



## Les conférences Euretina et AAO

Aude Couturier

Le 16<sup>e</sup> congrès EURETINA (Société Européenne de Retina, Macula et Vitré) s'est tenu au Bella Center de Copenhague (Danemark) du 8 au 11 septembre dernier. Du 15 au 18 octobre, s'est déroulé à Chicago le congrès de l'AAO (Association américaine d'ophtalmologie).

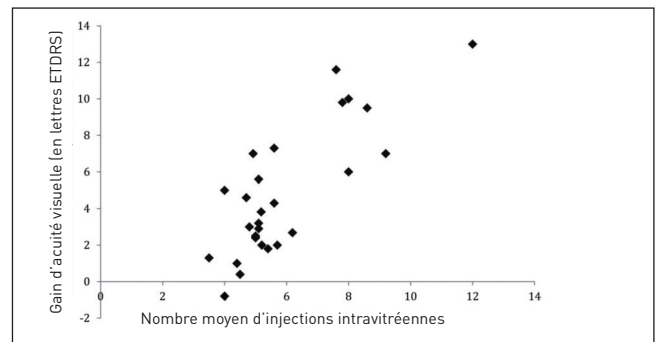
Plusieurs sessions notamment sur la DMLA néovasculaire, la DMLA atrophique et la rétinopathie diabétique, ont rapportées les principales avancées en termes de traitements, de protocoles de suivi ou encore de résultats d'études.

### DMLA néovasculaire

#### Protocole de suivi de type *Treat and Extend* (Arnold J. Main session 3. Euretina 2016)

Le traitement anti-VEGF dans la DMLA néovasculaire est débuté par une phase de 3 injections mensuelles et peut être poursuivi par différents protocoles de re-traitement. Dans le protocole pro renata (PRN), un suivi mensuel est réalisé et les injections intravitréennes ne sont réalisées qu'en cas d'activité de la lésion néovasculaire. À l'inverse, dans le protocole treat and extend (T/E), les injections intravitréennes sont réalisées de façon systématique à chaque visite, même en l'absence de signe d'activité néovasculaire et l'intervalle entre les visites est progressivement augmenté de 2 semaines si la lésion reste inactive, jusqu'à un intervalle de 16 semaines.

Les résultats obtenus avec une prise en charge type T/E ont été présentés. Une méta-analyse de 42 études observationnelles de vraie vie a été réalisée par Kim *et al.* sur 26 360 patients naïfs traités par ranibizumab (RNZ) entre 2007 et 2015 [1]. Selon cette étude, le gain d'acuité visuelle (AV) chez les patients traités par RNZ selon un protocole T/E était de +8,8 lettres ETDRS la première année, +6,7 lettres à 2 ans et +5,4 lettres à 3 ans, comparé à +3,5 lettres à 1 an, +1,3 lettres à 2 ans et -1,9 lettres à 3 ans dans le groupe PRN. Les patients du groupe T/E recevaient en moyenne plus d'injections (6,9 contre 4,7 dans le groupe PRN) mais avaient un nombre moindre de visites (7,6 contre 9,2) la première année. Cette méta-analyse conclut que le maintien du gain d'AV à long terme dans la DMLA néovasculaire dépend de la fréquence des injections (figure 1).



**Figure 1.** Gain moyen d'acuité visuelle comparé au nombre moyen d'injections intravitréennes la première année d'après la méta-analyse de 42 études observationnelles de Kim *et al.* dans la DMLA néovasculaire traitée par ranibizumab [1].

Le protocole T/E en vraie vie semble donc supérieur en termes de gain d'AV au protocole PRN, et permet de réduire le nombre de visites. Cependant, il est nécessaire de réaliser un traitement intensif jusqu'à inactivation des lésions et environ la moitié des patients nécessitent un traitement toutes les 8 semaines ou moins.

Ainsi, la stratégie T/E est une approche proactive visant à éviter les récives. Elle permet un maintien du gain d'AV obtenue après la phase initiale et une diminution du nombre de visites. C'est actuellement la stratégie la plus utilisée par les rétiniologues aux États-Unis.

#### Étude de vraie vie

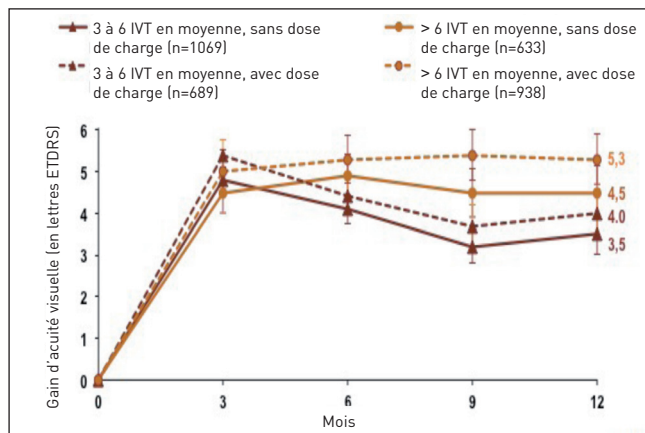
(Lanzetta P. Main session 3. Euretina 2016)

La 3<sup>e</sup> analyse intermédiaire de l'étude LUMINOUS a été présentée. C'est une étude observationnelle, multicentrique, de « vraie vie » évaluant l'efficacité et la tolérance du RNZ dans ses différentes indications sur une durée totale de 5 ans [2]. Au total, 30 514 patients de 43 pays ont été inclus. Les indications du traitement étaient :

Spécialiste rétine, hôpital Lariboisière, Paris

la DMLA néovasculaire (75,3%), l'œdème maculaire diabétique (15,7%), l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse (4,5%) ou occlusion de veine centrale (3,5%) et enfin les néovaisseaux choroïdiens liés à la myopie forte (1,0%).

Dans la DMLA néovasculaire, les résultats intermédiaires d'une cohorte de 4 497 patients, naïfs de traitement et suivis pendant 1 an, ont été présentés. Le délai moyen entre le diagnostic et le début du traitement était de 5,11 jours, avec une forte disparité selon les pays (plus de 30 jours en Russie et Slovaquie par exemple). Le gain moyen d'AV était de +3,6 lettres à 1 an, pour 4,3 injections en moyenne et 7,3 visites. Un gain plus faible que celui obtenu dans les études pivotales MARINA et ANCHOR : le gain était de +6,5 à 7,2 lettres dans l'étude MARINA et +8,1 à 10 lettres dans l'étude ANCHOR avec un régime fixe [3,4]. Cette différence peut être expliquée par différents éléments, dont notamment l'AV initiale moyenne plus faible (49,3 lettres) dans cette étude de vie réelle que dans les études pivotales. Cette étude montre également qu'un traitement initial intensif est important pour obtenir un meilleur gain d'AV final : le gain d'AV était corrélé à la fréquence des injections et plus important chez les patients ayant reçu une dose de charge initiale de 3 injections mensuelles (figure 2). Le profil de tolérance est semblable à celui rapporté par les études précédentes.



**Figure 2.** Étude LUMINOUS : gain d'AV chez les patients naïfs de traitement, traités par ranibizumab pour une DMLA néovasculaire, en fonction de la fréquence des injections et de la présence d'une dose de charge mensuelle initiale.

### Évolution à long terme dans la DMLA néovasculaire (Neovascular AMD. Retinal subspecialty day, section XI, AAO 2016)

Les résultats de plusieurs études sur le suivi à long terme de patients atteints de DMLA néovasculaire et traités par anti-VEGF ont été analysés.

Le « Fight Retinal Blindness » projet a regroupé les données de plusieurs centres en Australie, Nouvelle-Zélande et Suisse concernant 549 yeux traités au moins 5 ans et 131 yeux traités au moins 7 ans [5]. À 5 ans, la vision était stabilisée avec un gain de +0,7 lettre en moyenne. À 7 ans, il existait une perte moyenne de -2,6 lettres par rapport à l'AV initiale, cependant 40% des patients avaient une acuité supérieure à 70 lettres ETDRS (soit 5/10°). Le nombre moyen d'injections était de 5 par an.

Les résultats de l'étude CATT à 5 ans sur 647 patients retrouvent également une baisse moyenne de -3 lettres avec une moyenne de 5 injections par an [6]. Une atrophie géographique était présente dans 41% des cas.

L'étude SEVEN-UP a également rapporté l'évolution à 7 ans de 65 patients traités par RNZ, initialement inclus dans les études randomisées MARINA, ANCHOR et HORIZON [7]. Cette étude retrouve une perte moyenne de -8,6 lettres par rapport à l'AV initiale. Un nombre moindre d'injections, 2 par an en moyenne les 3 dernières années, et de visites peut expliquer cette différence.

Ainsi, toutes ces études montrent que le gain visuel obtenu après les deux premières années de traitement anti-VEGF n'est pas maintenu à 5 ans. La majorité des patients ont encore une lésion active et nécessitent un traitement et un suivi réguliers, avec en moyenne 5 injections par an.

### Survenue d'une atrophie maculaire chez les patients atteints de DMLA néovasculaire traités par anti-VEGF (Bailey C. Main session 3. Euretina 2016)

Les résultats d'une analyse post-hoc l'étude IVAN sur 596 patients, réalisée entre 2008 et 2012, ont été présentés. Cette analyse tente de répondre à la question cruciale : les anti-VEGF causent-ils une atrophie rétinienne, de l'épithélium pigmentaire et choroïdienne ? [8]. En effet dans l'étude HARBOR, 29% des patients développaient une atrophie à 2 ans alors qu'elle était absente à l'inclusion [9].

Dans cette étude IVAN, les limites de la lésion néovasculaire étaient tracées sur l'image d'angiographie à la fluorescéine et l'atrophie était gradée sur les photographies couleur du fond d'œil, à l'inclusion, à 12 mois et à 24 mois. Dans cette étude, 135 yeux (25,9%) ont développé une atrophie au sein de la lésion néovasculaire au cours du suivi. Concernant les facteurs de risque d'atrophie, cette étude montre que le régime de traitement, le nombre d'injections ou le type de molécule utilisée ne sont pas associés de façon significative à la survenue ou la progression d'une atrophie au niveau de la lésion néovasculaire. Un suivi à plus long terme dans l'étude IVAN 2 devra confirmer ces résultats. L'étude IVAN a aussi confirmé que les néovaisseaux visibles de type 2 étaient moins à risque de développer une atrophie et que la pré-

## Congrès

sence de fluide sous-rétinien à la visite finale était également un facteur protecteur. À l'inverse, les néovaisseaux de type 3 (anastomoses chorio-rétiniennes) sont plus à risque de développer une atrophie. La présence d'atrophie dans l'œil controlatéral était un facteur de risque de survenue ou progression de l'atrophie dans l'œil traité, de même que l'aire totale de l'atrophie.

### Vasculopathie polypoïdale

(Retinal subspecialty day. AAO 2016)

Les résultats de l'étude EVEREST 2 à 12 mois ont été présentés. Pour rappel, l'étude EVEREST 1 était une étude randomisée évaluant le traitement par RNZ (seul ou associé à la PDT) comparé à la PDT seule dans le traitement de la vasculopathie polypoïdale avec atteinte maculaire [10]. Cette étude avait retrouvé des résultats d'AV comparables entre les 3 groupes à 6 mois (+10,9 lettres dans le groupe PDT+RNZ, +7,5 lettres PDT seule, +9,2 lettres RNZ seul) mais la régression des polypes sur l'angiographie ICG était supérieure dans les groupes PDT (77,8 % et 71,4 % dans les groupes PDT+RNZ et PDT seule respectivement) comparé au RNZ seul (28,6%,  $p < 0,01$ ).

L'étude EVEREST 2 est une étude de phase 4 évaluant l'efficacité et la tolérance du RNZ seul comparé à l'association RNZ+PDT dans la vasculopathie polypoïdale avec atteinte maculaire, sur une durée de 24 mois. Le RNZ était administré selon un schéma PRN après les 3 injections mensuelles initiales, dans les 2 groupes. Dans le groupe RNZ+PDT, la PDT était administrée dès J1 avec une pleine fluence et était guidée par l'angiographie ICG. À 12 mois, le gain moyen d'AV et la diminution de l'épaisseur maculaire centrale étaient significativement plus importants dans le groupe RNZ + PDT comparé au groupe RNZ seul (+ 8,3 lettres et +5,1 lettres respectivement, -151  $\mu\text{m}$  et -106  $\mu\text{m}$  respectivement). Ainsi, l'association de la PDT au RNZ semble être plus efficace à 12 mois que le RNZ seul.

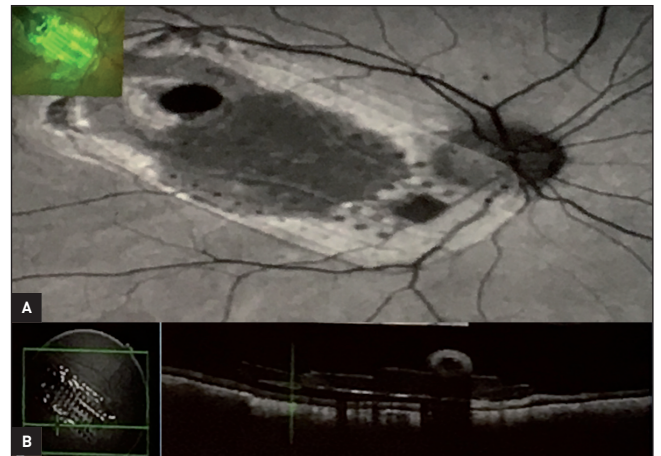
## DMLA atrophique

### Prothèse épirétinienne Argus™ II

(Stanga P. Main session 7. Euretina 2016)

Les premiers résultats de la prothèse épirétinienne Argus™ II chez 5 patients atteints de DMLA atrophique ont été présentés. Cette prothèse a déjà montré des bénéfices pour les patients atteints de rétinite pigmentaire et son utilisation semblerait également intéressante pour les patients présentant une atrophie géographique afin de restaurer la vision centrale. En effet, dans la DMLA atrophique, on observe une atrophie complète des photorécepteurs mais les fonctions des cellules bipolaires,

cellules ganglionnaires, nerf optique et cortex visuel sont préservées. Cette étude (Manchester Argus™ II Trial) prospective monocentrique non contrôlée, a montré un bon fonctionnement de la prothèse et la présence d'une fonction visuelle centrale chez tous les patients (figure 3). Il n'y a eu aucun cas de confusion ou diplopie et la fonction visuelle périphérique native était bien préservée et intégrée. Concernant les effets secondaires, il y a eu 2 cas de décollement de rétine avec PVR et 1 cas d'hypotonie qui ont nécessité un tamponnement par silicone. Une étude multicentrique sur un plus grand nombre de patients devra confirmer ces résultats.



**Figure 3.** A. Cliché infra-rouge montrant le positionnement de la prothèse Argus II chez un patient atteint de DMLA atrophique. B. Coupe OCT permettant de vérifier le bon accolement de la prothèse sur la rétine.

### Lampalizumab

(Main session 10. Euretina 2016 et Retinal subspecialty day. AAO 2016)

La voie du complément est actuellement une cible privilégiée dans la recherche sur la DMLA atrophique. En effet, une activation de la voie alterne du complément ainsi qu'une inflammation chronique interviennent dans la physiopathologie de la DMLA. Le lampalizumab est une fraction d'anticorps monoclonal anti-facteur D qui inhibe l'activation de la voie alterne du complément. L'étude de phase II MAHALO a comparé le lampalizumab administré en injections intravitréennes (mensuelles ou bi-mensuelles) avec un placebo chez des patients atteints de DMLA atrophique [11]. Le critère de jugement principal était la progression de l'aire de l'atrophie géographique évaluée sur les clichés en autofluorescence à 18 mois. Cette étude a retrouvé une réduction de 20% de la progression de l'atrophie dans le groupe traité mensuellement par rapport au groupe placebo. Ce bénéfice était encore plus marqué dans un sous-groupe de patients

ayant l'allèle CFI+ (allèle du CFH à risque présent dans 57% de la population de l'étude), avec une réduction de 44% de la progression de l'atrophie par rapport au placebo. Le CFI pourrait ainsi être un biomarqueur prédictif de progression de l'atrophie et prédictif de meilleure réponse au traitement par lampalizumab. Ces résultats doivent encore être confirmés par les études de phase III, CHROMA et SPECTRI.

## Rétinopathie diabétique

### Reste-t-il de la place pour le laser ?

(Stanga P. Main session 9. Euretina 2016)

La pan-photocoagulation rétinienne (PPR) est le traitement de référence de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP) depuis les années 1970.

**Tableau 1.** Avantages et inconvénients du traitement par anti-VEGF et par PPR dans la rétinopathie diabétique proliférante.

Anti-VEGF	PPR
<b>Avantages</b>	
Meilleurs résultats d'acuité visuelle	Traitement de référence bien établi
Œdème maculaire moins fréquent	Peu de perte d'acuité visuelle
Moindre recours à la vitrectomie	Moins de visites de contrôles (importance pour les patients âgés ou ne pouvant se déplacer facilement)
	Coût moindre
	Peut être faite en une seule session
<b>Inconvénients</b>	
Effets à long terme non connus	Nécessité de milieux clairs (difficultés en cas de cataracte, hémorragie intravitréenne)
Nécessité d'un suivi régulier pour maintenir le gain visuel	Risque de réduction de la vision des couleurs, des contrastes et de la vision nocturne
Coût élevé	Risque de constriction du champ visuel périphérique (5% des cas)
Potentiels effets secondaires locaux : décollement de rétine, endophtalmie...	Peut-être techniquement difficile en l'absence de coopération du patient
Potentiels effets secondaires systémiques cardiovasculaires	Risque de développement ou progression d'un œdème maculaire

Une étude de la PACORES (Pan-american collaborative retina study group) a récemment évalué les résultats des injections intravitréennes de bevacizumab (BCZ) pour le traitement de la RDP [12]. Parmi les 37 yeux inclus qui étaient naïfs de traitement, 48,6% ont été traités par BCZ et PPR immédiate tandis que 51,4% ont été traités par BCZ seul. Parmi ces cas traités par BCZ seul : 42,1% ont eu une régression complète de la RDP sans autre traitement au cours des 24 mois de suivi tandis que 57,8% ont nécessité une PPR ou une chirurgie au cours du suivi. L'auteur conclut que les patients naïfs de traitement traités par BCZ seul doivent avoir un suivi régulier afin de surveiller toute progression de la néovascularisation. Le BCZ est un potentiel adjuvant thérapeutique à la PPR.

Concernant le laser, une autre question a été soulevée : la rétine entière doit-elle être traitée par laser dans la RDP ? Une étude pilote, la *PETER PAN study*, a été menée pour évaluer les résultats d'un traitement par laser ciblé sur les zones de non-perfusion et sur la zone de transition dans la RDP, qui préserve les zones de rétine bien perfusées [13]. Dans cette étude, le laser ciblé a permis 60% de régression partielle des néovaisseaux, 10% de régression complète, 30% de cas inchangés.

Récemment, l'angiographie à la fluorescéine ultra-grand champ s'est développée et présente un intérêt dans l'évaluation de RDP (*figure 4*). En effet, les zones de non-perfusion capillaires dans la rétinopathie diabétique (RD) sont fréquemment situées en moyenne et extrême périphérie et il existe une association forte entre non-perfusion périphérique et le développement de néovaisseaux



**Figure 4.** Angiographie à la fluorescéine ultra-grand champ chez un patient atteint de rétinopathie diabétique proliférante. On retrouve la présence de diffusion au niveau des néovaisseaux pré-papillaires et pré-rétiniens mais aussi de larges zones de non-perfusion en moyenne et extrême périphérie rétinienne. Le traitement laser a été débuté en nasal et en inférieur.



## Congrès

pré-rétiniens et pré-papillaires. Ainsi l'angiographie à la fluorescéine ultra-grand champ améliorerait nettement la détection des zones de non-perfusion rétinienne et permet de mieux réaliser le laser ciblé. Une autre étude a en effet montré que le laser ciblé guidé par l'imagerie ultra-grand champ conduirait à la régression de la RDP dans 72% des cas à 12 semaines [14]. Ce type de laser ciblé présenterait pour avantages d'obtenir un taux de régression des néovaisseaux comparable à celui de la PPR, avec un traitement plus rapide, sans réduction du champ visuel périphérique et entraînant moins d'inflammation et de risque d'œdème maculaire (OM). Ses effets à long terme restent encore à évaluer.

### Place des anti-VEGF dans le traitement de la RD périphérique

(Lowenstein A. Main session 9. Euretina 2016)

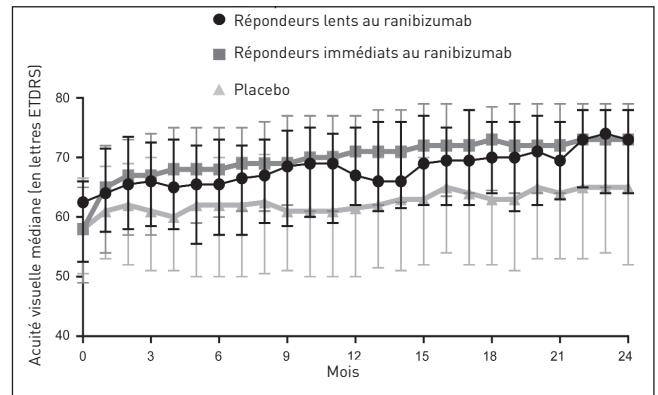
Sur ce même thème de la place du laser et des anti-VEGF dans la prise en charge de la RDP, les résultats du protocole S du DRCR.net ont été présentés [15]. Ce protocole a évalué la non-infériorité du RNZ par rapport à la PPR dans la RDP. Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique ayant inclus 305 patients dans 55 centres. Les résultats retrouvent que le RNZ n'est pas inférieur au laser en termes d'AV au terme de 2 ans de suivi. Les patients dans le groupe RNZ présentaient moins d'altérations du champ visuel que les patients du groupe laser, un recours moindre à la vitrectomie (4% versus 15%) et moins d'incidence d'OM sous traitement (9% versus 28%). Ainsi, le RNZ pourrait constituer une alternative à la PPR dans la prise en charge d'une RDP chez les patients ayant un OM, pour lequel un traitement par anti-VEGF est programmé. Cependant, les effets du RNZ seul dans la RDP au-delà des deux ans de suivi ne sont pas encore connus. Par ailleurs, le coût et l'adhérence au traitement et au suivi peuvent en limiter l'utilisation.

Une étude randomisée de phase III est également en cours pour évaluer les effets de l'aflibercept comparé à la PPR dans la prise en charge de la RDP (étude CLARITY).

### Œdème maculaire diabétique récalcitrant

(Main session 9. Euretina 2016)

Certains patients diabétiques peuvent présenter un OM répondeur de façon incomplète au traitement anti-VEGF. Une étude s'est intéressée à ce sous-groupe de patients dans les études RISE et RIDE [16]. Ainsi, les répondeurs lents ont été définis comme étant des patients ayant une réduction de l'épaisseur maculaire centrale (EMC) < 10% après 3 injections d'anti-VEGF et ils ont été comparés aux répondeurs immédiats (réduction EMC > 10%). Dans ces études, environ 10% des patients étaient répondeurs lents. À 24 mois, il n'y avait pas de différence



**Figure 5.** Évolution de l'acuité visuelle médiane chez les patients atteints d'œdème maculaire diabétique traités par ranibizumab pendant 2 ans dans les études RISE et RISE. Comparaison du groupe de patients répondeurs lents (réduction de l'épaisseur maculaire centrale < 10% après les 3 premières injections) à celui des répondeurs immédiats et au placebo. D'après Pieracimi et al. *Ophthalmology* 2016 [16].

de gain visuel entre les deux groupes (gain de +10 lettres dans le groupe répondeur lent vs +14 lettres dans le groupe répondeur immédiat,  $p = 0,15$ ) (figure 5). Ainsi les auteurs concluent qu'il est nécessaire de traiter de façon intensive (au moins 6 injections selon le DRCR.net) avant de considérer un OM comme récalcitrant.

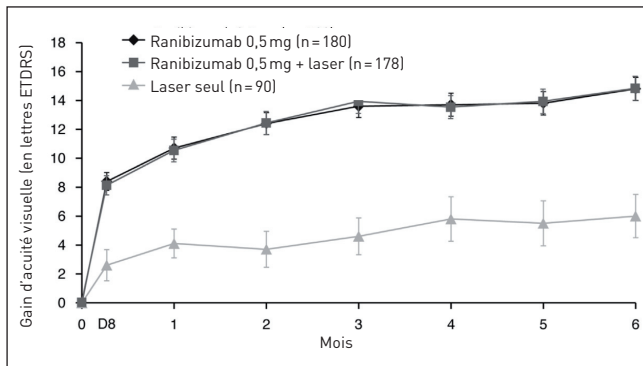
Un OM peut être considéré comme récalcitrant s'il s'agit d'un OM touchant le centre avec une EMC > 300  $\mu\text{m}$  sur le SD-OCT et qui ne s'est jamais résolu après 1 an de traitement bien conduit. Les yeux avec de plus larges zones de non-perfusion en périphérie et une RD plus sévère avaient un risque plus important d'OM récalcitrant. Dans les cas d'OM récalcitrant sous traitement anti-VEGF, un switch pour un autre anti-VEGF ou pour un traitement corticoïde doit être envisagé. Qu'en est-il des thérapies combinées ? Une étude du DRCR.net est en cours actuellement pour évaluer les effets de l'association dexaméthasone + anti-VEGF, comparé aux anti-VEGF seuls dans l'OM diabétique.

### Occlusion veineuse rétinienne

(Free Paper session 3. Euretina 2016)

Les résultats à 24 mois de l'étude BRIGHTER ont été présentés. Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique évaluant le traitement par RNZ (avec ou sans laser) administré selon le régime PRN comparé au laser seul dans le traitement de l'OM secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) [17]. Ainsi, 455 patients ont été inclus et randomisés en 3 bras : RNZ seul, RNZ + laser et laser seul. Après 6 mois de suivi, le gain

d'AV était significativement plus important dans les 2 groupes RNZ comparé au laser seul (gain moyen de +14,8 lettres dans le groupe RNZ seul, +14,4 lettres RNZ+laser, +6 lettres laser seul) (figure 6). Ce gain visuel était maintenu à 24 mois dans les 2 groupes RNZ. Il n'y avait pas de différence entre les groupes RNZ seul et RNZ + laser en terme d'AV et de nombre d'injections sur 2 ans. Le caractère ischémique de l'OBVR ne modifiait pas le gain d'AV dans les groupes RNZ.



**Figure 6.** Gain moyen d'acuité visuelle au cours des 6 premiers mois de traitement chez des patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne dans l'étude BRIGHTER. D'après Tadayoni et al. *Ophthalmology* 2016 [17].

## Chirurgie vitréo-rétinienne

(Dugel P. Main session 1. Euretina 2016)

Des innovations futures dans le domaine de la chirurgie vitréo-rétinienne ont été présentées. Ainsi, l'intégration d'imagerie multimodale au microscope opératoire pourra permettre à l'avenir la visualisation en direct de l'image d'OCT pré-opératoire avec le mapping maculaire ou l'OCT en face par exemple (figure 7A). Les OCT per-opératoires seront de meilleure définition et avec une meilleure stabilité, permettant des mesures telles que celles de l'épaisseur rétinienne centrale. Enfin, le traite-

ment par endolaser pourra être guidé par navigation, avec possibilité de définir le plan de traitement : densité, paramètres du spot, zones de protection des vaisseaux rétinien, calibration automatique jusqu'à l'extrême périphérie rétinienne et traitement guidé selon l'imagerie pré-opératoire. Ceci aboutira à un traitement par endolaser plus rapide et plus précis (figure 7B).

## Décision dans les cas complexes

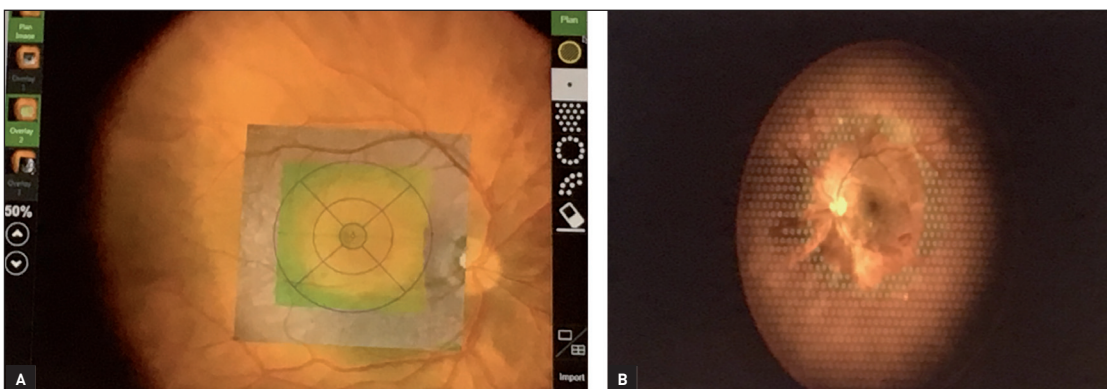
(Main session 2. Euretina 2016)

### Que faire devant un œdème maculaire cystoïde sans diffusion angiographique ?

(Adnan Tufail)

Les méthodes diagnostiques d'imagerie rétinienne ont considérablement évolué ces dernières années et l'OCT a pris progressivement la place de l'angiographie à la fluorescéine dans le diagnostic de l'œdème maculaire (OM). Alors que le terme d'OM était auparavant défini par la présence de diffusions dans l'aire maculaire, il regroupe actuellement différentes situations telles que la présence d'un épaissement maculaire en OCT ou la présence de logettes cystoïdes au niveau maculaire même sans épaissement significatif. Un OM avec diffusion angiographique est le plus souvent d'origine vasculaire (diabète, occlusion veineuse rétinienne...) ou inflammatoire (uvéïte, OM post-opératoire...). Un épaissement maculaire cystoïde peut également être constaté dans certaines situations même en l'absence de rupture de la barrière hémato-rétinienne et donc sans diffusion angiographique. Les causes de ces OM sans diffusion angiographique sont nombreuses et l'angiographie à la fluorescéine reste un examen clé pour orienter le diagnostic étiologique.

Dans les dystrophies rétinien, plutôt diagnostiquées grâce à l'histoire familiale, il existe un amincissement global de la rétine et les logettes cystoïdes correspondent à une perte de tissu. Il existe aussi des logettes cystoïdes



**Figure 7.** Innovations en chirurgie vitréo-rétinienne. A. Intégration et visualisation en direct du mapping OCT pré-opératoire dans le microscope opératoire. B. Traitement endolaser guidé par navigation avec plan de traitement pré-défini.

**Tableau 2.** Causes d'œdème maculaire sans diffusion angiographique.

Principales causes d'OM sans diffusion angiographique
Dystrophies rétinienne
Hypotonie
Télangiectasies maculaires de type 2
Atrophie optique
Médicamenteuse : taxanes (Docetaxel, Paclitaxel) vitamine B3 (Niacine)

secondaires à la dégénérescence neuronale dans la DMLA atrophique.

Toute atrophie optique, quelle qu'en soit l'origine, peut entraîner l'apparition de microkystes intra-rétiens au niveau péri-fovéolaire. Ces micro-kystes sont alors présents dans la couche nucléaire interne.

Les causes toxiques doivent être systématiquement recherchées si aucun élément n'oriente l'étiologie au fond d'œil. Dans la maculopathie aux taxanes, on retrouve une accumulation de kystes dans la rétine externe en OCT. La vitamine B3 entraîne plutôt un OM asymétrique dans la couche nucléaire interne.

### Que faire devant une fossette colobomateuse avec un DSR récidivant après une première chirurgie ?

(Marta S. Figueroa)

La fossette colobomateuse est une pathologie rare, avec une prévalence de 1/11 000 mais elle entraîne fréquemment des complications maculaires : il existe un schisis ou un décollement séreux rétinien (DSR) maculaire dans 25 à 75% des cas. La physiopathologie de cette atteinte reste mal comprise. L'origine du fluide intrarétinien est discuté : il pourrait provenir du vitré ou bien du liquide céphalo-rachidien. Le traitement chirurgical de première intention consiste en la réalisation d'une vitrectomie avec décollement de la hyaloïde postérieure et tamponnement par gaz. Un traitement par endolaser sur les bords de la fossette peut être proposé en cas de récurrence. L'utilisation de plasma autologue riche en plaquettes est également une alternative proposée par l'auteur [18]. Celui-ci contient en effet de nombreux facteurs trophiques (PDGF, TGF beta 1, b-FGF, VEGF, EGF, angiopoïétine 1...) et il permettrait ainsi de stimuler la cicatrisation rétinienne au bord de la fossette. La technique consiste à réaliser un prélèvement sanguin chez le patient puis à le centrifuger et récupérer uniquement la deuxième phase qui correspond au plasma riche en plaquettes. Ce plasma

enrichi est ensuite déposé au cours de la chirurgie au centre de la fossette colobomateuse. Dans cette série de 19 cas de récurrences de DSR sur fossette après vitrectomie, cette technique associée au pelage de la limitante interne a permis la disparition du schisis maculaire et du DSR chez tous les patients. Ces résultats positifs pourraient être liés à la fermeture de la communication entre la cavité vitréenne et l'espace sous-rétinien au niveau de la fossette. Cette technique pourrait permettre d'éviter la réalisation de laser.

### Que faire en cas de néovaisseau choroïdien associé à une CRSC ?

(Giuseppe Querques)

L'OCT-angiographie (OCT-A) permet aujourd'hui de mieux visualiser des néovaisseaux choroïdiens (NVC) associés à certaines formes chroniques de chorioretinite séreuse centrale (CRSC). L'auteur a présenté une série prospective de 17 yeux de 17 patients atteints de CRSC traités par minéralo-corticoïde (éplérénone 25 mg pendant 1 semaine puis 50 mg pendant 4 à 12 semaines). Dans 5 cas, un NVC a été détecté en OCT-A. Dans ce groupe, aucune amélioration anatomique ni fonctionnelle n'a été obtenue sous éplérénone (contre 92% d'amélioration fonctionnelle et 85% d'amélioration anatomique chez les 12 patients n'ayant pas de NVC en OCT-A). Dans ces cas, un traitement anti-VEGF peut être débuté mais la réponse à 3 injections n'est pas systématique, notamment en l'absence de hot spot sur l'angiographie en ICG. En cas d'échec, une PDT demi-dose est le traitement de choix.

### Que faire devant un néovaisseau choroïdien juxta-papillaire ?

(Alistair Laidlaw)

Un néovaisseau choroïdien juxta-papillaire, défini par la présence d'une membrane néovasculaire au bord du nerf optique, sans intervalle de rétine saine, peut avoir différentes origines : DMLA, vasculopathie polypoïdale, myopie forte, uvéites postérieures, stries angioïdes, pathologies du nerf optique telles que les drusens ou les fossettes colobomateuses... Ces NVC juxta-papillaires sont souvent des néovaisseaux de type visibles, qui peuvent secondairement s'étendre jusqu'à la fovéa. Ils sont bilatéraux dans 20 à 50% des cas.

Le traitement par laser a pour inconvénient d'entraîner un scotome dense et il existe 50% de récurrence et l'absence de bénéfice visuel à 3 ans [19]. Concernant le traitement par PDT, seules deux petites séries ont été publiées avant l'ère des anti-VEGF et retrouvent des résultats positifs [20]. Les anti-VEGF sont aujourd'hui le traitement de référence, cependant il n'y a pas de sous-groupe de patients avec NVC juxta-papillaire dans les

grandes études. Seules des séries de cas non contrôlées ont été rapportées, ainsi il n'y a pas de régime de traitement défini (Phase d'induction ? stratégie PRN ou T/E ?).

## En conclusion

Dans la **DMLA néovasculaire traité par anti-VEGF**, les résultats des études observationnelles de vraie vie ont montré que le gain d'acuité visuel obtenu à 2 ans n'est pas maintenu à 5 ans. L'acuité visuelle est seulement stabilisée par rapport à l'acuité initiale, avec en moyenne 5 injections par an. Plus d'un quart des patients développent une atrophie au niveau de la lésion. La présence d'une atrophie à l'examen initial sur l'œil atteint ou l'œil controlatéral, de même que la présence de néovaisseaux de type 3, sont des facteurs de risque d'apparition ou progression d'une atrophie maculaire. Les études ont également confirmé l'importance de la fréquence des injections et de la réalisation d'une dose de charge initiale avec 3 injections mensuelles. La stratégie de suivi de type « Treat and Extend » permet un maintien de l'acuité visuel tout en réduisant le nombre de visites.

Dans la **vasculopathie polypoïdale**, l'étude EVEREST 2 a montré que l'association ranibizumab + PDT était plus efficace que le ranibizumab seul à 1 an.

Dans la **rétinopathie diabétique proliférante**, la PPR reste le traitement de référence. Cependant, les anti-VEGF pourraient être envisagés sans association à une PPR si ceux-ci sont indiqués pour un œdème maculaire associé, à condition de poursuivre une surveillance rapprochée de la rétinopathie tout au long du traitement et a fortiori en cas d'arrêt des injections.

## Références bibliographiques

- Kim LN, Mehta H, Barthelmes D *et al.* Metaanalysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2016; 36(8): 1418-31.
- Holz FG, Bandello F, Gillies M *et al.* Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. *Br J Ophthalmol*. 2013 Sep;97(9):1161-7.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14): 1419-31.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M *et al.* Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14): 1432-44.
- Razavi H, Walton R, Gillies M, Guymer R; Fight Retinal Blindness! Project Investigators. Seven-year Trends in Visual Acuity at First Presentation in Patients with Neovascular AMD. *Ophthalmology*. 2016 Sep 2. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.08.013. [Epub ahead of print]
- Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF, Ying G-S *et al.* Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1751-61.
- Brijesh T, Shorya A. Macular Atrophy Progression and 7-Year Vision Outcomes in Subjects From the ANCHOR, MARINA, and HORIZON Studies: The SEVEN-UP Study. *Am J Ophthalmol*. 2016;162:200.
- Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA *et al.* A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN). *Health Technol Assess*. 2015;19(78): 1-298.
- Abdelfattah NS, Zhang H, Boyer DS, Sadda SR. Progression of macular atrophy in patients with neovascular age-related macular degeneration undergoing anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2016;36(10):1843-50.
- Koh A, Lee WK, Chen LJ *et al.* EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012;32(8): 1453-64.
- Rhoades W, Dickson D, Do DV. Potential role of lampalizumab for treatment of geographic atrophy. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1049-56.
- Arevalo JF, Lasave AF, Wu L *et al.*; Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: Results From the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 24 Months of Follow-up. *Retina*. 2016 Jul 14. DOI:10.1097/IAE.0000000000001181.
- Muqit MM, Young LB, McKenzie R *et al.* Pilot randomised clinical trial of Pascal TargETEd Retinal versus variable fluence PANretinal 20 ms laser in diabetic retinopathy: PETER PAN study. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(2):220-7.
- Muqit MM, Marcellino GR, Henson DB *et al.* Optos-guided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(3):251-8.
- Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, Jampol LM *et al.* Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(20):2137-46.
- Pieramici DJ, Wang PW, Ding B, Gune S. Visual and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema with Limited Initial Anatomic Response to Ranibizumab in RIDE and RISE. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1345-50.
- Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F *et al.* Individualized Stabilization Criteria-Driven Ranibizumab versus Laser in Branch Retinal Vein Occlusion: Six-Month Results of BRIGHTER. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1332-44.
- Nadal J, Figueroa MS, Carreras E *et al.* Autologous platelet concentrate in surgery for macular detachment associated with congenital optic disc pit. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1965-71.
- Flaxel CJ, Bird AC, Hamilton AM, Gregor ZJ. Partial laser ablation of massive peripapillary subretinal neovascularization. *Ophthalmology*. 1996;103(8): 1250-9.
- Bernstein PS, Horn RS. Verteporfin photodynamic therapy involving the optic nerve for peripapillary choroidal neovascularization. *Retina*. 2008;28(1): 81-4.