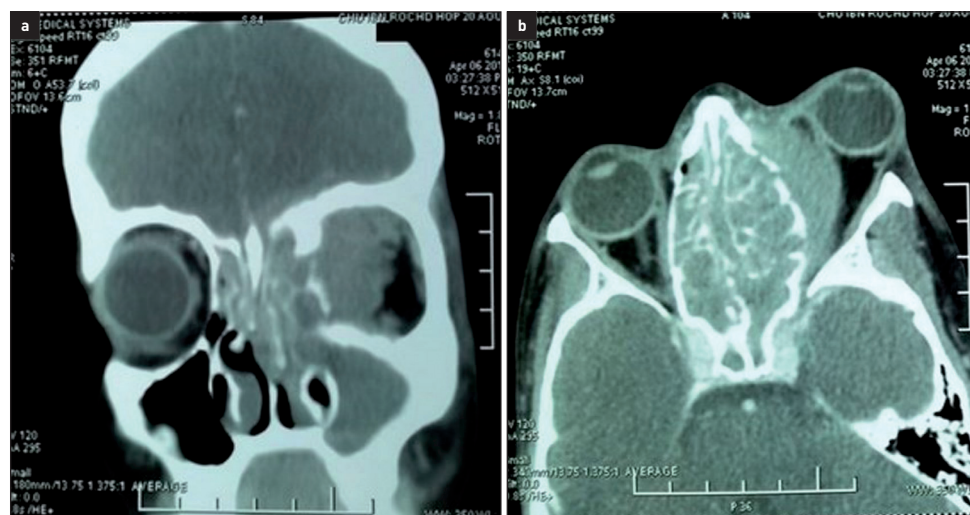


Figure 2. Aspect scannographique. a. Coupe coronale. b. Coupe axiale.

1. Service d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale, Hôpital 20-Août, Casablanca, Maroc.
2. Résidente en 8^e semestre.

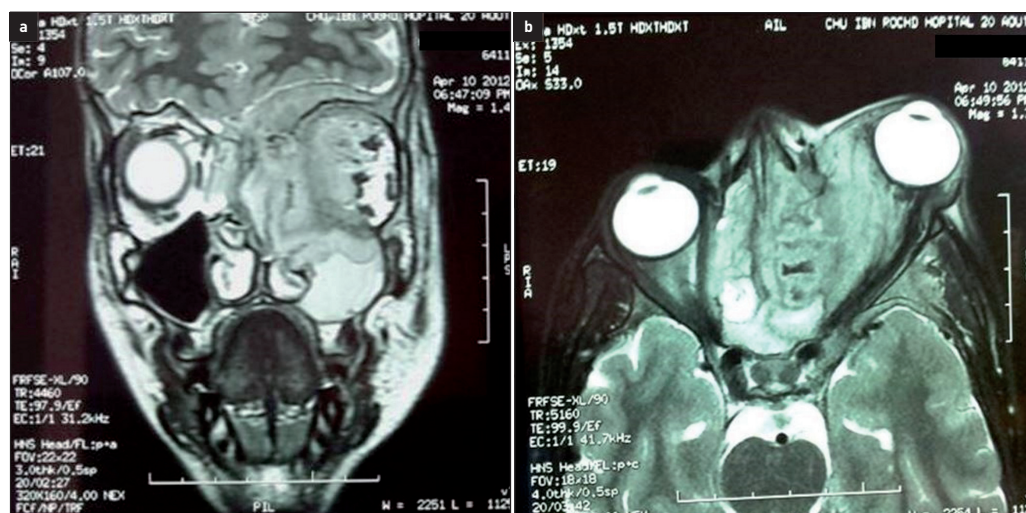


Figure 3. IRM crâno-orbitaire.
a. Coupe coronale. b. Coupe axiale.

Une biopsie orbitaire avec étude histologique montre une prolifération cellulaire maligne en faveur d'un esthésioneuroblastome olfactif.

Le patient a bénéficié d'une chimiothérapie à base d'actinomycine D, vincristine, cyclophosphamine. Au bout de quatre mois, la tumeur a nettement régressé, mais le patient a présenté un œdème cérébral à la suite duquel il est décédé.

Discussion

Le neuroblastome olfactif est une tumeur rare des cavités nasales, développé au dépend de l'épithélium olfactif, considéré comme de bas grade de malignité. Il représente 3 % des tumeurs de cette région [1].

Les formes orbitaires inaugurales sont exceptionnelles et posent un problème de diagnostic différentiel [2].

L'IRM évalue l'importance de l'étendue tumorale et permet la classification de Kardish : • Stade A : tumeur limitée à la fosse nasale • Stade B : tumeur naso-sinusienne • Stade C : extension régionale aux structures adjacentes • Stade D : métastase à distance [3].

L'envahissement ganglionnaire cervical et l'extension intracrânienne sont les principaux facteurs de mauvais pronostic [2].

Le traitement repose sur la chirurgie-radiothérapie avec une chimiothérapie première dans les formes disséminées [1].

Conclusion

L'atteinte ophtalmologique survient surtout à un stade évolué de l'esthésioneuroblastome. La neuro-imagerie permet un bilan locorégional précis. Malgré les thérapeutiques proposées, le pronostic reste réservé à long terme.

Points forts

- Tumeur rare se développant à partir des cellules neurosensorielles olfactives.
- Signes rhinologiques au premier plan.
- Les formes ophtalmologiques inaugurales sont exceptionnelles.
- Principaux facteurs de mauvais pronostic : l'envahissement ganglionnaire cervical et l'extension intracrânienne.
- Pronostic à long terme réservé.

Bibliographie

1. Kriet M, Laktaoui A, Zrara S *et al.* Esthésioneuroblastome olfactif de révélation ophtalmologique : à propos d'une observation. *J Fr Ophtalmol.* 2002;25(6):632-5.
2. Bettaieb I, Mekni A, Bellil K *et al.* Une exophtalmie d'étiologie inhabituelle chez un sujet âgé. *Ann Pathol.* 2007;27(4):327-8.
3. Gaye PM, Mesbah L, Kanouni L *et al.* Esthésioneuroblastome olfactif : expérience de l'institut d'oncologie de Rabat et revue de la littérature. *J Afr Cancer.* 2010;2:36-40.



L'angio-OCT : l'angiographie sans colorant

Violaine Caillaux, Alexandra Miere, Farah Gherdaoui, Eric H. Souied

L'angiographie OCT (OCT-A) est une nouvelle technologie d'imagerie du réseau vasculaire rétinien et choroïdien issue de la tomographie en cohérence optique. Cette méthode est non invasive et ne nécessite pas d'injection intraveineuse de produit de contraste, contrairement aux angiographies à la fluorescéine et au vert d'indocyanine. Elle permet de détecter le mouvement des éléments figurés du sang au sein des vaisseaux sanguins artériels et veineux ainsi que des capillaires.

Jusqu'à présent, les angiographies à la fluorescéine et au vert d'indocyanine (ICG) étaient les méthodes de référence pour la visualisation et l'analyse de la vascularisation rétinienne et choroïdienne. Ces deux techniques « invasives » nécessitent l'injection intraveineuse d'un produit de contraste (colorant) pouvant parfois se compliquer de malaises, nausées-vomissements, voire exceptionnellement de réactions allergiques anaphylactiques.

L'année 2014 a vu apparaître une nouvelle technologie d'imagerie du réseau vasculaire rétinien et choroïdien issue de la tomographie en cohérence optique (OCT) : l'angiographie OCT (OCT-A). Elle permet de détecter le mouvement des éléments figurés du sang au sein des vaisseaux sanguins artériels et veineux ainsi que des capillaires et de dessiner une véritable cartographie de la colonne sanguine. Cette méthode est non invasive et ne nécessite pas d'injection intraveineuse de produit de contraste.

Caractéristiques techniques et principes de l'angiographie OCT (OCT-A)

L'évolution de la technologie OCT a permis de se tourner vers l'analyse de la rhéologie rétinio-choroïdienne. Cette extension fonctionnelle a d'abord reposé sur le principe du doppler OCT qui donne des images du flux sanguin en évaluant les différences de phases entre des A-scans adjacents [1]. Mais les résultats étaient relativement décevants : la technique permet de visualiser les vaisseaux de gros calibres mais pas les petits vaisseaux sanguins (microcirculation) dont le débit, très lent, ne peut être distingué des mouvements biologiques des tissus extravasculaires. De plus, le signal obtenu est étroitement

dépendant de l'angle d'incidence du faisceau. Pour contourner ces limites, un nouvel algorithme, dénommé SSADA (*Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography*) a été développé [1]. Le SSADA utilise la technique d'interférométrie *speckel* pour mettre en évidence la colonne sanguine, sans visualisation de la paroi des vaisseaux. Le *speckel* (ou granularité laser) est le résultat de la sommation cohérente de multiples ondes lumineuses rétrodiffusées par des objets de surface irrégulière (comme les éléments figurés du sang). Ces interférences, longtemps considérées comme du bruit, contiennent en fait des informations très utiles sur les caractéristiques de l'objet éclairé. La décorrélation permet la visualisation du mouvement : la détection d'un changement dans le vaisseau, donc d'un écoulement lié au mouvement des éléments figurés du sang, entre un temps t_1 et un temps t_2 , se fait en comparant un même signal à des moments différents. Une image, reposant sur l'étude de l'amplitude du signal, peut alors être créée. Le système de *split spectrum* permet de fragmenter le signal en plusieurs bandes spectrales afin de diminuer le bruit et d'augmenter le contraste du *speckel*, pour obtenir au final une nette augmentation du signal de la colonne sanguine en circulation dans le vaisseau. Le SSADA permet de mesurer le débit circulatorio à la fois dans le plan transversal et axial.

La technique SSADA peut être implantée sur tout appareil d'OCT spectral domain ou swept source. Le premier appareil à proposer cette technologie est l'Optovue RTVue XR Avanti (Optovue, Fremont, Californie, États-Unis). D'autres sont en cours de développement.

L'angiographie OCT en pratique

La résolution de l'OCT permet de visualiser le contenu des vaisseaux de gros calibres mais également des fins rameaux capillaires maculaires, papillaires et péripapil-

Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier intercommunal, Créteil

lares. Les images sont couplées à l'OCT structurale (B-scans et C-scans), ce qui facilite l'interprétation.

Cet acte d'imagerie, tout comme l'OCT, est non invasif et sans contact direct. Une étape préalable de mydriase est nécessaire.

Sur les images obtenues, la présence d'un flux se traduit par un signal blanc (ou hyperdense). L'arbre vasculaire apparaît ainsi sous la forme d'un réseau blanc sur fond noir. La densité du signal est d'autant plus importante que le flux sanguin est rapide. À l'inverse, les plus petits vaisseaux, au débit très faible, peuvent ne pas entraîner de signal de décorrélation et être de ce fait invisibles sur l'image. On comprend ainsi que certains microanévrismes ne soient pas détectables en OCT-A et que seuls les plus gros seront visualisés. De plus, en cas de flux très important, les capacités de détection du mouvement de l'appareil sont saturées : aucun signal n'est enregistré et la structure vasculaire n'est pas visible. C'est le cas des gros troncs vasculaires choroïdiens ou des polypes actifs dans lesquels le débit circulatoire est très élevé.

L'OCT-A est une technique d'imagerie statique et non dynamique contrairement à l'angiographie traditionnelle. Il n'y a donc pas de phénomène de diffusion, de coloration, d'imprégnation ou d'élimination de colorant. La région analysée par l'OCT-A a une surface de 3 mm x 3 mm ou de 6 mm x 6 mm, ce qui limite le champ d'exploration et ne permet pas d'explorer au delà des arcades vasculaires. Des coupes de 12 mm x 12 mm sont attendues prochainement.

L'OCT-A permet de visualiser l'arbre vasculaire rétinien et choroïdien en trois dimensions

Un système de segmentation permet d'analyser la vascularisation couche par couche, dans un plan frontal, contrairement à l'angiographie traditionnelle qui visualise toutes les couches vasculaires superposées sur une même image (en deux dimensions). Cela permet d'analyser séparément les différentes structures vasculaires rétinienne et choroïdienne, sans effet de superposition (figure 1). L'épaisseur des couches examinées est variable et modulable. La segmentation des couches peut s'aligner sur la membrane limitante interne, la couche plexiforme interne ou l'épithélium pigmentaire.

Dans la région maculaire, on individualise deux couches vasculaires rétinienne : le plexus vasculaire superficiel et le plexus vasculaire profond. Le plexus vasculaire superficiel est situé dans la couche des fibres ganglionnaires et contient les gros vaisseaux rétinien et un réseau capillaire bien défini qui forme une arcade périfovéolaire continue autour de la zone avasculaire centrale (figure 1B). Le plexus vasculaire profond est situé au sein des couches

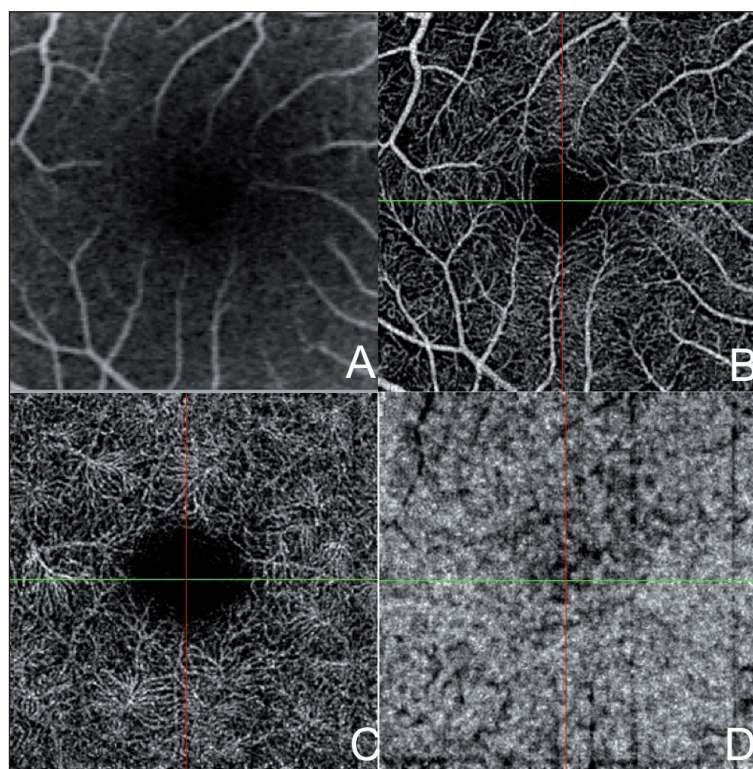


Figure 1. Jeune homme sain de 33 ans. Coupes maculaires de 3 mm x 3 mm. **A.** Angiographie à la fluorescéine à un temps intermédiaire, ne permettant pas de mettre en évidence la maille capillaire périfovéolaire. **B.** Plexus vasculaire superficiel en OCT-A : réseau capillaire bien défini formant une arcade périfovéolaire continue autour de la zone avasculaire centrale. **C.** Plexus vasculaire profond en OCT-A : réseau très dense de fins capillaires. **D.** Coupe OCT-A de la choriocapillaire mettant en évidence une structure lobulée.

plexiforme externe et nucléaire interne et correspond à un maillage dense de fins vaisseaux capillaires (figure 1C). Ces deux plexus sont interconnectés par de nombreuses anastomoses verticales. L'analyse de ces couches permet de détecter des anomalies capillaires rétinienne souvent mal vues en angiographie traditionnelle en raison d'une moins bonne définition des petits capillaires et/ou des phénomènes de diffusion du colorant.

La segmentation en profondeur permet d'obtenir des images de la choriocapillaire (figure 1D) et des différentes couches de la choroïde (couches de Haller et de Sattler). L'analyse des couches profondes : rétines externes, choriocapillaire et choroïde a un intérêt dans la pathologie néovasculaire choroïdienne.

Il est parfois difficile de connaître précisément la profondeur (et donc la localisation) de la couche examinée. En effet, les pathologies rétinienne sont responsables de modifications importantes de l'architecture des couches

réiniennes, pouvant aboutir à des erreurs dans la segmentation des couches. L'analyse conjointe de l'OCT-A et des coupes d'OCT B-scan et C-scan s'avère indispensable pour confirmer le niveau des anomalies constatées et limiter les erreurs d'interprétation.

Quelques applications cliniques

L'OCT-A, technique extrêmement récente, est déjà en passe de révolutionner la visualisation des néovaisseaux choroïdiens [2]. Elle facilite la visualisation des membranes néovasculaires aussi bien pré-épithéliales (figure 2) que sous-épithéliales (figure 3). Le lacis néovasculaire apparaît sous la forme d'un réseau hyperdense, à flux élevé, très net du fait de l'absence de diffusion. Les néovaisseaux prérétiniens et prépapillaires sont également parfaitement distingués dans les plans superficiels.

L'analyse du réseau capillaire papillaire et péripapillaire semble avoir un intérêt dans le glaucome, en mettant en évidence une réduction de la perfusion du nerf optique par rapport à la population non glaucomateuse [3].

Les territoires de non-perfusion/d'occlusion capillaire sont mis en évidence en OCT-A par la raréfaction, voire l'absence, du lit capillaire (zones hypodenses – grises) à leur niveau. Les zones hypodenses en OCT-A se superposent aux territoires non perfusés en angiographie à la fluorescéine (tel que dans la rétinopathie diabétique ou dans les occlusions veineuses réiniennes). L'OCT-A per-

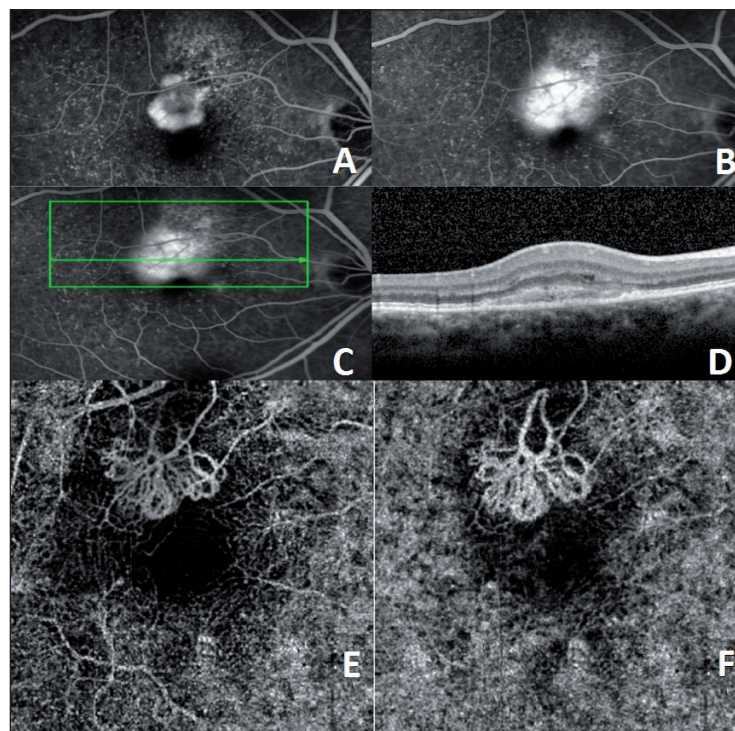


Figure 2. Néovaisseaux choroïdiens visibles.

Figure 2. Néovaisseaux choroïdiens visibles.▲

A et B. Temps précoce (A) et tardif (B) de l'angiographie à la fluorescéine mettant en évidence une diffusion du colorant à partir du lacis néovasculaire en supéro-maculaire. **C et D.** Coupe OCT B-scan (D) couplée à l'angiographie à la fluorescéine (C) mettant en évidence une hyperréflexivité sous-rétinienne correspondant à la membrane néovasculaire visible et quelques logettes intrarétiniennes témoins du caractère exsudatif de la lésion.

E et F. Coupes d'OCT-A mettant en évidence le lacis néovasculaire sous la forme d'un réseau hyperdense, bien délimité, à flux élevé, sans diffusion, avec beaucoup d'anastomoses et de collatérales au niveau de la segmentation "retine externe" (E) normalement avasculaire.

Figure 3. Néovaisseaux choroïdiens occultes.►

A et B. Angiographie au vert d'indocyanine aux temps précoces et tardifs mettant en évidence une hyperfluorescence hétérogène en inféro-maculaire (A) laissant une plaque hyperfluorescente tardive (B). **C et D.** Coupe OCT B-scan couplée à l'angiographie à la fluorescéine mettant en évidence un soulèvement irrégulier et plan de l'épithélium pigmentaire secondaire à la membrane néovasculaire occulte et un épaissement de la rétine neurosensorielle en regard. **E et F.** Coupes d'OCT-A mettant en évidence la membrane néovasculaire dans le plan de la choriocapillaire (F) sous la forme d'un lacis hyperdense, à flux élevé. La membrane néovasculaire n'est pas visualisée dans le plan de la rétine externe compte tenu de sa localisation sous-épithéliale (E).

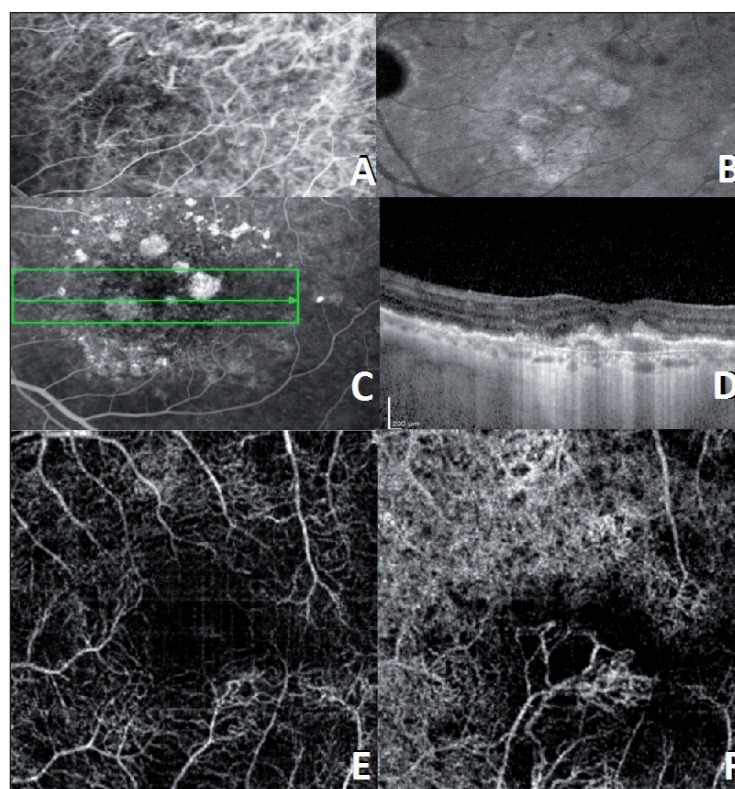


Figure 3. Néovaisseaux choroïdiens occultes.

met, en outre, de distinguer l'atteinte du réseau capillaire superficiel et profond.

À l'inverse, tout territoire hypodense en OCT-A ne traduit pas une hypoperfusion. En effet, les logettes d'œdème intrarétinien apparaissent hypodenses (par absence de flux) sans qu'il n'y ait pour autant d'ischémie. L'angiographie à la fluorescéine permet de les distinguer de la non-perfusion car elles apparaissent hyperfluorescentes (figure 4).

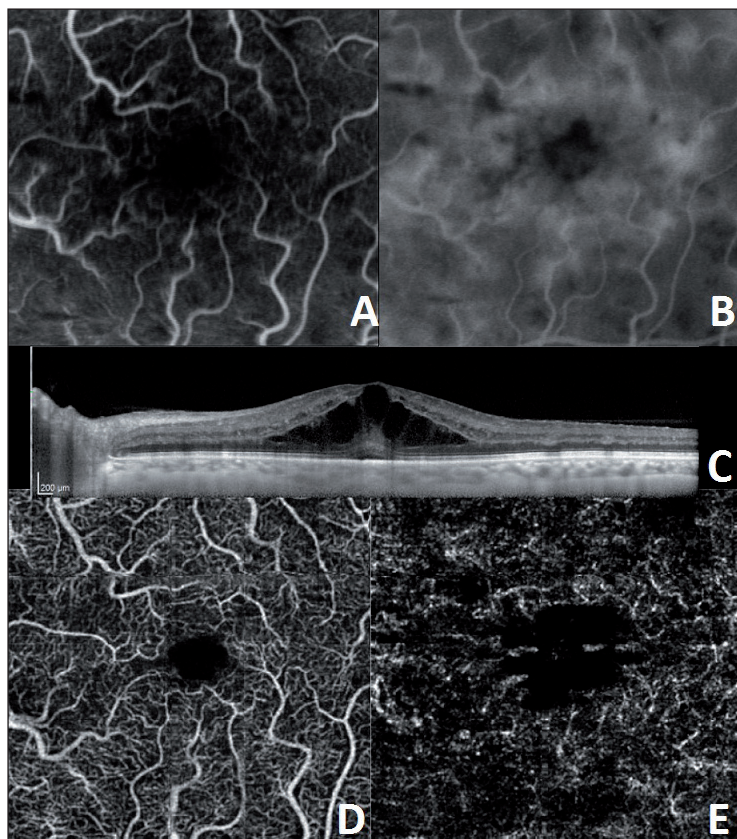


Figure 4. Occlusion de la veine centrale de la rétine.

A et B. Angiographie à la fluorescéine aux temps précoce (A) et tardif (B) mettant en évidence une tortuosité vasculaire et des territoires hypofluorescents maculaires par hypoperfusion capillaire (A) suivie d'une diffusion périvasculaire et du remplissage de logettes cystoïdes (B). **C.** Coupe OCT confirmant la présence d'un œdème maculaire cystoïde. **D.** OCT-A du plexus vasculaire superficiel mettant en évidence une dilatation et une tortuosité de la maille capillaire. **E.** OCT-A du plexus vasculaire profond mettant en évidence une raréfaction et une désorganisation de la maille capillaire profonde. Les logettes cystoïdes se traduisent par des espaces noirs, dépourvus de signal.

Conclusion

Nous assistons à l'émergence d'une nouvelle technologie dans le domaine de l'imagerie rétinienne qui s'avère très prometteuse et laisse entrevoir de nouvelles perspectives dans la compréhension des pathologies rétinienne et papillaires. Elle a l'intérêt d'être simple d'utilisation, rapide, non invasive et facilement renouvelée lors de visites successives.

L'OCT-A permet une visualisation rapide, en haute résolution et en trois dimensions, des structures vasculaires, sans injection intraveineuse de colorant. Elle présente un intérêt indiscutable dans toutes les pathologies vasculaires rétinienne et choroïdiennes (occlusions et anomalies capillaires, rétinopathie diabétique, néovascularisation prérétinienne et prépapillaire, tous les types de néovascularisation choroïdienne, vasculopathie polypôïdale choroïdienne) et les pathologies glaucomateuses et du nerf optique. L'OCT-A confirme des données de l'angiographie traditionnelle, mais apporte également des informations inédites qu'il faudra exploiter. Elle n'a pas pour vocation de se substituer totalement à l'angiographie traditionnelle, les deux techniques ayant leurs avantages et leurs inconvénients. Les images d'OCT-A sont très différentes de l'angiographie traditionnelle et leur interprétation nécessite un apprentissage spécifique.

Des études seront nécessaires afin de valider sa place pour le diagnostic et le suivi thérapeutique de pathologies rétinienne, choroïdiennes et du nerf optique, mais elle donne déjà des résultats utiles pour la pratique clinique quotidienne.

Références

1. Jia Y, Tan O, Tokayer J *et al.* Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express.* 2012;20(4):4710-25.
2. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ *et al.* Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2014;121(7):1435-44.
3. Jia Y, Wei E, Wang X *et al.* Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology.* 2014; 121(7):1322-32.

Sur l'utilisation des seringues préremplies

Sylvia Nghiem-Buffer

En mai 2014, les laboratoires Novartis ont mis à notre disposition une nouvelle seringue préremplie Lucentis®. Ce nouveau conditionnement apporte un réel progrès technique dans la réalisation des injections intravitréennes de ranibizumab car elle permet à la fois d'améliorer la sécurité des patients mais aussi d'optimiser l'organisation.

Le Lucentis® a été lancé en 2007 pour son indication dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire, puis en 2011 dans la prise en charge des baisses d'acuité visuelle liées à l'œdème maculaire diabétique et des occlusions de veines rétiniennes, et en 2013 dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens secondaires à la myopie forte. Pour faire face à cette nouvelle prise en charge thérapeutique, les ophtalmologistes ont dû adapter leurs pratiques et leur organisation afin de pratiquer les injections intravitréennes. Celles-ci sont réalisées le plus souvent dans des salles blanches ou « dédiées » où les ophtalmologistes sont secondés par des infirmières diplômées. Les injections intravitréennes peuvent aussi être pratiquées au bloc opératoire même si cette pratique est de moins en moins répandue car plus contraignante et non nécessaire.

Quels changements apportent la seringue préremplie Lucentis® ?

La seringue préremplie Lucentis® est une seringue en verre (figure 1). Elle est scellée par un capuchon facile à retirer pour fixer l'aiguille d'injection. Elle possède un piston qui ne peut pas revenir en arrière et une collerette souple qui permet une meilleure préhension et stabilité.

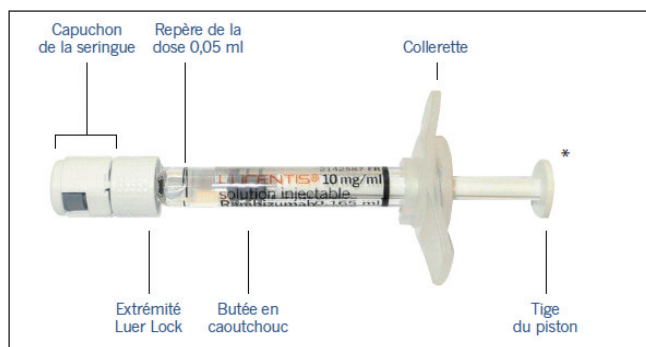


Figure 1. Description de la seringue préremplie.

Centre d'imagerie et de laser, Paris ;
Hôpital Avicenne, Université Paris-XIII, Bobigny

Amélioration de la sécurité des patients

Avant la mise à disposition de la seringue préremplie, le Lucentis® n'était disponible que dans un flacon en verre. Pour préparer la seringue à partir du flacon, l'infirmière ouvre le blister non stérile, récupère le flacon et le présente à l'ophtalmologiste qui en extrait la solution à l'aide d'une pompeuse, cette étape pouvant s'accompagner d'une respiration et d'un passage d'air non stérile possible. Une fois la solution récupérée dans la seringue de 1 ml, il faut fixer l'aiguille et purger l'air avant d'injecter la solution. Avec la seringue préremplie, les étapes de préparation sont simplifiées. L'infirmière n'a qu'à ouvrir le blister où se trouve la seringue préremplie Lucentis® stérile et à la déposer sur la table opératoire (figure 2). Ainsi, l'ophtalmologiste peut prendre la seringue librement sans dépendre de son aide opératoire. Il doit retirer le capuchon de la seringue et peut alors fixer l'aiguille et purger avant d'injecter. La seringue préremplie présente encore

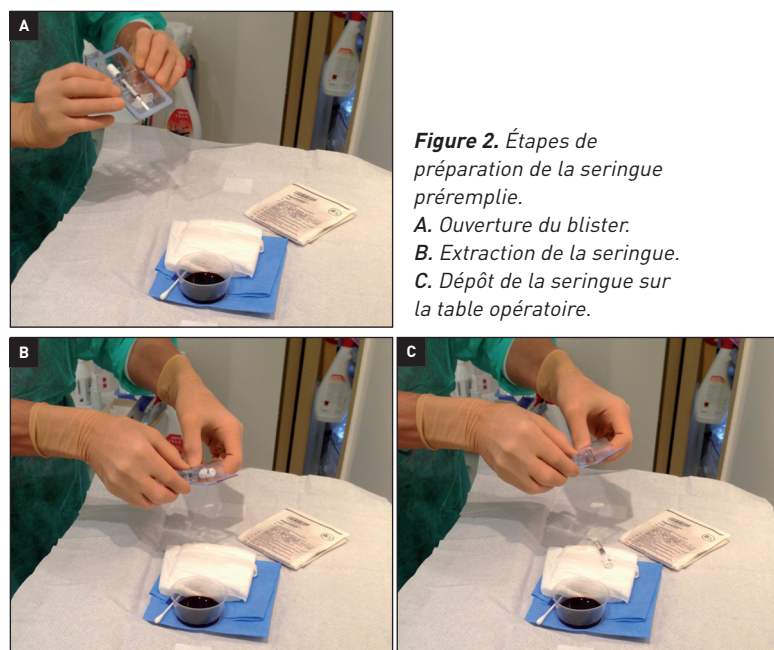


Figure 2. Étapes de préparation de la seringue préremplie.
A. Ouverture du blister.
B. Extraction de la seringue.
C. Dépôt de la seringue sur la table opératoire.

deux autres avantages par rapport au flacon. L'aiguille est bloquée par un pas de vis et ne peut donc pas se détacher de la seringue au moment de l'injection intravitréenne (figure 3). Ensuite, la seringue préremplie est munie d'un piston qui ne peut pas revenir en arrière et ne permet donc pas d'aspirer de l'air non stérile qui pourrait contaminer la solution (figure 4). Ainsi la seringue préremplie Lucentis® améliore la sécurité des patients car en réduisant les manipulations, elle diminue théoriquement le risque de contamination de la solution injectée par rapport au flacon. Le risque infectieux des injections intravitréennes est faible mais l'endophtalmie (autour de 0,05 %) reste une complication possible et terrible de cette procédure [1].

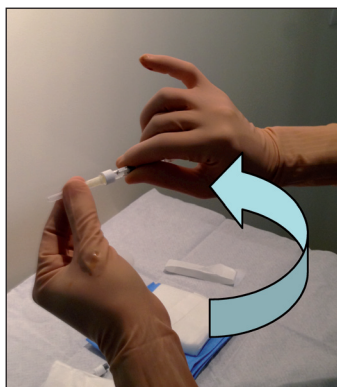


Figure 3. L'aiguille est fixée par un pas de vis empêchant qu'elle ne se détache.

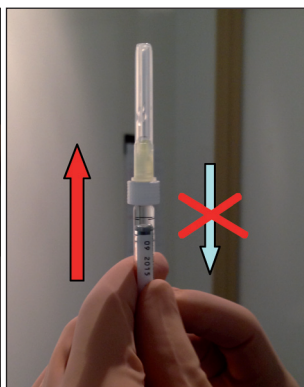


Figure 4. Le piston de la seringue ne peut pas revenir en arrière, évitant ainsi d'aspirer de l'air non stérile.

Meilleur ajustement de la dose de ranibizumab

La dose efficace de ranibizumab retenue depuis les études pivotales MARINA et ANCHOR [2,3] est de 0,5 mg. Cette dose est contenue dans un volume de 0,05 ml. La seringue préremplie permet d'obtenir ce volume de façon plus aisée. En effet, le volume total de la seringue est de 0,165 ml dont un volume extractible de 0,1 ml. La purge est ainsi facilitée avec un risque moindre d'injecter des bulles d'air dans l'œil du patient, améliorant ainsi son confort.

Diminution du taux de silicone dans la seringue préremplie

La seringue préremplie est conçue avec un procédé de siliconisation optimal. Le procédé utilisé est le *baked silicone* ou procédé de silicone thermoformé. Il permet de n'utiliser qu'une dose de silicone minimale en optimisant les niveaux d'huile de silicone, les réduisant d'environ dix fois par rapport à ceux observés dans d'autres seringues disponibles dans le commerce (100 à 800 pg).

Cette technique permet donc de diminuer le risque de passage de silicone dans l'œil au moment de l'injection de la solution.

Optimisation de l'organisation des injections intravitréennes

La seringue préremplie va permettre d'améliorer la fluidité des séances d'injections intravitréennes et ainsi d'optimiser l'organisation. Elle réduit les manipulations. L'infirmière dépose la seringue préremplie stérile sur la table opératoire. Le médecin est donc moins dépendant de son aide opératoire qui a plus de temps de soins à consacrer aux patients, surtout quand les sessions sont organisées sur deux salles communicantes. Cette réorganisation permet de diminuer le stress au quotidien en fluidifiant les séances d'injections intravitréennes qui peuvent être bien chargées et ainsi de mieux prendre soins de nos patients. Une étude conduite au Centre d'imagerie de laser à Paris (CIL) et au centre hospitalier intercommunal de Créteil (CHIC) pour évaluer l'impact de cette nouvelle présentation a été présentée à l'European School for Advanced Studies in Ophthalmology (ESASO) en novembre 2014 à Istanbul. Elle montre une réduction significative du temps de préparation au CHIC et au CIL de respectivement 17 à 29 secondes (27 % à 39 %) avec la seringue préremplie par rapport au flacon. Le temps moyen de préparation de la seringue préremplie a été de 46 secondes dans les deux centres, permettant un gain de temps significatif. Bien sûr, cela ne réduit pas le temps de contact obligatoire de la Bétadine® oculaire au niveau du site d'injection qui reste le meilleur garant de la prévention des infections, mais ce gain de temps permet un réel gain en fluidité des sessions d'injections. Même si rajouter quelques injections a toujours été en général possible dans une session, ce petit gain de temps permet plus facilement de prendre en charge des patients nécessitant un traitement en urgence, leur évitant ainsi un délai et un trajet supplémentaire, sans pour autant rallonger excessivement la plage horaire. Ainsi, le temps infirmier libéré est appréciable car il permet d'améliorer le confort des patients.

Références

1. McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. *Retina*. 2011;31(4):654-61.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al.*; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
3. Brown DM, Kaiser PK, Michels M *et al.*; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-44.



Des drusen à la DMLA exsudative de type 3 débutante

Giuseppe Querques, Vittorio Capuano, Olivia Zambrowski

Dans la DMLA, une classification permet de différencier les néovaisseaux de type 1 (visibles ou sous-rétiniens) des types 2 (occultes ou choroïdiens) et maintenant des néovaisseaux de type 3, stade auquel on observe une néovascularisation choroïdienne avec un décollement de l'épithélium pigmentaire vascularisé compliquant une anastomose chorio-rétinienne.

Cet article fait le point sur la genèse des anastomoses chorio-rétiniennes.

En 1856, l'Allemand H. Müller a décrit pour la première fois des dépôts de matériel au niveau de la rétine et a proposé de les appeler « drusen » (dépôts en allemand). Ces drusen proviennent essentiellement de débris de photorécepteurs qui, en raison du vieillissement, ne sont plus correctement métabolisés par l'épithélium pigmentaire (EP) et s'accumulent sous lui.

On distingue plusieurs formes de drusen selon leurs aspects en tomographie en cohérence optique (OCT), leurs localisations, leurs compositions et selon leurs tendances à dégénérer, dont les plus importantes :

- les *drusen miliaires*, les plus bénins, sont généralement nombreux et de petites tailles. Ils sont les premiers signes de vieillissement de la rétine ;
- les *drusen séreux* sont des soulèvements plus ou moins gros de l'EP, modérément réfléchissants. Plusieurs drusen séreux peuvent confluer en un décollement de l'EP (DEP) appelé alors DEP drusénoïde. Ces drusen, contrairement aux précédents, sont fortement à risque d'évoluer vers des néovaisseaux.

Devant la découverte de ces drusen au fond d'œil, le diagnostic de maculopathie liée à l'âge (MLA) peut être posé. Si, en association à ces lésions, on note l'apparition de néovaisseaux ou de plage d'atrophie, il faudra alors parler de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Aujourd'hui encore, les étapes physiopathologiques expliquant le passage du stade de MLA vers la DMLA ne sont pas encore bien connues. L'imagerie multimodale en haute résolution, en particulier l'OCT en spectral domain (SD-OCT), nous permet aujourd'hui un suivi très précis de

l'évolutivité des lésions et la mise en évidence précoce d'accumulation de fluide traduisant la présence de vaisseaux anormaux en regard.

Grâce au dépistage précoce des complications néovasculaires, nous donnons au patient une chance de prise en charge médicale précoce, rendant ainsi possible une récupération fonctionnelle optimale. Dans cet article, nous allons refaire le point plus particulièrement sur la genèse des anastomoses chorio-rétiniennes (ARC).

La genèse des anastomoses chorio-rétiniennes

Plusieurs synonymes sont utilisés dans la littérature pour décrire cette entité : « *retinal angiomatous proliferation* », « *occult chorioretinal anastomosis* », « *deep retinal vascular anomalous complexes* », « *retinal anastomosis to the lesion* » ou bien néovaisseaux de « type 3 ».

Cette nouvelle terminologie vient compléter la classification de Donald Gass permettant de différencier les néovaisseaux dans la DMLA en *type 1* (visibles ou sous-rétiniens) des *types 2* (occultes ou choroïdiens) et maintenant les néovaisseaux de *type 3*, ce dernier type ne permettant pas de présager de la physiopathologie de la lésion.

En 2001, Yannuzzi [1] a décrit ce nouveau type de néovascularisation. D'après lui, cette lésion débute comme une prolifération vasculaire de type angiomateuse partant des couches de la rétine interne vers la choroïde (stade I). Au stade II, on note une prolifération de néovaisseaux, en dessous de la ligne des photorécepteurs, formant une néovascularisation sous-rétinienne jusqu'à l'apparition d'un soulèvement de la rétine neurosensorielle. Au stade III, on observe la néovascularisation choroïdienne

Service d'ophtalmologie, Hôpital intercommunal de Créteil, Université Paris-Est Créteil

avec un DEP vascularisé compliquant l'ARC.

En 2003, Gass [2] a remis en question cette description et a proposé alors une origine choroïdienne à ce type de néovaisseaux se développant aux dépens de la neuro-rétine après une érosion de l'EP.

Devant cette discordance physiopathologique, en 2008, Freund [3] a proposé le terme de néovaisseaux de type 3.

Grâce à l'analyse multimodale, une étude récente [4] a décrit les stades précoces de la pathologie, essayant encore d'éluder le mystère de l'origine de cette néovascularisation.

Cette étude rétrospective sur 19 yeux a décrit en SD-OCT des néovaisseaux à développement intrarétinien commençant comme une lésion hyperréflexive de la rétine externe adhérent à un DEP sous-jacent. L'angiographie à la fluorescéine (AF) et au vert d'indocyanine (ICG) confirment cette description (*figure 1*). Elle conclue ainsi sur une origine du néovaisseau simultanée intrarétinienne et « intra-drusénoïde » après érosion de l'EP permettant la communication entre les deux secteurs.

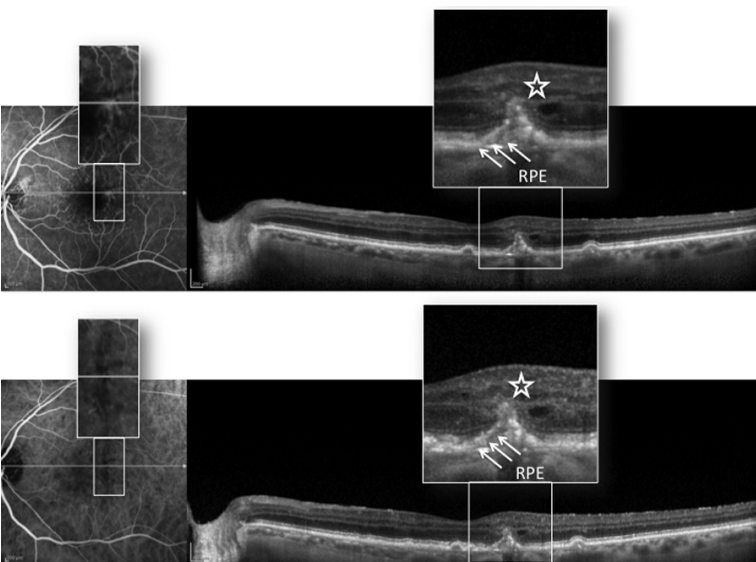


Figure 1*. Imagerie multimodale de l'étape précoce de la néovascularisation de type 3. Cliché horizontal en OCT spectral domain (SD-OCT) passant par la région maculaire et l'angiographie à la fluorescéine (AF) et au vert d'indocyanine (ICG). Le profil fovéolaire est ici légèrement altéré, par des drusen séreux et des kystes intrarétiniens. Le cliché SD-OCT et les clichés angiographiques agrandis montrent une petite lésion hyperfluorescente de la rétine externe adhérente à un DEP sous-jacent bien visible en AF et ICG. Des néovaisseaux intrarétiniens (astérisque) apparaissent au niveau de l'érosion de l'épithélium pigmentaire (flash).

* Adaptées avec l'autorisation de Lippincott Williams and Wilkins/ Wolters Kluwer Health : Querques G *et al.* Multimodal imaging of early stage 1 type 3 neovascularization with simultaneous eye-tracked spectral-domain optical coherence tomography and high-speed real-time angiography. Retina. 2013 Oct;33(9):1881-7.

Cas cliniques

Cas n°1

Une patiente de 74 ans, ayant une cicatrice fibrovasculaire secondaire à une DMLA à un stade dépassé sur son œil droit, présente des lésions limitées à des drusen séreux et des pseudo-drusen réticulés sur son œil gauche. L'acuité visuelle est de 20/200 à droite et 20/64 à gauche. En SD-OCT, complété par l'AF et l'ICG, on trouve une lésion hyperréflexive dans la rétine externe adhérente à un DEP sous-jacent compliqué d'une néovascularisation « intra-drusénoïde ». L'effraction de l'EP est bien visualisable et n'est pas associée à un néovaisseau à ce stade (*figure 2*).

Cet examen permet de poser le diagnostic de néovaisseaux de type 3 au stade I. La patiente a pu bénéficier d'un traitement de trois injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF avec un bon résultat clinique et fonctionnel.

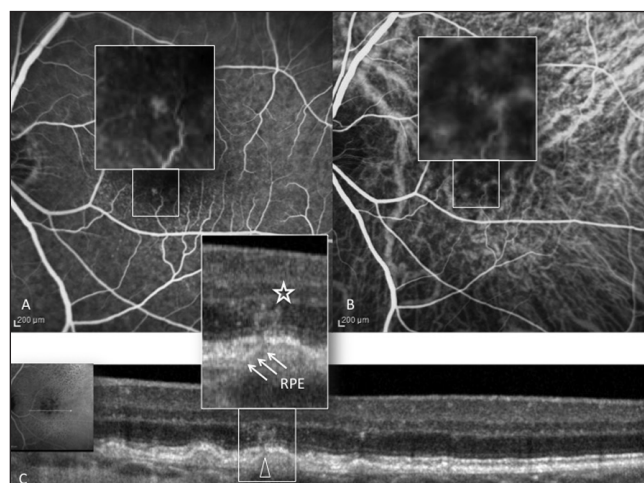


Figure 2*. Angiographie à la fluorescéine (AF) (A) et au vert d'indocyanine (ICG) (B) d'un patient ayant des néovaisseaux de type 3 au stade précoce. Cliché B-scan horizontal en OCT spectral domain (SD-OCT) passant par la région maculaire (C). Les clichés SD-OCT et angiographiques agrandis retrouvent une lésion hyperréflexive localisée dans la rétine externe (astérisque) en regard d'un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) avec une néovascularisation « intradrusénoïde ». L'effraction de l'épithélium pigmentaire (flash) est également bien visualisable. Une petite lésion hyperfluorescente de la rétine externe adhérente au DEP sous-jacent est visible en AF et ICG.

Cas n°2

Un patient de 82 ans présente aux deux yeux des drusen miliaires et séreux. L'acuité visuelle est de 20/32 à droite et 20/50 à gauche. En SD-OCT, on retrouve le même aspect que pour le cas 1 (*figure 3*). La résolution des symptômes exsudatifs a été plus difficile et a nécessité huit IVT.

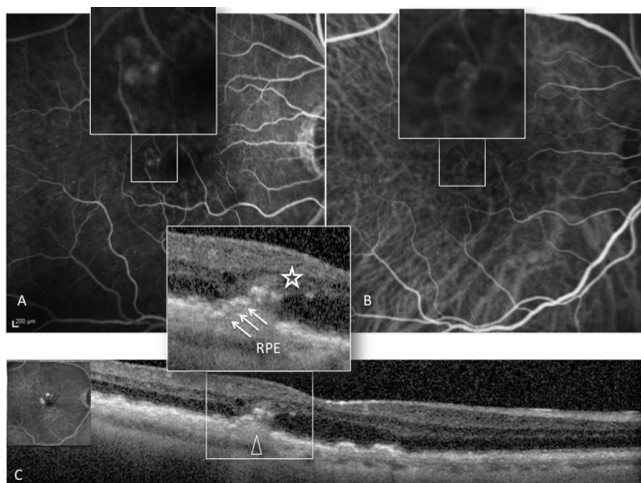


Figure 3*. Angiographie à la fluorescéine (AF) (A) et au vert d'indocyanine (ICG) (B) d'un patient ayant des néovaisseaux de type 3 au stade précoce. Cliché B-scan horizontal en OCT spectral domain (SD-OCT) passant par la région maculaire (C). Les clichés SD-OCT et angiographiques agrandis retrouvent une lésion hyperréflexive localisée dans la rétine externe (astérisque) en regard un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) avec une néovascularisation « intradrusénoïde ». L'effraction de l'épithélium pigmentaire (flash) est également bien visualisable. Une petite lésion hyperfluorescente de la rétine externe adhérent au DEP sous-jacent est visible en AF et ICG.

Case n°3

Une patiente de 83 ans présente une cicatrice fibrovasculaire liée à une DMLA dépassée à droite et des drusen séreux. Acuité visuelle 20/400 à droite et 20/64 à gauche. En SD-OCT, on retrouve le même aspect que pour le cas 1 (figure 4). La patiente a pu bénéficier d'un traitement de trois IVT avec un bon résultat clinique et fonctionnel.

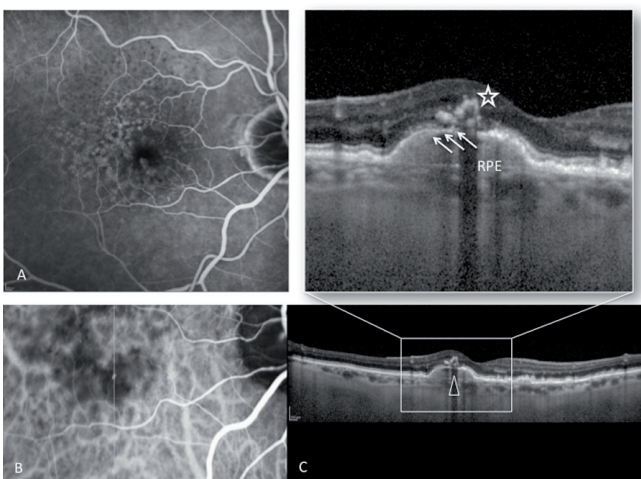


Figure 4*. Angiographie à la fluorescéine (AF) (A) et au vert d'indocyanine (ICG) (B) d'un patient ayant des néovaisseaux de type 3 au stade précoce. Cliché B-scan horizontal en OCT spectral domain (SD-OCT) passant par la région maculaire (C). Les clichés SD-OCT et angiographiques agrandis retrouvent une lésion hyperréflexive localisée dans la rétine externe (astérisque) en regard un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) avec une néovascularisation « intradrusénoïde ». L'effraction de l'épithélium pigmentaire (flash) est également bien visualisable. Une petite lésion hyper-fluorescente de la rétine externe adhérent au DEP sous-jacent est visible en AF et ICG.

En résumé

Grâce à l'analyse en imagerie multimodale du stade précoce de la néovascularisation de type 3, de nouvelles hypothèses sur l'origine de ces lésions néovasculaires semblent être en faveur d'une origine rétinienne en accord avec les études d'anatomo-pathologie précédemment publiées.

Conflits d'intérêt : Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt commercial en relation avec cet article.

Bibliographie

1. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T *et al.* Retinal angiomatous proliferation in age-related macula degeneration. *Retina*. 2001;21(5):416-34.
2. Gass JD, Agarwal A, Lavina AM, Tawansky KA. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina*. 2003;23(6):741-51.
3. Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA *et al.* Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2008;28(2):201-11.
4. Querques G, Souied EH, Freund KB. Multimodal imaging of early stage 1 type 3 neovascularization with simultaneous eye-tracked spectral-domain optical coherence tomography and high-speed real-time angiography. *Retina*. 2013;33(9):1881-7.

Pour en savoir plus

- Querques G, Souied EH, Freund B. Multimodal imaging of early stage 1 type 3 neovascularization with simultaneous eye-tracked spectral-domain optical coherence tomography and high-speed real-time angiography. *Retina*. 2013;33(9):1881-7.
- Yannuzzi LA, Freund KB, Takahashi BS. Review of retinal angiomatous proliferation or type 3 neovascularization. *Retina*. 2008;28(3): 375-84.
- Kuhn D, Meunier I, Soubrane G, Coscas G. Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(11):1392-8.



Anti-VEGF et DMLA exsudative : mise à jour

Mayer Srour, Hassiba Oubraham, Salomon Yves Cohen, Oudy Semoun, Eric Souied

Le VEGF est un acteur essentiel dans la physiopathologie de la DMLA exsudative. Cet article rapporte les données cliniques des molécules anti-VEGF ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché européen et leur remboursement dans cette indication, ainsi que les résultats des études de « vie réelle » et les différents schémas thérapeutiques, avec une indication des nouvelles molécules en cours d'étude.

La DMLA exsudative se caractérise par l'apparition et le développement de néovaisseaux provenant de la choroïde et le VEGF est un acteur essentiel dans sa physiopathologie. La cascade de l'angiogenèse induite par le VEGF peut être bloquée à différentes étapes, ce qui a conduit au développement de plusieurs molécules ciblant le VEGF.

Il existe quatre molécules anti-VEGF disponibles pour le traitement de la DMLA exsudative. Pour trois d'entre elles, une autorisation de mise sur le marché européen (AMM) a été obtenue : le pegaptanib de sodium (Macugen®, Pfizer), le ranibizumab (Lucentis®, Novartis) et l'aflibercept (Eylea®, Bayer). Le quatrième, le bévaccizumab (Avastin®, Roche) est aussi utilisé pour cette indication hors AMM.

Concernant le pegaptanib, la Haute Autorité de santé (HAS) a émis le 4 décembre 2013 un avis défavorable à son remboursement dans la DMLA exsudative en raison de son absence d'efficacité dans cette indication.

Sécurité clinique : quoi de neuf ?

Plusieurs études ont évalué la sécurité d'utilisation des anti-VEGF en pratique courante.

Le bévaccizumab, voisin du ranibizumab, n'a pas été développé pour une utilisation intravitréenne et ne possède donc pas d'AMM dans la DMLA (il est actuellement utilisé dans le traitement du cancer colorectal). Différentes études, dont CATT, IVAN et MANTA ont conclu à une efficacité comparable du ranibizumab et du bévaccizumab. Une incidence plus importante d'effets systémiques sérieux a été rapportée avec les patients traités par bévaccizumab par rapport aux patients traités par ranibizumab, même si aucun effet causal direct n'a été retrouvé.

De même, l'étude française GEFAL a publié ses résultats [1] et n'a pas montré de différence significative entre les deux traitements. La proportion de patients présen-

tant des effets indésirables graves était de 12,6 % dans le groupe bévaccizumab et de 12,1 % dans le groupe ranibizumab ($p = 0,88$).

Une méta-analyse récente [2] a confirmé les derniers résultats de l'étude GEFAL et suggère que dans la pratique courante le bévaccizumab devrait être utilisé sous un plan de gestion des risques jusqu'à ce que d'autres études puissent évaluer avec précision le risque d'effets indésirables systémiques.

Enfin, une dernière étude, LUCAS [3] a comparé le bévaccizumab versus le ranibizumab selon un protocole de traitement *treat and extend*. Elle n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes concernant l'amélioration de l'acuité visuelle, l'assèchement des lésions et les effets indésirables généraux. En revanche, une différence statistiquement significative quant au nombre des injections requises en faveur du ranibizumab a été rapportée.

Les études VIEW 1 et VIEW 2, rapportant une non-infériorité de l'aflibercept comparé au ranibizumab, ont mis en évidence une sécurité sanitaire similaire à celle du ranibizumab.

Les études de pharmacocinétique des anti-VEGF [4] ont montré des différences notables entre les trois molécules. Après l'administration intravitréenne, elles sont rapidement détectables dans la circulation générale. Néanmoins, la concentration plasmatique du ranibizumab semblerait moins importante que celle du bévaccizumab et de l'aflibercept. D'autre part, le bévaccizumab et l'aflibercept entraîneraient une nette réduction du VEGF libre dans le plasma. Ces affirmations doivent être nuancées par les concentrations relativement faibles retrouvées et par l'absence de corrélations entre cette baisse du taux du VEGF plasmatique libre et le taux d'événements indésirables après utilisation intravitréenne des molécules concernées.

Récemment, une controverse suggérant une plus grande incidence de l'atrophie rétinienne (atrophie géo-

Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier intercommunal, Créteil

graphique) par les anti-VEGF a vu le jour. Les études HARBOR, IVAN et CATT ont montré que le ranibizumab accélère la progression de l'atrophie géographique et il semblerait qu'un régime fixe mensuel soit associé à un plus haut risque d'atrophie.

Stratégies thérapeutiques

Stratégies et schémas thérapeutiques

Quatre stratégies s'opposent concernant le schéma thérapeutique des anti-VEGF : le PRN (*pro re nata*) ou traitement au besoin, le *treat & extend* [5] et le régime fixe mensuel ou bimestriel.

Le schéma mensuel des études princeps [6] (une injection systématique tous les mois) pose plusieurs problèmes en pratique clinique tels que le risque accru d'endophtalmies, le risque de sur-traitement et le risque accru de survenue d'atrophie géographique. Ce régime n'a jamais été utilisé en Europe puisque la première RCP (résumé des caractéristiques du produit) du ranibizumab recommandait un traitement et un suivi selon le schéma PRN.

- Le PRN basé sur l'étude PrONTO [7] consiste en une phase d'induction de trois IVT d'anti-VEGF espacées de quatre semaines, suivie d'une phase de maintien qui nécessite un contrôle mensuel strict et une nouvelle IVT en cas de récurrence (« si besoin »), le diagnostic de la récurrence étant basé sur l'acuité visuelle (AV), le fond d'œil, l'OCT ± une angiographie. Ce protocole est efficace avec moins d'injections au prix d'un suivi strict, ce qui peut favoriser un engorgement des consultations et un résultat dépendant de l'observance du suivi.

- Le *treat and extend* consiste à trouver un intervalle de récurrence propre au patient, permettant ainsi de proposer ultérieurement des injections rythmées par cet intervalle. La critique principale opposée à ce schéma est de sur-traiter certains patients stabilisés. Elle est moins évidente si les seuls patients éligibles à ce régime ont été identifiés comme récidivants après qu'une première phase de maintien utilisant le protocole PRN ait permis d'identifier la récurrence.

- Enfin, les régimes fixes, comme le régime mensuel (des études pivotales), jamais utilisé en France, ou le traitement bimestriel (tous les deux mois), validé par les études VIEW et proposé dans l'AMM de l'aflibercept au cours de la phase de maintien (après la phase d'induction), communément appelé « Q8 », proposent une injection systématique à intervalle fixe. Il n'y a pas l'adhésion complète des praticiens en raison de la marginalisation de l'ophtalmologiste et de l'imagerie dans la décision thérapeutique et toujours en raison du risque de sur-traiter des patients stabilisés et de sous-traiter des patients dont le

rythme de récurrence est plus court que huit semaines.

Il n'y a donc toujours pas de protocole idéal mais de nombreux spécialistes s'orientent vers ce que l'on pourrait appeler un régime fixe personnalisé comme le propose Mantel [8] dans son protocole « *observ and plan* » qui consiste à observer le patient initialement tous les mois pour déterminer son rythme de récurrence, puis de planifier au cours des mois de maintenance trois injections systématiques programmées au plus près du rythme de récurrence du patient. Cette étude propose au cours de la deuxième année de traitement un protocole de type *treat and extend*.

Stratégie et échappement thérapeutique

L'aflibercept a montré dans plusieurs publications son efficacité chez les patients répondeurs sous-optimaux (persistance de liquide intra- ou sous-rétinien en OCT en dépit de plusieurs IVT) au traitement par ranibizumab, plus particulièrement ceux présentant une persistance d'un décollement séreux rétinien avec décollement de l'épithélium pigmentaire malgré un schéma thérapeutique adapté. Le switch aflibercept/ranibizumab chez ces patients permet dans bien des cas de stabiliser l'AV et d'améliorer anatomiquement les lésions, voire d'allonger l'intervalle des injections.

Une étude en cours de phase IIIb multicentrique (12 centres), ARI2, sous l'égide de la Fédération France Macula, évalue l'efficacité et la tolérance du switch vers l'aflibercept chez les patients atteints de DMLA exsudative avec réponse sous-optimale au ranibizumab.

Parfois, un échappement thérapeutique peut également s'observer après un switch vers un autre anti-VEGF. Un switch-back vers la molécule d'origine reste possible (étude en cours à Créteil). Les switches et les switchs-back avec les différentes molécules d'anti-VEGF demeurent une arme importante dans la prise en charge des formes résistantes, tout en laissant à chaque molécule un temps de réponse minimal qui dépend de chaque patient.

Études de “vie réelle” et anti-VEGF

L'étude LUMINOUS [9] est une large étude internationale qui a évalué le traitement par ranibizumab dans la vie réelle, en dehors des protocoles stricts des études prospectives randomisées. Les 30 476 patients recrutés dans le monde entier, dont 815 en France, sont traités par ranibizumab. Les données cliniques et de sécurité du médicament sont relevées des dossiers sources des patients selon le suivi décidé par chaque ophtalmologiste investigateur. La durée moyenne de suivi est de deux ans. Les résultats préliminaires de l'AV à 12 mois sur les

2 000 premiers patients (recrutés avant mars 2012, principalement en Australie et au Royaume-Uni) retrouvent une amélioration de 3,4 lettres chez les patients naïfs et une perte en moyenne de 1,4 lettres chez les patients non naïfs (qui avaient en moyenne plus d'un an de traitement par ranibizumab au moment de l'inclusion dans l'étude) ; à 24 mois, l'amélioration n'est plus que de 2 lettres chez les naïfs alors que la perte moyenne est de 3 lettres chez les patients plus anciennement traités.

D'autre part, un recul important sur l'utilisation du ranibizumab nous permet de dire avec l'étude SEVEN UP [10] qu'à sept ans un tiers des patients a des bons résultats visuels (stabilité), tandis qu'un autre tiers a des résultats moins bons (diminution de plus de 15 lettres).

Les nouvelles molécules anti-angiogéniques...

Le conbercept [11]

Le conbercept, molécule proche de l'aflibercept, bloque le VEGF et le PlGF (facteur de croissance placentaire) et empêche sa fixation sur les récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 présents à la surface des cellules endothéliales, à l'instar de l'aflibercept. Les premiers résultats des études de phase II, sur le gain d'AV des différents groupes (entre +9,3 et +14,5 lettres à 1 an) sont encourageants et l'étude de phase III est en cours.

Protéines dérivées d'anticorps génétiquement modifiées : les « DARPins » [12]

Les DARPins sont des protéines dérivées d'anticorps génétiquement modifiées qui se lient avec une grande affinité au VEGF-A et possèdent une demi-vie plus longue que le ranibizumab. Dans une étude de phase I/II, le gain d'AV initiale et la réduction de l'épaisseur rétinienne sur l'OCT apparaissaient un peu plus importants qu'avec le ranibizumab. On a noté cependant des signes inflammatoires importants. Une étude de phase III est en cours.

Un anti-PDGF : le Fovista® [13]

Le PDGF a pour cible l'inhibition de l'adhésion des péricytes autour des tubulations néovasculaires formées de cellules endothéliales néoformées permettant ainsi de limiter la formation de la fibrose responsable d'une baisse d'AV irréversible.

Une étude évaluant un anti-PDGF (Fovista®, Ophthotech) associé au ranibizumab est en cours d'évaluation en phase III. Dans une précédente étude de phase IIb, il avait montré une supériorité statistiquement significative du traitement combiné comparé au traitement par ranibizumab

seul, avec un gain moyen à six mois de, +10,6 lettres versus +6,5 lettres.

En résumé

De nombreuses études confirment la sécurité clinique de l'utilisation des anti-VEGF dans la DMLA exsudative. Aujourd'hui, les données laissent cependant à penser qu'un régime fixe mensuel est associé à un plus haut risque d'atrophie.

Concernant l'évolution des habitudes sur les schémas thérapeutiques, il n'y a donc toujours pas de protocole idéal mais de nombreux spécialistes s'orientent vers ce que l'on pourrait appeler un régime fixe personnalisé. Dans la prise en charge des formes résistantes, la possibilité du switch et du switch-back avec différentes molécules anti-VEGF demeure une arme importante tout en laissant à chaque molécule un temps de réponse minimal qui dépend de chaque patient.

La transposition des études cliniques dans la vie réelle reste approximative. Ainsi, dans l'étude de vie réelle LUMINOUS qui évalue l'utilisation du ranibizumab à 24 mois, l'amélioration n'est plus que de 2 lettres chez les patients naïfs, alors que la perte moyenne est de 3 lettres chez les patients plus anciennement traités.

Enfin, les nouvelles molécules d'anti-VEGF, les DARPins ou le conbercept et les anti-PDGF comme le Fovista®, offrent des perspectives intéressantes sur la prise en charge future de la DMLA exsudative.

Bibliographie

1. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G *et al*; GEFAL Study Group. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2300-9.
2. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH *et al*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD011230.
3. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadottir R. *Ophthalmology*. 2015;122(1):146-52.
4. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC *et al*. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(12):1636-41.
5. Oubrahim H, Cohen SY, Samimi S *et al*. *Retina*. 2011;31(1):26-30.
6. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al*. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
7. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE *et al*. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):43-58.e1.
8. Gianniou C, Dirani A, Ferrini W *et al*. *Eye (Lond)*. 2014 Nov 7. [Epub ahead of print].
9. Holz FG, Bandello F, Gillies M *et al*. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(9):1161-7.
10. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS *et al*; SEVEN-UP Study Group. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2292-9.
11. Li X, Xu G, Wang Y *et al*; AURORA Study Group. *Ophthalmology*. 2014;121(9):1740-7.
12. Souied EH, Devin F, Maugé-Fayssé M *et al*. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(4):724-32.
13. Tolentino MJ, Dennrick A, John E, Tolentino MS. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(2):183-99.



Bilatéralisation dans la DMLA exsudative

Olivier Chevreaud, Oudy Semoun, Rocio Blanco-Garavito

L'atteinte de l'œil controlatéral dans la DMLA néovasculaire est un tournant dans la vie des patients. Connaître son incidence et ses facteurs de risque est fondamental. Un dépistage précoce est utile afin de permettre un traitement optimal. L'amélioration continue de nos pratiques et de la technologie permet d'envisager de meilleurs résultats visuels sur le long terme en ce qui concerne le deuxième œil. Maintenir une meilleure fonction visuelle dans cet œil pourrait améliorer l'autonomie et la qualité de vie de nos patients.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de cécité légale après 50 ans dans les pays industrialisés. La baisse d'acuité visuelle (BAV) est liée à la progression d'une atrophie géographique de l'épithélium pigmentaire (EP) et à la survenue de néovaisseaux choroïdiens (NVC) ou à ses conséquences. L'évolution naturelle est plus rapide et plus sévère dans cette dernière forme.

La présence de NVC liés à la DMLA dans un œil est un facteur de risque majeur de survenue de NVC au niveau de l'œil adelphe. Dès les années 1980, des publications ont mis en avant la fréquence élevée de survenue de NVC au niveau de l'œil controlatéral, événement dont la survenue conduisait en l'absence de traitement à une perte majeure d'autonomie, voire à la cécité légale.

L'avènement des anti-VEGF a récemment remis cette problématique sur le devant de la scène. En effet, cette thérapeutique permet sur le long terme de stabiliser l'acuité visuelle (AV), voire de l'améliorer. Dépister une atteinte exsudative controlatérale est devenu primordial afin d'instaurer le plus précocement possible un traitement et d'optimiser ainsi la fonction visuelle de nos patients.

Epidémiologie

La survenue de NVC au deuxième œil est un événement fréquent. Son incidence annuelle est estimée de 6 à 12 %. Après deux ans de suivi, l'incidence cumulée est de l'ordre de 22 % et de 31 à 37 % après quatre ans [1].

L'intervalle moyen entre l'atteinte du premier et du deuxième œil est d'environ 30 mois dans la littérature. Néanmoins, l'incidence reportée de bilatéralisation est plus importante peu après l'atteinte du premier œil :

14 % la première année contre respectivement 8 % et 9 % les deuxièmes et troisièmes années.

Les facteurs de risque d'une bilatéralisation précoce seraient : un âge avancé (OR = 5 pour un âge supérieur à 80 ans), le sexe (féminin) (OR = 2,6), le tabagisme (OR = 4,4 au delà de 40 paquets/années) et l'obésité (OR = 2,2). Certains polymorphismes des gènes CFI et LPL pourraient également être impliqués, mais pas ceux des gènes ARMS2 ou CFH [2]. Dans l'étude CATT, la présence ou non de polymorphismes génétiques à risque (CFH, ARMS2, HTRA1 ou C3) ne semble pas, non plus, être un facteur de bilatéralisation néovasculaire.

Au niveau rétinien, pour les Submacular Surgery Trials, la présence de drusen séreux, de plus de 5 drusen, d'une atrophie géographique avec épargne fovéolaire ou d'une hyperpigmentation focale [3] seraient des éléments pouvant favoriser une néovascularisation controlatérale. Par ailleurs, la présence d'un phénotype mixte (atrophique et néovasculaire) au niveau du premier œil favorise la survenue de forme tardive de DMLA en regard du deuxième œil. Ce phénotype mixte étant lui aussi associé à un âge plus avancé, cela peut néanmoins être un facteur confondant. Enfin, un score AREDS élevé au deuxième œil (OR = 1,9 en cas de score de 1 et OR = 3,6 si le score est de 2) et le sexe féminin sont significativement associés à plus de bilatéralisation. Pour rappel, chaque item parmi les suivants : altérations de l'épithélium pigmentaire (AEP), drusen de grande taille à chaque œil, est comptabilisé comme comptant un point dans l'échelle simplifiée de l'AREDS.

De manière surprenante et statistiquement significative, la prise d'une supplémentation orale d'un autre type que celui préconisé par l'AREDS est à l'origine d'un plus haut taux de bilatéralisation (OR = 2,8), sans que l'on puisse toutefois trouver un lien de causalité évident. La prise d'une supplémentation de type AREDS est associée à un OR de 1,7, mais de manière non statistiquement significative. Aucune différence significative n'a été décrite entre

Service d'ophtalmologie, Hôpital intercommunal de Créteil, Université Paris-Est Créteil

les patients traités par ranibizumab ou bécavizumab [4].

Les formes cliniques de NVC peuvent aussi avoir leur importance. La présence d'anastomoses chorio-rétiniennes (ACR) dans un œil est un facteur majeur de survenue de NVC au deuxième œil, puisqu'elle est estimée à 100 % à trois ans. Il est intéressant de noter que la forme clinique en cas de bilatéralisation d'une ACR est quasi exclusivement une ACR.

L'expérience du CHI de Créteil

Une étude rétrospective de notre service, concernant 264 patients consécutifs (183 femmes et 81 hommes), s'est attachée à évaluer l'atteinte de l'œil adelphe [5]. L'âge moyen au moment du diagnostic de NVC lors de l'atteinte du premier œil était de 76,9 ans ($\pm 7,6$ ans).

Des NVC sont survenus au niveau de l'œil controlatéral chez 28,4 % des patients (75/264) au cours du suivi, avec un temps moyen de bilatéralisation de 30,3 mois (entre 6 et 145 mois). La médiane de l'intervalle de temps entre l'atteinte du premier et du deuxième œil a été de 23 mois (figure 1).

Nous avons aussi évalué des altérations rétinienne connues et décrites dans la littérature pouvant prédisposer ou non à l'atteinte de l'œil adelphe lors du diagnostic de NVC au premier œil. De manière statistiquement significative, la présence d'altérations de l'EP (risque relatif (RR) = 1,95 [1,21-3,16], $p = 0,006$), de drusen séreux (RR = 3,78 [1,8-7,9], $p = 0,0004$) ou de pseudo-drusen réticulés (RR = 1,96 [1,23-3,13], $p = 0,005$) dans l'œil adelphe augmente son risque de néovascularisation.

Ces critères sont aisément identifiables et permettent au clinicien de reconnaître facilement les patients les plus à risque d'atteinte de l'œil adelphe, d'adapter la prise

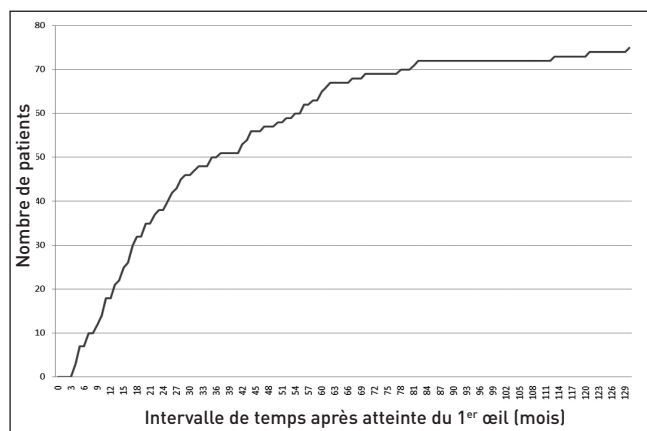


Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de l'incidence cumulée de l'atteinte néovasculaire de l'œil adelphe au cours du temps dans l'étude du service d'ophtalmologie du CHI de Créteil [5].

en charge et de proposer une surveillance rapprochée si besoin.

Notre étude a mis en évidence une différence statistiquement significative de moyenne de l'acuité au moment du diagnostic entre le premier œil atteint (LogMAR 0,68 $\pm 0,41$; équivalent Snellen 20/96) et le deuxième œil atteint (LogMAR 0,36 $\pm 0,29$; équivalent Snellen 20/46) ($p < 0,0001$). Chez les patients ayant développé des NVC au deuxième œil, 21,5 % étaient asymptomatiques et 36,9 % avaient une acuité strictement supérieure à 0,3 logMAR (équivalent Snellen 20/40) lors du diagnostic du deuxième œil, alors que pour le premier œil, aucun n'était asymptomatique ($p < 0,0001$) et 16,9 % avaient une AV initiale $> 20/40$ ($p < 0,0001$).

Étant donné le taux élevé de bilatéralisation dans la DMLA néovasculaire, nous réalisons de manière systématique dans le service un examen complet des deux yeux incluant meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC), examen du fond d'œil et tomographie par cohérence optique en spectral domain lors de chaque consultation de suivi. Ce protocole nous a permis de diagnostiquer des NVC de l'œil adelphe avec une meilleure fonction visuelle, voire des atteintes asymptomatiques (figures 2 et 3). Ces

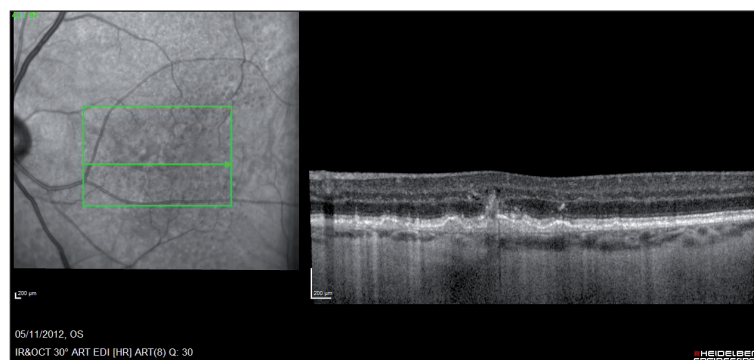


Figure 2. Coupe SD-OCT d'une anastomose chorio-rétinienne débutante (stade 2) chez une patiente asymptomatique dont la MAVC est de 20/20 au moment du diagnostic.

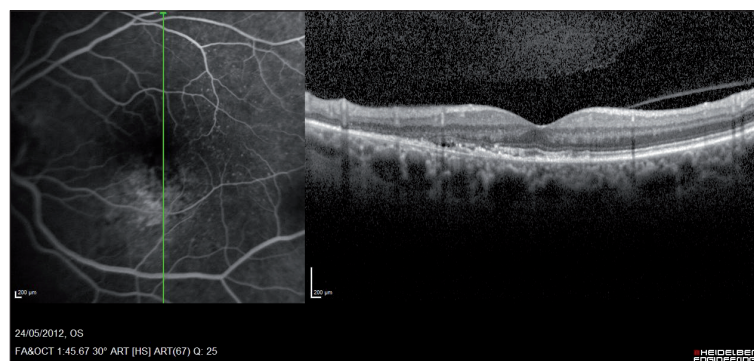


Figure 3. Coupe SD-OCT d'un NVC occulte chez une patiente asymptomatique dont la MAVC est de 20/25 au moment du diagnostic.

résultats sont basés sur un schéma de suivi en PRN, mais la même logique peut s'appliquer pour tout protocole de suivi impliquant des examens fréquents et réguliers des deux yeux.

Quels enjeux ?

Les anti-VEGF ont très nettement amélioré le pronostic visuel des patients atteints de DMLA néovasculaire. Le pronostic visuel dépend étroitement des délais de traitement. Cela souligne l'importance d'une détection précoce, en sachant que l'auto-surveillance du patient par grille d'Amsler n'a pas une sensibilité suffisante dans la majorité des cas.

De nombreux éléments expliquent la détection plus précoce de l'atteinte controlatérale. Premièrement, les patients connaissent bien les symptômes de la DMLA exsudative pour les avoir expérimenté au premier œil. Ils sont généralement sensibilisés à l'auto-surveillance et la nécessité de consulter en urgence dans un service approprié dès que possible. Deuxièmement, ils ont appris à mieux se repérer dans le système de santé, connaissent les centres de référence et d'urgence, et sont donc plus à même d'obtenir des soins précocement. Troisièmement, un schéma de suivi en PRN (ou tout autre schéma de suivi fréquent) permet des examens réguliers bilatéraux et une détection parfois très précoce des NVC débutants [6]. L'inconvénient majeur de ce suivi régulier est le coût économique et l'impact en temps médical et en qualité de vie du patient qui y sont associés. Ces surcoûts sont très largement compensés par la possibilité d'une meilleure vision à terme. Notons qu'un diagnostic précoce n'a de sens que si le délai de traitement est également le plus court possible.

L'appareil Foresee Home constitue une avancée récente dans la détection précoce et à domicile de NVC liés à la DMLA (figure 4). Il est recommandé chez les patients à haut



Figure 4. Photographie du ForeSee Home.

risque de NVC, soit atteints d'une DMLA intermédiaire bilatérale, soit atteints de NVC sur un œil. Il évalue la capacité du patient à discriminer dans son champ visuel central une très faible variation spatiale entre plusieurs stimuli visuels (principe d'hyperacuité). Il teste 500 points trois à cinq fois au niveau des 14 degrés centraux. L'examen dure environ trois minutes par œil et doit être réalisé si possible au moins deux fois par semaine. Les résultats sont envoyés à un centre de télésurveillance et le patient est convoqué si besoin pour la réalisation d'un examen ophtalmologique complet. Il est nécessaire de réaliser un étalonnage pour chaque patient avant l'utilisation à domicile. Bien que d'un usage non adapté pour tous les patients (une MAVC > 20/60 est requise ainsi que la capacité du patient à réaliser l'examen), celui-ci a néanmoins montré son efficacité dans un dépistage précoce de la survenue de NVC. Une étude portant sur 763 patients retrouve une perte moyenne de 4 lettres par rapport à la MAVC initiale dans le bras Foresee Home contre 9 lettres dans le bras soins standard ($p = 0,021$), d'où une meilleure AV lors du diagnostic de NVC dans le bras Foresee Home [7].

Bibliographie

1. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol. 1993;111(9):1189-99.
2. Lechanteur YT, van de Ven JP, Smailhodzic D *et al.* Genetic, behavioral, and sociodemographic risk factors for second eye progression in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(9):5846-52.
3. Submacular Surgery Trials Research Group, Solomon SD, Jefferys JL, Hawkins BS, Bressler NM. Incident choroidal neovascularization in fellow eyes of patients with unilateral subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: SST report No. 20 from the Submacular Surgery Trials Research Group. Arch Ophthalmol. 2007;125(10):1323-30.
4. Maguire MG, Daniel E, Shah AR *et al.* Incidence of choroidal neovascularization in the fellow eye in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmology. 2013;120(10):2035-41.
5. Chevreau O, Blanco-Garavito R, Querques G *et al.* ARVO abstract C0058 2014.
6. Lichtinger A, Caraza M, Galbinur T, Chowder I. Factors associated with early detection of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration in the clinic setting. Isr Med Assoc J. 2012;14(6):363-6.
7. AREDS2-HOME Study Research Group, Chew EY, Clemons TE, Bressler SB *et al.* Randomized trial of a home monitoring system for early detection of choroidal neovascularization home monitoring of the eye (HOME) study. Ophthalmology. 2014;121(2):535-44.



Une DMLA (exsudative) peut en cacher une autre (atrophique)

Anne Sikorav, Oudy Semoun

La DMLA exsudative et la DMLA atrophique représentent les deux formes bien connues de la pathologie. Mais s'agit-il de formes bien distinctes ? Les publications concernant la DMLA avancée s'intéressent souvent de manière exclusive à l'une ou à l'autre forme et très peu de travaux ont analysé la présence concomitante rétinienne des deux formes de DMLA.

Nous tenterons d'apporter un éclairage sur l'association de l'atrophie géographique à la DMLA néovasculaire lors du diagnostic initial de DMLA exsudative.

Atrophie géographique et DMLA exsudative

Les facteurs de prédisposition génétique de la DMLA sont communs, qu'il s'agisse de DMLA atrophique ou exsudative. Un patient atteint d'une DMLA exsudative peut présenter ultérieurement une forme atrophique et inversement. Dans les populations européennes, la DMLA exsudative est deux fois plus importante que la DMLA atrophique, comme le rapporte l'étude EUREYE [1] ; cependant, d'autres études rapportent une tendance inverse [2,3].

Nous pouvons distinguer cinq associations différentes d'atrophie géographique (GA) et de DMLA exsudative selon la chronologie dans le diagnostic de ces deux éléments (figure 1).

À ce jour, l'évaluation et la description des caractéristiques morphologiques des lésions atrophiques sont semblables, qu'il s'agisse d'une GA pure ou associée à la DMLA exsudative. Ces caractéristiques sont essentiellement : les plages dépigmentées à bordure nette au fond d'œil, l'hypofluorescence sur le cliché en autofluorescence en lumière bleue, l'effet fenêtré à l'angiographie à la fluorescéine, l'hyperréflexivité postérieure liée à l'absence d'atténuation par l'épithélium pigmentaire, associée à une atteinte plus ou moins sévère de la rétine neurosensorielle en OCT (figure 2).

Il est actuellement admis que la DMLA atrophique peut se compliquer de néovascularisation dans environ 10 à 20 % des cas à cinq ans [4,5], le plus souvent en bordure

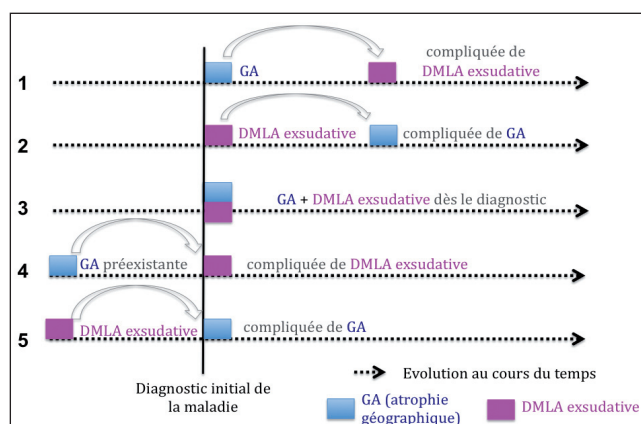


Figure 1. Association de la DMLA atrophique et de la DMLA exsudative selon l'évolution.

des plages d'atrophie. Ce risque est augmenté en cas de néovascularisation de l'œil controlatéral [6].

Prévalence de l'atrophie associée à la DMLA exsudative au diagnostic initial

Cette prévalence est pauvre et hétérogène dans la littérature ; elle est comprise entre 6,9 % et 58,6 % [7,8]. Des différences dans la taille minimale de la GA ainsi que la variabilité des examens utilisés pour l'identifier et la quantifier peuvent expliquer l'hétérogénéité des résultats.

Une étude rétrospective réalisée au Centre hospitalier intercommunal de Créteil (Sikorav A *et al.* ARVO 2014 : abstract 4940) retrouve que la GA est associée à la DMLA exsudative dans 24,3 % des cas lors de la présentation initiale, avec une atteinte atrophique fovéolaire dans près de 40 % des cas.

Service d'ophtalmologie, Hôpital intercommunal de Créteil

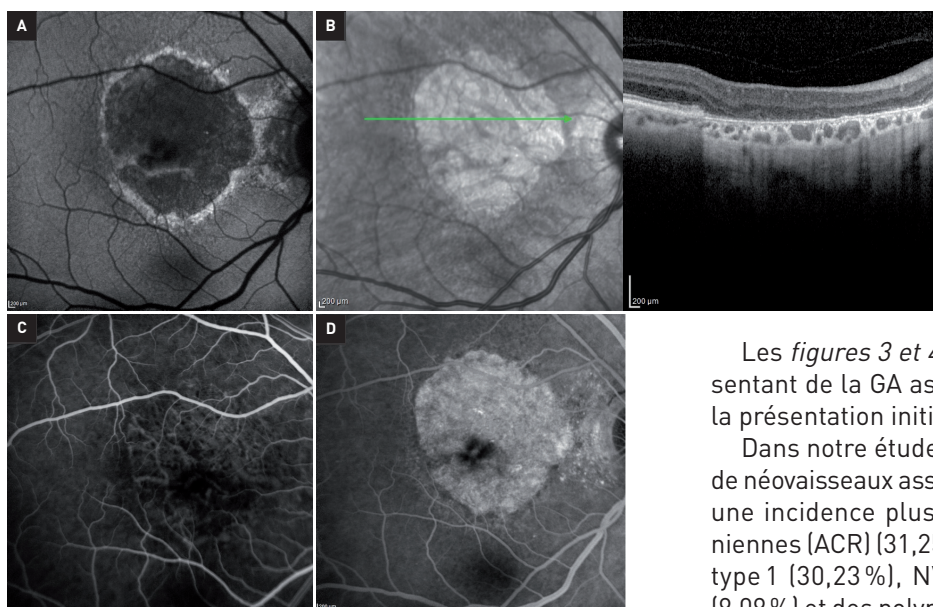


Figure 2. Atrophie géographique : cliché en autofluorescence en lumière bleue (A), OCT en coupe horizontale (B), angiographie à la fluorescéine aux temps précoces et intermédiaires (C et D).

Seule l'utilisation d'imagerie multimodale, comprenant notamment le cliché en autofluorescence en lumière bleue, l'OCT et l'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine réalisés de manière systématique au bilan initial, permet d'identifier les zones rétiniennes atrophiques lors du diagnostic de DMLA exsudative.

Les figures 3 et 4 reprennent les cas de patients présentant de la GA associée à la DMLA exsudative lors de la présentation initiale.

Dans notre étude, l'analyse de la fréquence des types de néovaisseaux associés à la DMLA exsudative a retrouvé une incidence plus élevée d'anastomoses chorio-rétiniennes (ACR) (31,25 %) suivis des néovaisseaux (NVC) de type 1 (30,23 %), NVC de type 2 (29,55 %), NVC mixtes (9,09 %) et des polypes (6,25 %). Nous avons retrouvé que la néovascularisation ainsi que l'atrophie de l'œil controlatéral sont des facteurs de risque significatifs d'atrophie existante associée à la DMLA exsudative lors de la consultation initiale.

Devant tout patient se présentant en urgence pour une

DMLA exsudative, nous devons donc nous efforcer de rechercher des plages d'atrophie déjà existantes associées. L'intégration de ce paramètre pourrait avoir une incidence dans la controverse actuelle sur l'atrophie induite par les anti-VEGF. Néanmoins, s'il apparaît aujourd'hui prématuré d'affirmer de manière

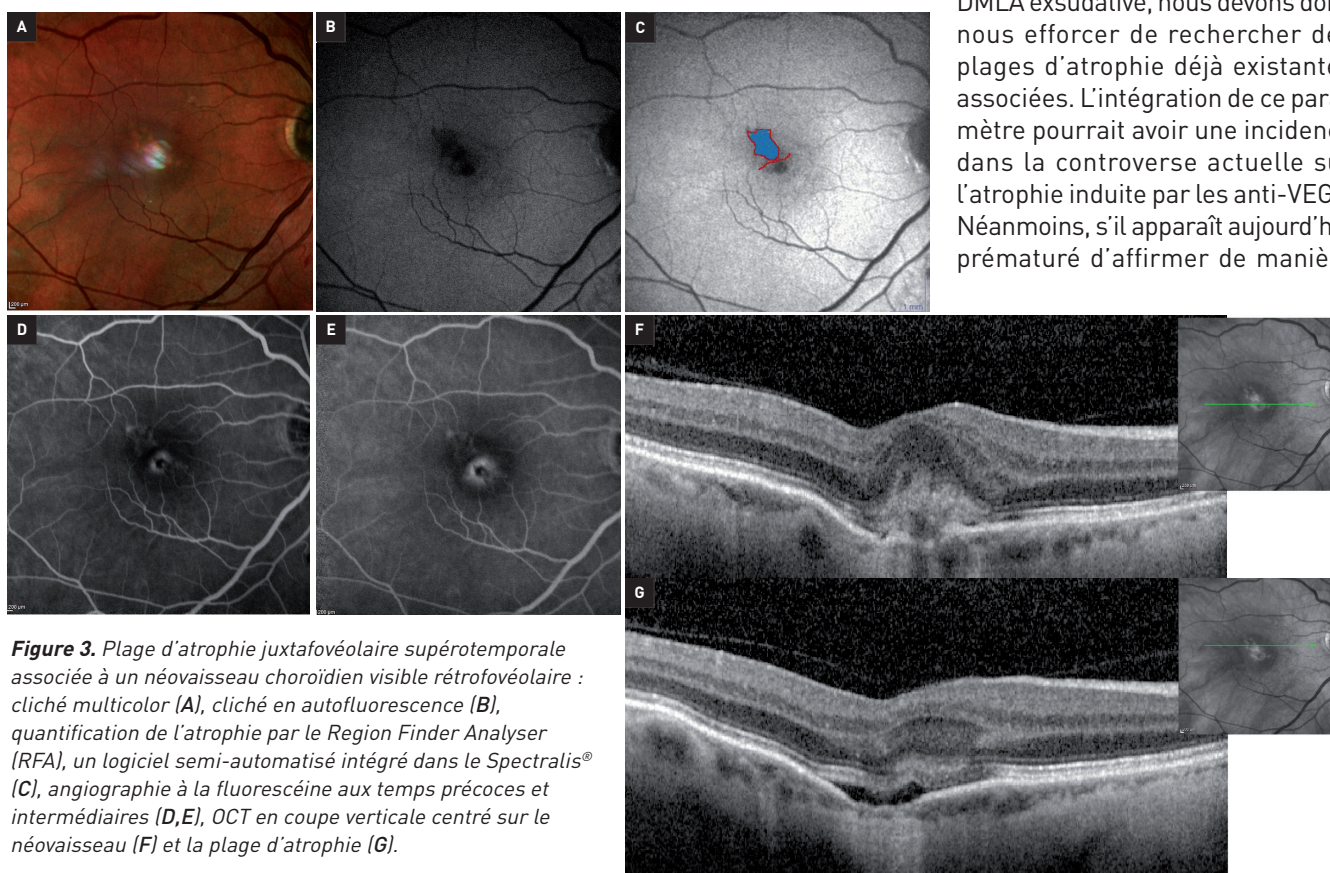


Figure 3. Plaque d'atrophie juxtafovéolaire supérotemporale associée à un néovaisseau choroidien visible rétrofovéolaire : cliché multicolor (A), cliché en autofluorescence (B), quantification de l'atrophie par le Region Finder Analyser (RFA), un logiciel semi-automatisé intégré dans le Spectralis® (C), angiographie à la fluorescéine aux temps précoces et intermédiaires (D,E), OCT en coupe verticale centré sur le néovaisseau (F) et la plaque d'atrophie (G).

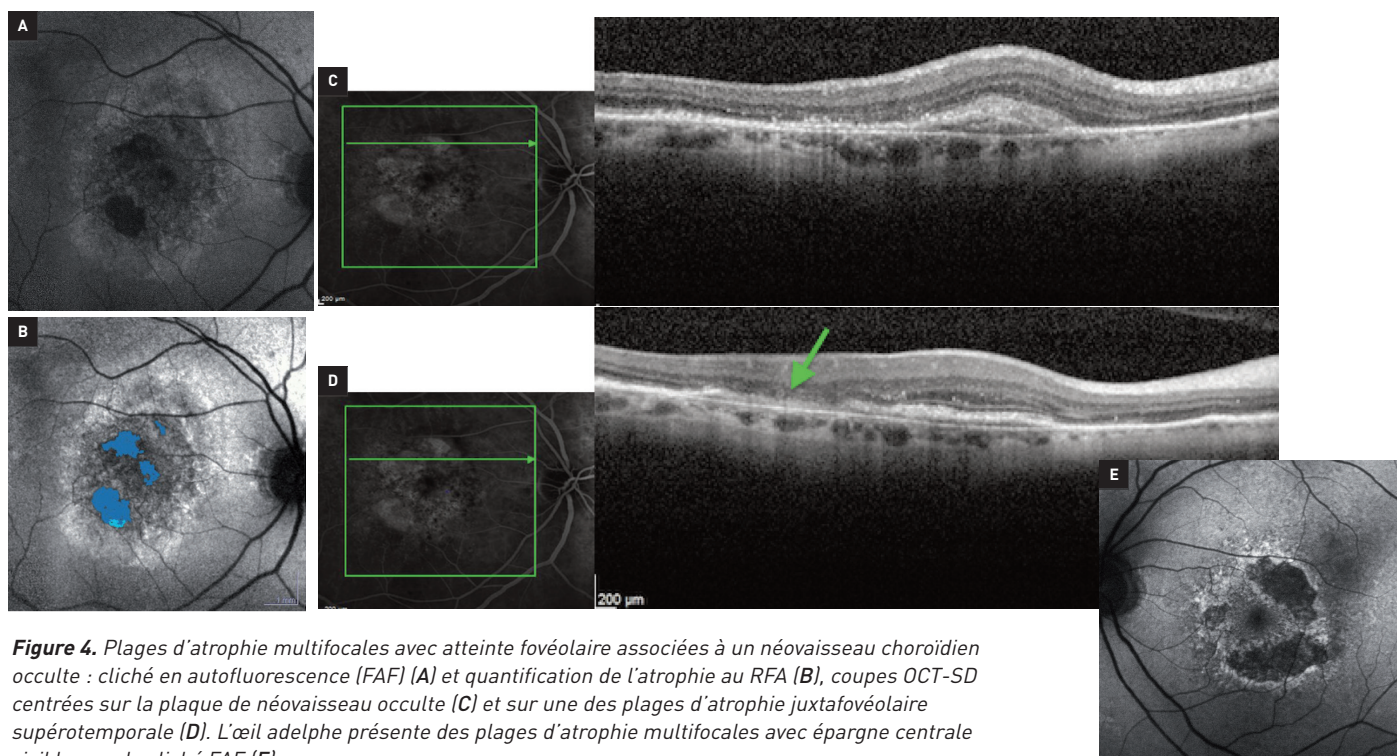


Figure 4. Plages d'atrophie multifocales avec atteinte fovéolaire associées à un néovaisseau choroidien occulte : cliché en autofluorescence (FAF) (A) et quantification de l'atrophie au RFA (B), coupes OCT-SD centrées sur la plaque de néovaisseau occulte (C) et sur une des plages d'atrophie juxtafovéolaire supérotemporale (D). L'œil adelphe présente des plages d'atrophie multifocales avec épargne centrale visibles sur le cliché FAF (E).

catégorique que le traitement anti-VEGF peut causer ou aggraver la GA dans la DMLA exsudative et de réduire en conséquence le nombre d'injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF nécessaires, les derniers résultats de l'étude CATT (Grunwald JE *et al.* ARVO 2014 : abstract 1649) indiquent que le traitement par ranibizumab, ainsi que les injections mensuelles (quel que soit l'anti-VEGF), semble être plus corrélé à la survenue de GA. Il peut être légitime d'en informer le patient. L'amélioration de nos connaissances pourra certainement nous conduire dans le futur à individualiser notre stratégie thérapeutique en adaptant le nombre d'IVT d'anti-VEGF et la molécule au type de néovaisseau, et à l'éventuelle GA associée.

Conclusion

La GA est associée à la DMLA exsudative dans un quart des cas lors de la présentation initiale.

Des analyses complémentaires seront nécessaires pour évaluer :

- la physiopathologie de l'association entre l'atrophie et le développement de la NVC,
- l'impact à terme d'une atrophie, ainsi que son retentissement fonctionnel,
- la controverse des anti-VEGF et leur lien avec une atrophie.

Un suivi prolongé nous permettra aussi d'avoir un recul sur la prise en charge de ces patients présentant une forme mixte de DMLA avancée.

Bibliographie

1. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT *et al.* Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol.* 2006;124(4):529-35. 2. Jonasson F, Arnarsson A, Sasaki H *et al.* The prevalence of age-related maculopathy in iceland: Reykjavik eye study. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(3):379-85. 3. Klein R, Klein BE, Tomany SC *et al.* Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Ophthalmology.* 2002;109(10):1767-79. 4. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye.* 1988;2 (Pt 5):552-77. 5. Schatz H, McDonald HR. Atrophic macular degeneration. Rate of spread of geographic

atrophy and visual loss. *Ophthalmology.* 1989;96(10): 1541-51. 6. Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Bressler NM *et al.* The development of choroidal neovascularization in eyes with the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 1999;106 (5):910-9. 7. Grunwald JE, Daniel E, Huang J *et al.* Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology.* 2014;121(1):150-61. 8. Kumar N, Mrejen S, Fung AT *et al.* Retinal pigment epithelial cell loss assessed by fundus autofluorescence imaging in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120(2): 334-41.