



## Kystes rétiniens persistants dans la DMLA : résistance au traitement ou erreur diagnostique ?

Sébastien Guigou

L'avènement des anti-VEGF pour la DMLA il y a cinq ans fut une révolution en termes de résultats anatomique et fonctionnel. Au-delà du régime fixe d'injections mensuelles, se sont imposés des protocoles « à la demande » (études PrONTO [1], CATT [2]) ou flexibles (Inject and Extend [3]), basés sur la persistance de fluide intrarétinien, avec une efficacité comparable.

Pour le diagnostic et le suivi de la DMLA, la dernière génération d'OCT Spectral Domain (SD-OCT) avec « eyetracker » a permis une analyse microstructurale in vivo fiable.

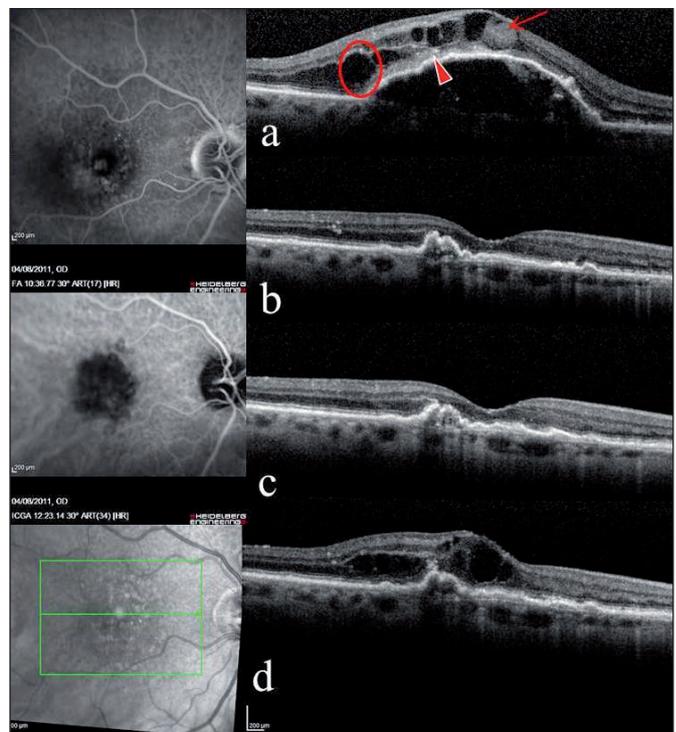
Dans ce contexte, il est important de distinguer l'œdème maculaire cystoïde exsudatif de cavités intrarétiniennes ne nécessitant pas d'anti-VEGF.

### Les signes exsudatifs « classiques » qui guident le traitement

Le diagnostic précis de la néovascularisation choroïdienne repose sur une acquisition multimodale associant rétinothérapie, angiographie à la fluorescéine, voire au vert d'indocyanine et OCT. La stratégie thérapeutique est déterminée en fonction du cadre nosologique : néovascularisation préépithéliale, sous-épithéliale (NVSE), anastomose choroïdienne ou vasculopathie polypoïdale idiopathique [4].

Nous évoquons le cas (figure 1) d'un patient de 75 ans atteint de néovascularisation sous-épithéliale de l'œil droit (acuité visuelle 20/160) traité par injections d'anti-VEGF (IVT) avec surveillance mensuelle. La coupe OCT (B-scans, figure 1a) présente un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) associé à un œdème maculaire cystoïde (OMC). Il existe une augmentation de l'épaisseur rétinienne totale. Les cavités

Service d'ophtalmologie, Collectif P1,5, Centre hospitalier Henri Duffaut, Avignon.



**Figure 1.** Œil droit d'un homme de 75 ans. Angiographie à la fluorescéine (haut gauche) et vert d'indocyanine (milieu gauche) avec néovascularisation sous-épithéliale associée à un décollement de l'épithélium pigmentaire de prédominance séreuse. a. B-scan préthérapeutique montrant des signes d'activité néovasculaire : infiltration rétinienne, logettes cystoïdes multiples (cercle rouge) et liquide sous-rétinien. Le contenu est hyporéfléctif le plus souvent sauf quand l'exsudation est ancienne ou inflammatoire (flèche). Signes associés de l'exsudation : points hyperréfléctifs (pointe de flèche) et densification rétinienne. b. B-scan 1 mois post-IVT : affaissement du décollement de l'épithélium pigmentaire qui reste ondulé, disparition des logettes cystoïdes et du liquide sous-rétinien. Régression partielle des points hyperréfléctifs. c. B-scan 2 mois post-IVT : décollement de l'épithélium pigmentaire ondulé localisé, absence de signe d'exsudation. d. B-scan 3 mois post-IVT : DEP ondulé et récurrence des signes d'exsudation.

## Clinique

hyporéfléctives convexes, multiples, intéressent toutes les couches rétinienne. Du liquide séreux sous-rétinien (DSR) témoigne aussi de la perméabilité capillaire. Ces logettes sont accompagnées de points hyperréfléctifs et de densification segmentaire. Leur contenu est le plus souvent hyporéfléctif, mais une exsudation ancienne entraînera la présence de matériel hyperréfléctif.

Après une IVT (*figure 1b*) les signes d'exsudation disparaissent ainsi que l'œdème rétinien (AV 20/63). Le DEP s'affaisse mais reste irrégulier. Devant cette amélioration anatomique et fonctionnelle, une surveillance est choisie avec un contrôle à un mois (*figure 1c*) qui montre une stabilité du DEP. À trois mois de l'injection, on observe une récurrence des signes exsudatifs (AV 20/125) qui nécessite une nouvelle IVT. Outre l'évolution de l'acuité visuelle, la présence de fluide intrarétinien guide le traitement.

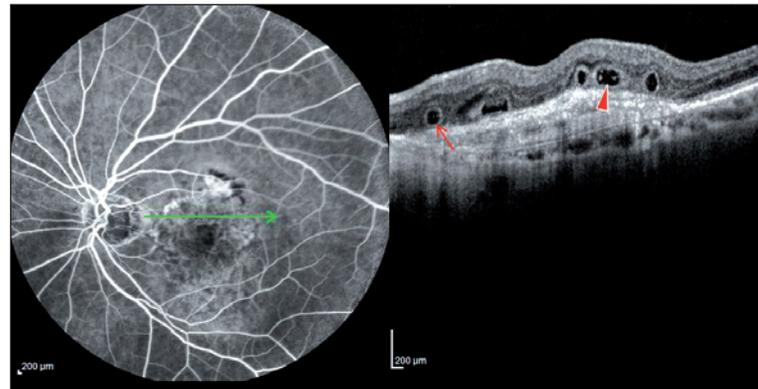
### Savoir repérer les tubulations intrarétiniennes

Malgré le bénéfice des anti-VEGF, une néovascularisation choroïdienne traitée au long cours présente des réarrangements anatomiques cicatriciels. Grâce aux coupes SD-OCT en B- et C-scans (coupes coronales ou OCT en face), Zweifel S.A. et coll. ont décrit en 2009 des tubulations rétinienne externes (ORT) [5]. Ces formations surviennent au décours d'une évolution fibro-atrophique rétinienne quelle qu'en soit la cause : DMLA exsudative, DMLA atrophique, rétinite pigmentaire... Avec en moyenne une acuité visuelle de 20/200, les ORT sont corrélées à un mauvais pronostic fonctionnel et seraient présentes dans 24 % des DMLA.

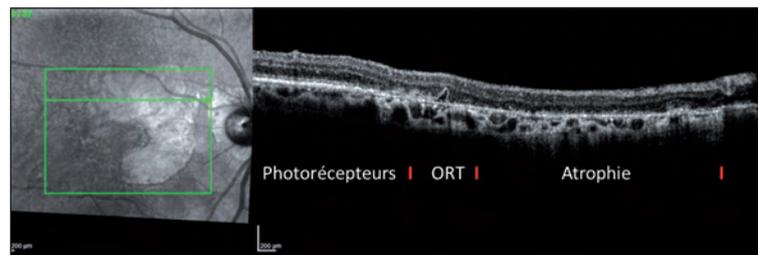
On retrouve des kystes ovoïdes à paroi hyperréfléctive au niveau des couches nucléaires externes exclusivement (*figure 2*). Le contenu est hyporéfléctif avec quelques ponctuations hyperreflécives le long de la paroi interne. Ces tubulations se produisent en regard d'un DEP fibrovasculaire évolué ou sur les bords d'une plage d'atrophie géographique (*figure 3*) sans signe d'exsudation associé.

Ces kystes pourraient simuler un OMC en B-scans mais la reconstruction en coupes coronales (C-scans) permise par les SD-OCT de haute résolution montre une organisation en structure tubulaire (ORT) plutôt qu'en nid d'abeille induite par les cellules de Müller (OMC) (*figure 4*).

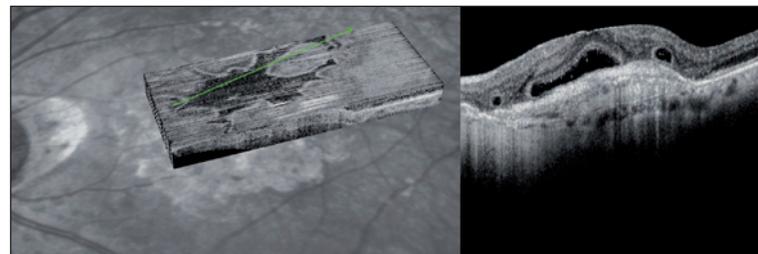
La localisation au niveau des couches nucléaires externes ainsi qu'en frontière d'atrophie de l'épithélium pigmentaire ont conduit les auteurs à l'hypothèse d'une solution de continuité des photorécepteurs.



**Figure 2.** Angiographie à la fluorescéine (gauche), avec néovascularisation sous-épithéliale au stade fibroglial. B-scan (droite) montrant le décollement de l'épithélium pigmentaire fibrovasculaire hyperréfléctif. Tubulations rétinienne externes au niveau de la couche nucléaire externe (flèche). Existence de points hyperréfléctifs le long de la paroi interne (tête de flèche). Disparition de la ligne articles internes/articles externes (AI/AE).



**Figure 3.** Cliché anérythre (gauche) d'une DMLA atrophique. B-scan (droite). L'analyse des couches rétinienne externes montre successivement l'interruption de la ligne AI/AE des photorécepteurs, la formation d'une tubulation rétinienne externe, l'amincissement rétinien avec atrophie de l'épithélium pigmentaire.



**Figure 4.** Reconstruction C-scan (gauche), dite « en face », d'une tubulation rétinienne externe. Matérialisation d'un réseau complexe de tubules en avant de l'épithélium pigmentaire. B-scan correspondant (droite) : décollement de l'épithélium pigmentaire fibrovasculaire évolué surmonté par des cavités hyporéfléctives correspondant à la tubulation coupée de part en part.

Après une phase d'OMC traité, il se produirait une rupture des jonctions serrées avec enroulement secondaire des photorécepteurs et formation de cavités. Les

## Clinique

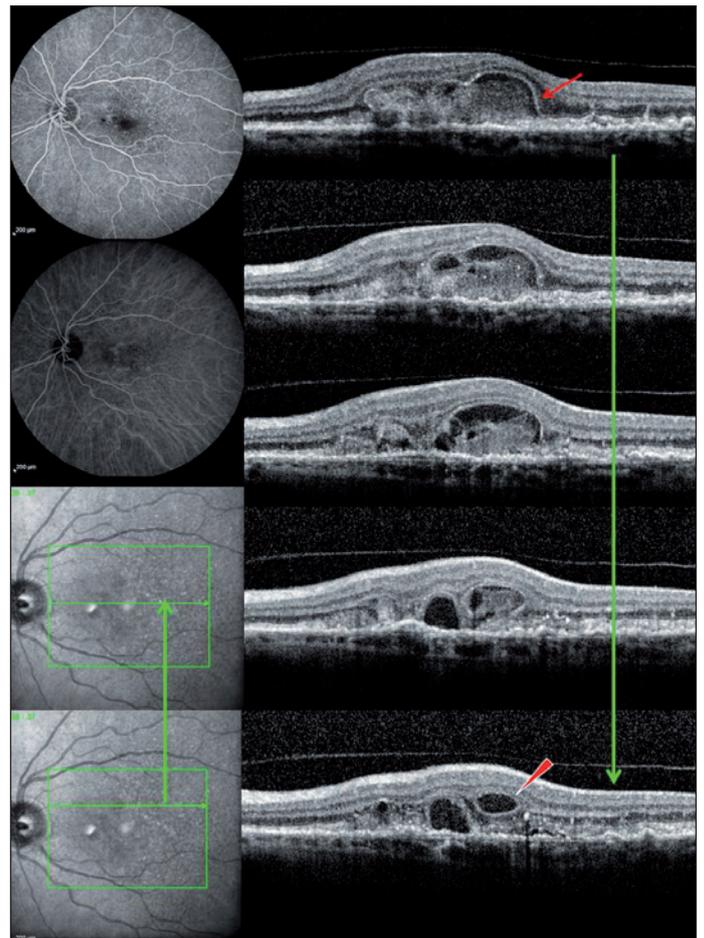
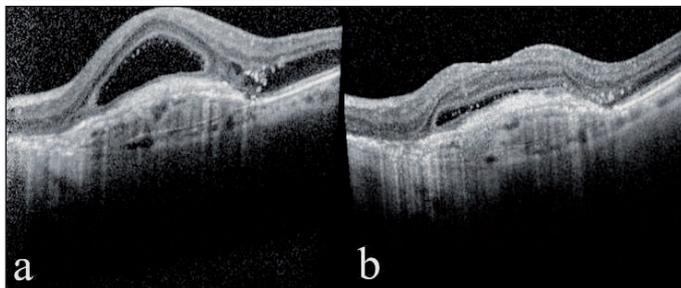
points hyperréfectifs le long de la paroi interne correspondraient ainsi aux articles externes des photorécepteurs non digérés par l'épithélium. Aux extrémités de ce réseau, une communication avec l'espace sous-rétinien existe, ce qui expliquerait son affaissement après IVT (comme le DSR) sans disparition (*figure 5*) de sa paroi.

Nous exposons le cas d'une patiente de 82 ans (AV 20/250) ayant bénéficié de quatre IVT pour une NVSE (*figure 6*). En balayant de haut en bas les coupes étagées, il est intéressant de constater l'enroulement progressif de la ligne des photorécepteurs (interface articles internes/articles externes). Cette analyse dynamique après acquisition sur l'ensemble du pôle postérieur permet de faire la distinction entre une logette d'exsudation et une tubulation en formation.

Ces ORT ainsi formées sont un mode évolutif de dégénérescence maculaire, stables au cours du temps et résistantes aux IVT.



**Figure 5.** B-scan d'une tubulation rétinienne externe avant (a) et après (b) IVT : on constate la régression des signes d'exsudation (liquide sous-rétinien, points hyper-réfectifs), la tubulation, même si elle s'affaisse, reste individualisable.



**Figure 6.** Femme de 82 ans présentant en angiographie (fluorescéine, infracyanine) une néovascularisation sous-épithéliale œil gauche (haut gauche). On observe sur le B-scan correspondant : l'épithélium pigmentaire épaissi et hétérogène, un décollement de la ligne articles internes/articles externes (AI/AE) des photorécepteurs (flèche), du matériel hyperréfectif sous-rétinien. Sur les coupes étagées de haut en bas, on constate un enroulement progressif de la ligne AI/AE des photorécepteurs sur elle-même qui aboutit à la formation d'une cavité bien délimitée (tête de flèche).

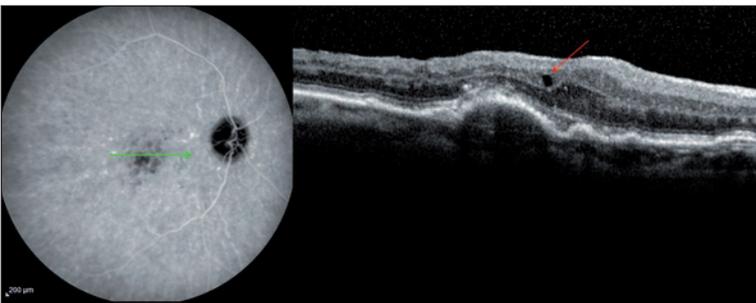
## Pseudokystes et DMLA exsudative

La dégénérescence maculaire cystoïde peut aussi évoluer vers une cicatrice fibroatrophique. Malgré l'apparente amélioration anatomique, la disparition des couches rétinienne externe entraîne une baisse d'acuité visuelle irréversible. Dans ce contexte, des cavités hyporéfectives en SD-OCT sont décrites par G. Querques [6]. Il s'agit de petites plages hyporéfectives concaves, isolées ou associées (*figure 7*). Il n'existe pas à proprement parler de paroi, d'où le terme de pseudokyste. Ces pseudokystes se produi-

sent dans l'ensemble des couches rétinienne et ne sont pas corrélés à une perméabilité capillaire car non diffusants en angiographie. Il s'agirait d'un stade intermédiaire avant l'atrophie rétinienne. À ce stade, on observe une dégénérescence des cellules de Müller, piliers de la rétine, qui entraînerait des ruptures tissulaires.

Après une phase de traitement actif sur la composante exsudative, l'apparition de ces pseudokystes associés à une désorganisation globale des couches

réiniennes est de mauvais pronostic. Il faut savoir les reconnaître pour interrompre le traitement par IVT.



**Figure 7.** Angiographie (infracyanine) et B-scan correspondant à un décollement de l'épithélium pigmentaire vascularisé traité. Absence de signe d'exsudation. On retrouve un pseudokyste carré, isolé, au niveau de la couche plexiforme interne sans paroi individualisable.

## Pseudokystes et DMLA atrophique

De la même manière, Cohen S.Y. et coll. [7] ont mis en évidence des pseudokystes au sein de plages d'atrophie géographique quel qu'en soit le type dans 27 % des cas. On ne retrouve pas non plus de paroi individualisable autour de ces espaces optiquement vides, d'où le terme de pseudokyste. De petits diamètres, ils intéressent plutôt les couches réiniennes internes (figure 8). Par définition, ils sont en regard au sein des zones amincies avec atrophie rétinienne diffuse. Il n'existe pas de signe d'OMC et l'absence d'activité néovasculaire est confirmée par angiographie. L'hypothèse d'une dégénérescence des cellules de Müller est aussi évoquée.

Ces pseudokystes persistent au cours du suivi et doivent être reconnus, en particulier dans la perspec-



**Figure 8.** Cliché anérythre et B-scan correspondant à une atrophie géographique. Absence de signe d'exsudation mais présence de petits pseudokystes au niveau de la couche nucléaire interne. Amincissement diffus de la rétine neurosensorielle.

tive de nouvelles thérapeutiques pour la DMLA atrophique.

En pratique clinique, devant une plage d'atrophie géographique sans hémorragie visible au fond d'œil, la découverte en SD-OCT de pseudokystes n'indique pas un traitement par IVT.

## Conclusion

Au prix d'une surveillance stricte, la prise en charge de la DMLA exsudative s'est grandement améliorée depuis l'aire des anti-VEGF. Le SD-OCT s'impose comme un examen sensible, non invasif, reproductible dans sa surveillance. L'examen de l'aire maculaire nécessite une analyse spatiale (coupes étagées) et temporelle (superposition mensuelle) réalisable grâce à l'« eyetracker ».

Pour guider au mieux un schéma de traitement flexible, il faudra reconnaître les modes évolutifs d'une dégénérescence maculaire cystoïde. Les pseudokystes ou les tubulations réiniennes externes sont le témoin d'une progression vers une cicatrice fibro-atrophique et non d'une perméabilité capillaire. En ce sens, ces kystes persistants ne requièrent pas de traitement par IVT.

## Bibliographie

1. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE *et al.* A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148(1):43-58.
2. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011;364(20):1897-908.
3. Oubraham H, Cohen SY, Samimi S *et al.* Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2011;31(1): 26-30.
4. Coscas G. Tomographie en cohérence optique et dégénérescence maculaire liée à l'âge. Rapport annuel des sociétés d'ophtalmologie de France. *Bulletin des sociétés d'ophtalmologie de France.* 2008 Nov.
5. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K *et al.* Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(12):1596-602.
6. Querques G, Coscas F, Forte R *et al.* Cystoid macular degeneration in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(1):100-7.
7. Cohen SY, Dubois L, Nghiem-Buffet S *et al.* Retinal pseudocysts in age-related geographic atrophy. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(2): 211-7.