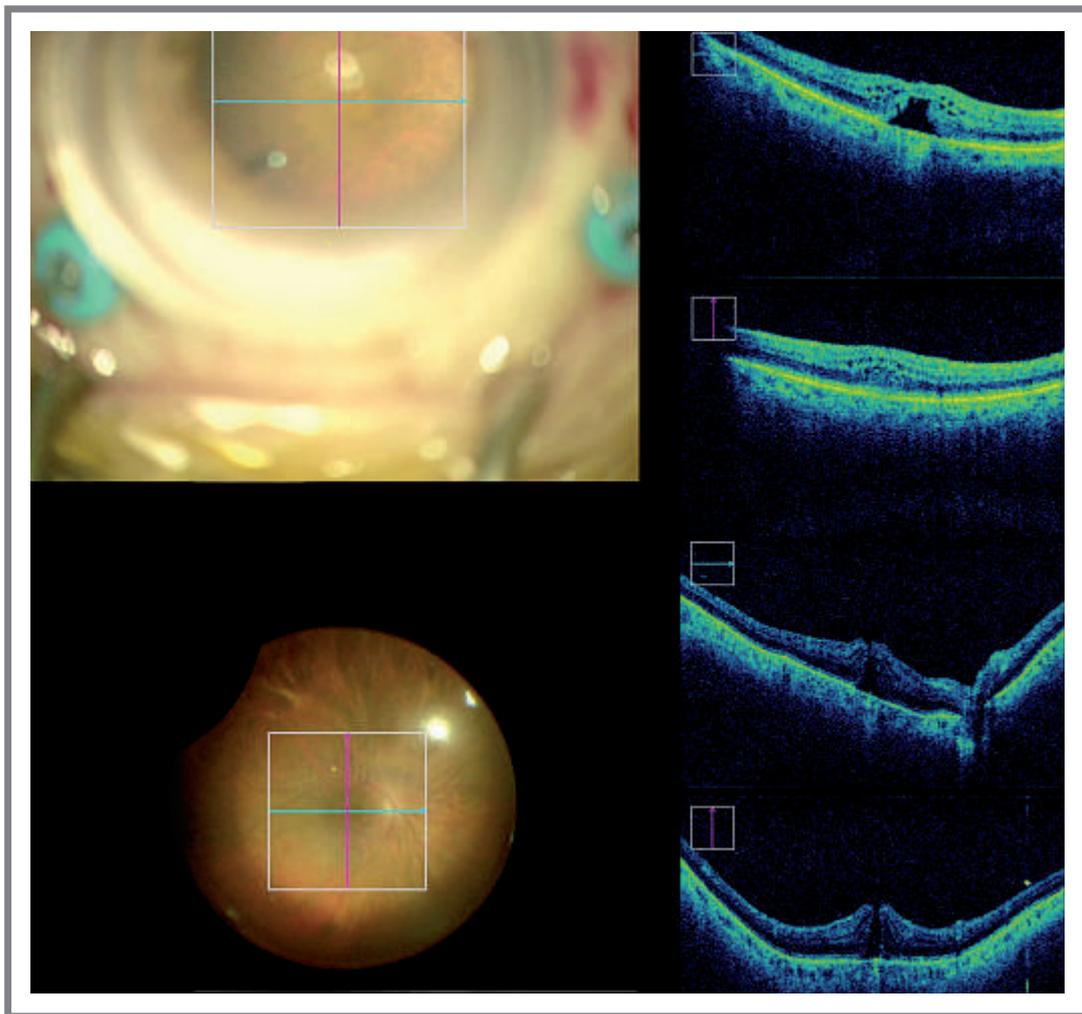


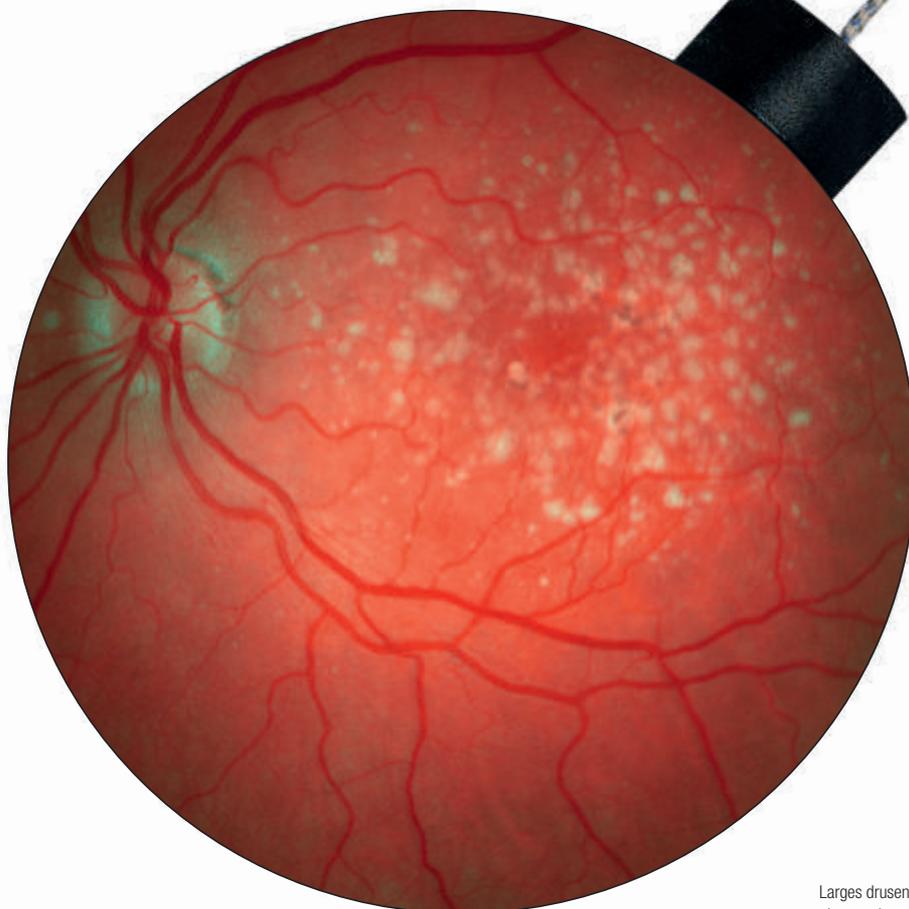
Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

n° 9



Sous l'égide du Club Francophone
des Spécialistes de la Rétine

**DMLA : GARDONS UN ŒIL
SUR LES SIGNES PRÉCURSEURS.**



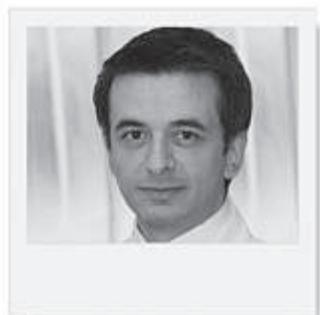
Larges drusen et migrations pigmentaires
Cliché fourni par le CIL, Paris XV

Les patients qui présentent des signes précurseurs de DMLA (drusen ou altérations de l'épithélium pigmentaire) doivent être sensibilisés à l'autosurveillance et surveillés régulièrement, car le risque d'évolution vers une DMLA exsudative peut être élevé (1,2,3).

Éditorial

Chers lecteurs,

Les fêtes de fin d'année sont aussi une façon d'oublier la monotonie des soirées d'hivers sous nos latitudes, en attendant le printemps et le renouveau. Après un hiver long et lent, le domaine de la rétine s'est réveillé il y a quelques années, en plein printemps, avec des nouveautés qui fleurissent de tous côtés : médicaments, imageries, chirurgies, toutes sont en ébullition aujourd'hui. Certes, elles ne donneront pas toutes des fruits d'été utiles aux patients et certaines disparaîtront mais ce feu d'artifice n'est pas sans ivresse : la frontière entre tout semble possible et toute est permis paraît si étroite. Tout le monde imagine, propose, argumente et veut même mettre en pratique. Or, cette dernière étape ne tolère pas l'impatience : la démonstration clinique doit précéder la pratique médicale.



→ **R. TADAYONI**
Rédacteur en chef
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Ce numéro est un peu un rappel à ce principe. La vitréolyse enzymatique fait rêver certains, inquiète peut-être d'autres, mais Yannick Le Mer, avec sa sagesse et sa rigueur habituelles ramène le débat à ce qui est clairement démontré et qui doit donc être la base de notre pratique.

Il en est de même des corticoïdes "retard" où, à travers la plume de la brillante et jeune Sophie Bonnin, on retrouve toute l'expertise d'une grande équipe de la rétinopathie diabétique, celle de Pascale Massin, pour en définir la place précisément évaluée dans la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique.

"Les choix de la molécule à utiliser et du rythme de surveillance font débat à travers le monde" écrit Marie-Noëlle Delyfer dans un très bel article où elle expose, avec un grand souci d'objectivité, les traitements disponibles pour la complication néovasculaire de cette maladie. Il s'agit d'un cas d'école sur l'écart entre les démonstrations et les pratiques... à méditer, après avoir lu l'article et l'avoir comparé à ce qu'on entend dans les congrès et les réunions.

Les néovaisseaux de la myopie forte sont le contre-exemple de la saine succession démonstration empirique puis pratique : l'utilisation rationnelle des anti-VEGF est rapidement apparue comme la meilleure solution et la démonstration "officielle" n'est arrivée en effet que bien plus tard, légitimant ainsi la pratique déjà en place. Dans un article clair et précis, Typhaine Grenet répond aux questions les plus pratiques qu'un médecin peut se poser dans cette prise en charge. Sous sa plume tout paraît si simple.

La prise en charge de la cataracte post-vitrectomie fait quasiment partie de l'acte de la vitrectomie. Doit-elle être faite avec ou après est une questions des plus actuelles de la chirurgie rétinovitréenne qui n'intéresse pas que les chirurgiens rétinovitréens et leurs patients mais tous les ophtalmologistes dont elle impacte la pratique. En attendant de répondre à cette question, avec leur pédagogie et leur talent habituel, Catherine Creuzot-Garcher et Anne Robinet-Combes nous expliquent comment faire bien en fonction du choix. La pure générosité de l'enseignement et du partage comme cadeau de fin d'année. Merci à tous les auteurs et tous ceux qui rendent la parution de cette revue possible : sponsors, éditeurs et, vous, chers lecteurs.

Excellentes fêtes de fin d'année et bonne lecture.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

F. Becquet, J.P. Berrod, G. Caputo, C. Chiquet,
C. Creuzot-Garcher, P. Gastaud, Ph. Girard,
C. Morel, P. Massin, V. Pagot-Mathis, G. Quentel,
S. Razavi, J. Sahel, C. Vignal, M. Weber

COMITÉ ÉDITORIAL

S.Y. Cohen, F. Devin, A. Gaudric, J.F. Korobelnik,
Y. Le Mer, R. Tadayoni

RÉDACTEUR EN CHEF

R. Tadayoni

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

T. Desmettre

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

E. Kerfant, A. Le Fur

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

E. Lelong

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax. : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission paritaire : 0116 T 81115
ISSN : 1242-0018
Dépôt légal : 4^e trimestre 2013



Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 9

Éditorial R. Tadayoni	3
■ Pathologies du vitré en 2013 : vitrectomie et vitréolyse Y. Le Mer	7
■ Les corticoïdes “retard” dans la prise en charge de l’œdème maculaire diabétique S. Bonnin, B. Dupas, P. Massin	13
■ Néovaisseaux de la DMLA : des médicaments et des protocoles M.N. Delyfer, J.F. Korobelnik	17
■ Néovaisseaux de la myopie forte : une complication guérie ? T. Grenet	23
■ Chirurgie combinée : intérêts et astuces C. Creuzot-Garcher	27
■ Cataracte post-vitrectomie : quand et comment ? A. Robinet-Combes	31
■ Nouvelles perspectives thérapeutiques des patients sous-optimaux D. Sayag	35

Photo de couverture : Premières images d'un trou maculaire en cours d'intervention par un prototype d'OCT peropératoire combiné au microscope.

Image : Pr Tadayoni, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Université Paris 7 – Sorbonne Paris Cité.

Prototype : Carl Zeiss Meditec AG.

Pour vous repérer dans les articles, référez-vous à ce code couleurs :

■ Article pour tous ■ Article plus orienté Rétinologues

Pathologies du vitré en 2013 : vitrectomie et vitréolyse

RÉSUMÉ : En 2013, est apparue officiellement la vitréolyse enzymatique en Europe. En même temps, les nouveaux systèmes de vitrectomie permettent des interventions plus rapides, plus sûres et plus confortables pour le patient. Si on pourrait croire à une concurrence entre ces deux traitements, il n'y a en pratique que peu de chevauchement des indications, la vitréolyse enzymatique limitant pour l'instant ses indications aux syndromes de traction vitréo-maculaires purs, avec ou sans trou associé, alors que la vitrectomie garde ses indications dès qu'il y a une membrane épirétinienne visible en OCT et dans toutes les autres pathologies vitréennes. Seul le trou maculaire avec traction vitréenne et de petite taille pourrait être une indication passant de la chirurgie aux IVT. Les études futures diront si le champ thérapeutique de la vitréolyse enzymatique va pouvoir s'agrandir, notamment à certaines DMLA et aux œdèmes maculaires secondaires au diabète ou aux pathologies veineuses.

→ Y. LE MER
Fondation ophtalmologique
A. de-Rothschild, PARIS.

Le traitement des pathologies oculaires impliquant le vitré était jusqu'ici simple. Le choix se limitait à l'observation ou à l'indication d'une vitrectomie, la différence se faisant principalement sur le retentissement fonctionnel et la connaissance de l'évolution non traitée. Cela reste toujours vrai pour la majorité des maladies rétiniennees comme les hémorragies intraoculaires, les rétinopathies proliférantes, certains décollements de la rétine tractionnels et les membranes épirétiniennees idiopathiques. En 2013, une alternative est apparue à la vitrectomie grâce à la vitréolyse enzymatique qui peut amener une solution non chirurgicale à certaines pathologies maculaires liées à une traction vitréo-maculaire pathologique. Nous allons successivement voir les progrès qui ont été réalisés cette année aussi bien en vitrectomie qu'en vitréolyse.

La vitrectomie chirurgicale

Les appareils à vitrectomie continuent à évoluer avec l'apparition ou la confirmation de modifications techniques allant vers plus de simplicité et de sécurité dans les traitements.

1. La diminution des diamètres

Après être resté pendant des décennies à 20G (0,89 mm de diamètre), les instruments sont passés chronologiquement à 25G (0,5 mm), puis 23G (0,6 mm) pour compenser la rigidité insuffisante des premiers instruments de 25G (**fig. 1, 2 et 3**) et maintenant 27G (0,4 mm) (**fig. 4**).



FIG. 1 : La vitrectomie 25G est devenue le standard pour la majorité des interventions vitréorétiniennes.



FIG. 2 : La rigidité des instruments a spectaculairement progressé. En 2008, la fibre 25G (à gauche) se laissait déformer par la fibre 20G (à droite).



FIG. 3 : En 2013, la même fibre 25G de 2008 (à gauche) se laisse déformer de la même façon par les nouvelles fibres 25G (à droite).



FIG. 4 : En pathologie maculaire, tous les gestes en 25G comme le pelage de la membrane limitante interne se font sans problème. Le 27G aura bientôt les mêmes performances.

L'ensemble s'est accompagné de la réduction de taille équivalente pour le matériel ancillaire que sont les fibres éclairantes, pinces, endodiathermies, endolasers et ciseaux, ceux-ci perdant de plus en plus leur intérêt en raison de la finesse des vitréotomes permettant de couper presque aussi bien que le faisaient les ciseaux.

2. L'abord transconjonctival

En partie grâce à la réduction des tailles, les trocars guidés insérés sans désinsertion conjonctivale permettent les vitrectomies sans suture. La qualité de la construction des incisions sclérales associée au petit diamètre des instruments permet d'obtenir des sclérotomies auto-étanches, avec un risque très diminué soit de fuite et d'hypotonie, soit de passage intraoculaire postopératoire de germes avec endophtalmie. Si les premiers modèles il y a près de 10 ans avaient la réputation d'un taux élevé d'infection pouvant avoisiner le 1 % (contre en théorie 0,03 % pour le 20G avec ouverture conjonctivale), les taux rapportés maintenant sont redevenus habituels du fait de l'amélioration de l'antiseptie en début d'intervention, du plus grand soin dans l'insertion transconjonctivale des trocars et de la suture systématique dans les cas où les chirurgiens ont un doute sur l'étanchéité finale. Cet abord transconjonctival a le triple intérêt de faire gagner du temps, surtout pour la chirurgie maculaire simple, de préserver la conjonctive et de rendre les suites postopératoires beaucoup plus agréables pour le patient.

3. L'accélération de la vitesse de coupe

Le standard il y a 10 ans était de 750 coupes par minutes (cps/mn) et est passé progressivement à 5 000, voire même 7 500 maintenant. Cette évolution était le préalable indispensable à la miniaturisation des instruments. En effet, si le diamètre diminue avec une vitesse constante, chaque coupe du

vitréotome enlève un volume moins important de vitré. Augmenter l'aspiration ne suffirait pas à compenser cette diminution du volume et provoquerait une augmentation des tractions lors de l'ablation du vitré. La seule solution est donc l'accélération de la vitesse de coupe qui présente de très nombreux avantages: on garde des temps globaux de vitrectomie inchangés, voire même diminués. On diminue les tractions transmises à la rétine lors de l'ablation du vitré [1], ce qui rend la vitrectomie plus sûre si la rétine est décollée et mobile et si les volumes de vitré unitaires de chaque coupe sont si petits que ce qui est aspiré à quasiment la même viscosité que l'eau, rendant le flux dans le vitréotome constant. Ceci ramène les discussions byzantines opposant les systèmes d'aspiration par effet Venturi ou par effet péristaltique au niveau de celles sur le sexe des anges: intéressantes mais inutiles.

4. L'éclairage

On pouvait craindre que la diminution du diamètre des instruments s'accompagne d'un affaiblissement de la puissance lumineuse, ce qui était vrai pour les anciennes lumières à halogène utilisées au début. Ceci a été compensé par la généralisation des lampes à xénon, beaucoup plus puissantes. Le problème de ces sources lumineuses est le spectre d'émission comportant des longueurs d'onde potentiellement toxiques pour la rétine et qui sont donc filtrées pour les valeurs inférieures à 450 nm. Cependant, il semble qu'un certain risque de réaction photo-toxique puisse exister en cas de travail prolongé sur la rétine et certains appareils comportent maintenant des filtres pour réduire encore ce risque potentiel, connu depuis longtemps pour la chirurgie de la cataracte, mais probablement encore sous-estimé en chirurgie de la rétine. Une alternative est d'ailleurs l'utilisation de sources lumineuses par lampe à vapeur de mercure soit séparée, soit incluse comme source d'éclairage alternative sur certaines machines.

5. Conclusion

La vitrectomie progresse vers plus de simplicité, vers une courbe d'apprentissage plus rapide, vers une diminution des complications mécaniques liées aux diverses tractions exercées sur la rétine pendant l'intervention. Même dans les situations les plus compliquées, la vitrectomie par instruments de petit diamètre permet d'obtenir des taux de succès comparables à ceux des anciens diamètres [2] et la miniaturisation n'est probablement pas terminée [3]. Cependant, pour les cas plus simples, un concurrent potentiel est apparu en Europe en 2013 avec la vitréolyse.

La vitréolyse enzymatique

Le concept est d'utiliser un enzyme protéolytique, le plus spécifique possible, agissant sur les protéines qui font l'interface entre le vitré et la rétine, essentiellement la fibronectine et la laminine pour provoquer un décollement postérieur du vitré quand existe une pathologie liée à une séparation incomplète. Les premières publications des années quatre-vingt-dix utilisaient la plasmine dans un modèle expérimental de lapin. La plasmine, molécule de grande taille, ne pouvait être utilisée que de façon autologue, préparée à partir du sérum du patient en raison du risque de transmission d'agents pathogènes comme avec la plupart des produits dérivés du sang. Sa fraction active, la microplasmine, dénommée maintenant ocriplasmine peut, en revanche, être fabriquée par génie génétique en modifiant des levures déjà utilisées par exemple pour la production de l'érythropoïétine. L'ocriplasmine a donc la même activité fibrinolytique que la plasmine en étant beaucoup plus petite et surtout ne comportant aucun risque sanitaire potentiel.

Études MIVI

Plusieurs études de phase 1, 2, puis 3, regroupées sous le nom de MIVI

(*Microplasmin for Treatment of Patients with Vitreomacular Traction*) [4] ont été réalisées et publiées depuis une dizaine d'années permettant à la société Thrombogenics d'obtenir l'approbation de la FDA, puis l'autorisation de mise sur le marché européen depuis début 2013. Les nombreuses commissions de la chaîne décisionnaire des autorités de régulation française permettront probablement d'obtenir une mise à disposition en France en 2014 en sachant que le produit stocké congelé sera probablement réservé à l'usage des pharmacies hospitalières ou apparentées.

>>> Parmi ces études, **les plus intéressantes cliniquement sont les deux phases 3** (MIVI 6 et 7) qui comparaient l'efficacité d'une seule IVT de 125 µg d'ocriplasmine à celle d'une injection de produit de conservateur sans activité enzymatique. L'étude multicentrique américaine et européenne a duré de 2008 à 2010, incluant au total 652 patients qui ont été suivis au moins 6 mois après l'injection. Les critères d'inclusion retenaient des patients symptomatiques avec une diminution d'acuité visuelle documentée et une gêne fonctionnelle liée à une traction vitréo-maculaire pour lesquels une vitrectomie était programmée. Les myopes forts étaient exclus de l'étude et le critère principal était la disparition de la traction en OCT au cours des 6 mois de suivi.

>>> **Le résumé des résultats** est le suivant :

- la traction vitréo-maculaire disparaissait un mois après l'injection d'ocriplasmine dans environ 27 % des cas (différence significative avec le groupe témoin avec un taux de 10 %);
- un décollement postérieur du vitré apprécié par échographie était retrouvé dans 13 % des cas à un mois (significatif par rapport aux 3 % du groupe témoin);
- les trous maculaires inclus dans l'étude se fermaient dans 40 % des cas (significatif par rapport au 10 % de fermeture dans le groupe témoin);

- à six mois, il y avait deux fois plus de patients avec un gain d'acuité visuelle de plus de 3 lignes ETDRS dans le groupe traité que dans le groupe témoin (12 % contre 6 %);
- 17 % des yeux traités avaient subi la vitrectomie initialement prévue contre 26 % des yeux du groupe témoin.

>>> **Les effets secondaires, les plus notables**, différenciant les deux groupes étaient :

- des injections plus douloureuses pour l'ocriplasmine (15 % contre 5,7 %);
- une gêne pouvant durer quelques heures après le geste;
- une augmentation des corps flottants immédiatement après l'injection (19 % contre 8,5 %);
- et quelques baisses de vision transitoires pouvant durer de quelques heures à quelques jours et pour les-

quelles il n'y a pas d'explication claire (9 % contre 2,8 %).

Il est possible que l'on puisse envisager une augmentation initiale de la traction fovéolaire lors de la séparation "aiguë" du vitré et de la fovéa, mais une action directe de l'ocriplasmine sur la matrice intercellulaire des couches de la rétine ne peut pas être totalement exclue. Cette deuxième hypothèse pourrait être soutenue par la baisse concomitante des amplitudes de l'ERG chez les patients. Il semble cependant que toutes les baisses de vision documentées sont bien restées transitoires.

En s'appuyant sur les résultats détaillés de ces études et sur quelques cas publiés ensuite [5], le patient idéal devrait donc présenter une baisse d'acuité visuelle ou une gêne visuelle liée à une traction vitréo-maculaire pure (**fig. 5 et 6**),



FIG. 5 : Syndrome de traction vitréo-maculaire pur.

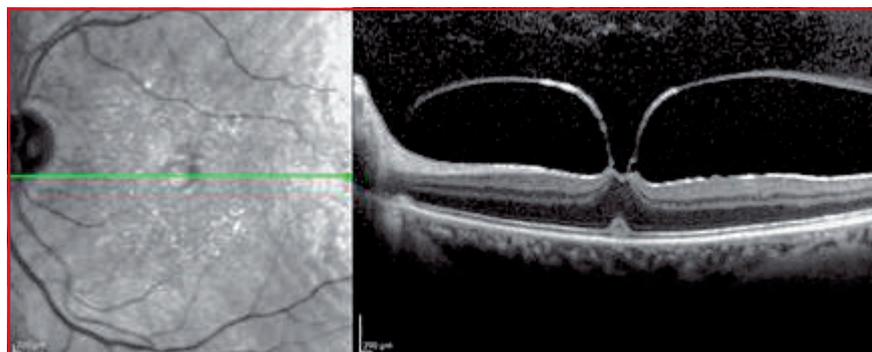


FIG. 6 : Il est important d'être certain de l'absence de membrane épitréiniennne associée à la traction pour porter l'indication de vitréolyse enzymatique.

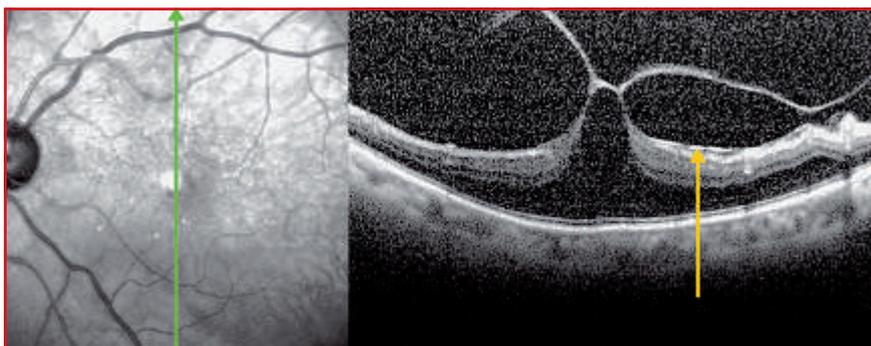


FIG. 7 : L'existence d'une membrane épirétinienne (flèche jaune) diminue significativement les possibilités thérapeutiques de l'ocriplasmine.

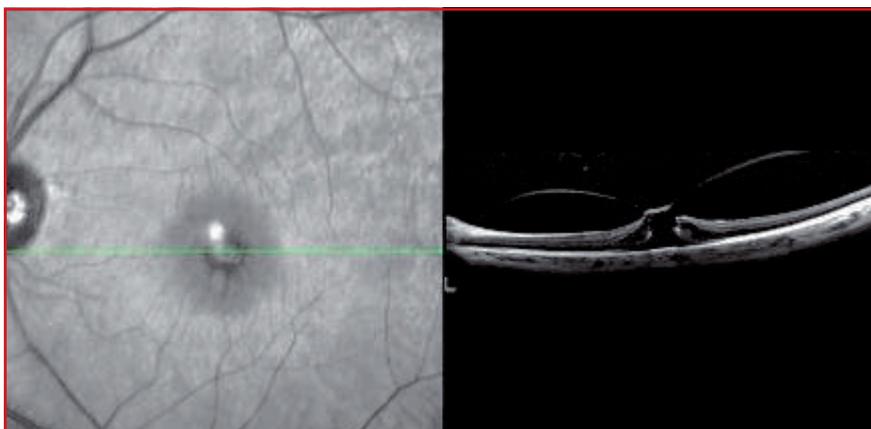


FIG. 8 : La présence d'un trou maculaire avec traction est une indication potentielle de la vitréolyse enzymatique par ocriplasmine, en concurrence avec la vitrectomie.

sans membrane épirétinienne associée (fig. 7), d'étendue limitée à moins de 1500 μ . Un petit trou maculaire (fig. 8) avec traction sur les bords est également une bonne indication, surtout chez les patients phaques et jeunes.

Concurrence ou complément ?

Toute décision thérapeutique, médicale ou chirurgicale, qu'il s'agisse de la prise de paracétamol ou de l'indication d'une greffe cardiaque, est prise dès lors que le rapport bénéfice/risque est favorable, c'est-à-dire quand l'effet thérapeutique attendu est supérieur à l'évolution spontanée et si le taux statistique de succès du traitement est plus élevé que celui

des complications prévisibles. Si plusieurs options thérapeutiques existent, le choix est guidé d'abord par celui qui a le meilleur rapport bénéfice/risque et ensuite par celui qui montre le meilleur rapport coût/efficacité.

1. La vitrectomie

Malgré les progrès techniques réalisés, les risques de la vitrectomie sont connus :
– faible taux de décollement de la rétine ;
– risque faible d'endophtalmie mais fréquence élevée d'apparition d'une cataracte qui obligera à une seconde intervention.

Ce rapport bénéfice/risque explique pourquoi certains patients sympto-

matiques sont laissés sans traitement chirurgical : si le risque est connu, le bénéfique l'est moins, surtout dans des pathologies où le retentissement fonctionnel est plus qualitatif que quantitatif. Un bon exemple est le syndrome de traction vitréo-maculaire à acuité visuelle conservée pour lequel le patient consulte pour des métamorphopsies. Il est difficile de proposer une intervention qui comporte toujours un faible pourcentage de baisse de vision définitive quand on est incapable d'évaluer le retentissement subjectif de la pathologie causale sur la vie du patient et quand on sait que l'évolution spontanée peut être bonne mais prendra plusieurs mois ou années.

2. La vitréolyse par injection d'ocriplasmine

De son côté, la vitréolyse par injection d'ocriplasmine, si elle nécessite aussi une évaluation du rapport bénéfice/risque, pourra être plus facilement indiquée qu'une vitrectomie dans ces cas particuliers. Nous ne possédons pas encore de renseignement sur le risque d'apparition de cataracte à long terme, mais le taux de complications graves apparaissant dans les études randomisées est bas et il semble raisonnable d'utiliser l'ocriplasmine chez des patients symptomatiques pour lesquels on hésite à proposer une vitrectomie.

3. Le cas du trou maculaire idiopathique

Le cas particulier est celui du trou maculaire idiopathique de petite taille avec traction vitréenne. La vitréolyse enzymatique permet 40 % de fermeture contre 12 % à l'évolution spontanée, mais plus de 90 % avec chirurgie. Le rapport bénéfice/risque est donc moins clair, notamment chez le patient déjà pseudophaque, et le choix entre injection intravitréenne et chirurgie est moins simple. La facilité du traitement par injection intravitréenne, l'absence de tamponnement

et de positionnement même allégé en postopératoire, sont des arguments en faveur de la vitréolyse, permettant une récupération fonctionnelle plus rapide, sans les contraintes du gaz intraoculaire et avec moins de risque de cataracte qu'avec la chirurgie. Mais, il faut être prêt à proposer celle-ci si aucune amélioration n'est observée quelques semaines après l'injection.

On voit donc qu'il y a en fait peu de superposition des indications respectives des deux traitements, dans les données actuelles des études publiées.

Conclusion

L'année 2013 restera un tournant dans l'évolution de la prise en charge thérapeutique des pathologies vitréennes et, plus particulièrement, des syndromes de l'interface vitréorétinienne avec, d'une part, la progression constante de l'instrumentation en vitrectomie chirurgicale mais surtout l'apparition de la vitréolyse enzymatique. Cette dernière ne devrait entrer en concurrence avec la chirurgie que de façon marginale. En effet, si elle peut offrir une solution thérapeutique à des patients suffisamment symptomatiques pour être gênés mais avec une acuité visuelle conservée et faisant donc hésiter à proposer une vitrectomie, la chirurgie restera le traitement de choix quand existe une prolifération prérétinienne associée à la traction ou dans toutes les pathologies vitréennes plus complexes.

POINTS FORTS

- ➔ En 2013, la vitrectomie chirurgicale devient plus rapide, plus simple, plus confortable.
- ➔ L'instrumentation progresse avec des diamètres plus fins et des machines coupant plus vite, ce qui diminue encore les complications par tractions rétinienne.
- ➔ La vitréolyse enzymatique par ocriplasmine a montré son activité pour résoudre les tractions vitréo-maculaires modérées, suffisamment symptomatiques pour gêner les patients, mais insuffisantes pour proposer une intervention chirurgicales.
- ➔ À l'exception du trou maculaire de petite taille avec traction persistante, il n'y a pas pour l'instant de concurrence entre ces deux traitements dans les pathologies de l'interface vitréorétinienne.

Les progrès instrumentaux rendent la vitrectomie plus sûre et plus simple mais elle nécessite toujours une intervention chirurgicale et présente une courbe d'apprentissage de plus en plus raccourcie mais toujours présente. L'avenir de la vitréolyse enzymatique viendra également des autres indications en cours d'étude sur la DMLA, les occlusions veineuses et les œdèmes maculaires diabétiques (fig. 9), dont la publication des résultats est attendue avec impatience.

Bibliographie

1. CHA DM, WOO SJ, PARK KH *et al.* Intraoperative iatrogenic peripheral retinal break in 23-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy versus 20-gauge

conventional vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:1469-1474.

2. IWAHASHI-SHIMA C, SATO T, BANDO H *et al.* Anatomic and functional outcomes of 25-gauge vitrectomy for repair of eyes with rhegmatogenous retinal detachment complicated by proliferative vitreoretinopathy. *Clin Ophthalmol*, 2013;7:2043-2049.
3. OSHIMA Y, WAKABAYASHI T, SATO T *et al.* A 27-gauge instrument system for transconjunctival sutureless microincision vitrectomy surgery. *Ophthalmology*, 2010; 117:93-102.e2
4. STALMANS P, BENZ MS, GANDORFER A *et al.* MIVI-TRUST Study Group Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*, 2012;367:606-615.
5. STALMANS P, DUKER JS, KAISER PK *et al.* OCT-based interpretation of the vitreomacular interface and indications for pharmacologic vitreolysis. *Retina*, 2013;33:2003-2011.



FIG. 9 : L'œdème maculaire diabétique sans décollement du vitré est une indication potentielle de l'ocriplasmine.



➔ Y. LE MER

Conflicts d'intérêts : L'auteur a déclaré être consultant pour les laboratoires Bausch + Lomb et Alcon.

Les corticoïdes “retard” dans la prise en charge de l’œdème maculaire diabétique

RÉSUMÉ : Première cause de baisse d’acuité visuelle chez l’adulte jeune, l’œdème maculaire diabétique constitue un enjeu démographique et socio-économique majeur.

L’implant intravitréen de dexaméthasone, qui n’a pas encore l’AMM dans cette indication, pourra constituer une alternative au ranibizumab – notamment chez les patients pseudophaques ou vitrectomisés – avec moins d’effets secondaires que la triamcinolone, mais une durée d’action n’excédant pas 4 mois. Un suivi régulier sera cependant nécessaire afin de dépister la survenue d’effets secondaires (hypertonie et cataracte).

L’implant d’acétonide de fluocinolone, actif pendant 3 ans, est disponible et vient d’obtenir le remboursement en France. Il est réservé aux œdèmes maculaires chroniques réfractaires ou insuffisamment répondeurs à une première ligne de traitement par laser ou anti-VEGF, compte tenu de la survenue à 3 ans d’une cataracte dans 80 % des cas et d’une hypertonie oculaire dans 37 % des cas.

→ S. BONNIN, B. DUPAS, P. MASSIN
Service d’Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Les glucocorticoïdes sont largement utilisés en ophtalmologie avec une grande efficacité dans le contrôle des pathologies inflammatoires, et le traitement de l’œdème maculaire secondaire aux occlusions veineuses rétiniennes. L’œdème maculaire diabétique (OMD) qui touche presque 200 000 patients en France, est désormais traité en première intention (lorsqu’il atteint le centre de la macula et s’associe à une baisse visuelle) par des injections intravitréennes d’anti-VEGF (ranibizumab), conjointement à l’équilibration des facteurs de risques cardiovasculaires. Cependant, l’absence de réponse fonctionnelle favorable chez plus d’un quart des patients [1], le poids des injections répétées et les éventuelles contre-indications font envisager des alternatives

thérapeutiques, comme les corticoïdes intravitréens. Si l’usage hors AMM de la triamcinolone a été largement répandu, l’adaptation des molécules corticoïdes et de leur moyen de libération permet maintenant d’optimiser la prise en charge de l’OMD par les corticoïdes, à condition de bien connaître les bénéfices et les risques de ces nouveaux traitements.

Ainsi, après un bref rappel des éléments physiologiques de l’œdème maculaire, nous détaillerons les molécules de corticoïdes à libération prolongée, disponibles ou prochainement disponibles en France, leurs bénéfices et leurs effets secondaires.

Physiopathologie et rôle des corticoïdes dans l’OMD

L’hyperglycémie chronique entraîne des phénomènes inflammatoires aggravant la souffrance endothéliale et neuronale

initialement observée dans l’OMD, et la rupture de la barrière hémato-rétinienne favorise le passage des cytokines inflammatoires [2]. Dans ce contexte inflammatoire chronique, les corticoïdes agissent de plusieurs façons : ils inhibent la production de médiateurs inflammatoires (comme les prostaglandines et l’IL6) et minimisent la perméabilité vasculaire [3]. Ils stabilisent donc la barrière hémato-rétinienne grâce à leur propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, diminuent la perméabilité capillaire rétinienne en augmentant l’activité ou la densité des jonctions serrées de l’endothélium des capillaires rétiniens et inhibent partiellement le métabolisme, la sécrétion et l’expression du VEGF dans les cellules endothéliales rétiniennes [4].

1. Triamcinolone

L’acétonide de triamcinolone en suspension injectable est utilisé depuis de nom-

breuses années pour son activité anti-inflammatoire classique glucocorticoïde et minéralocorticoïde [5]. La plupart des études décrivent une durée d'action de 4 à 6 mois, mais la taille inconstante des particules en dilution (< 1 à > 20 µm) peut entraîner des variations en termes de clairance du produit et de durée d'action après injection [6]. De plus, des cas de pseudo-endophtalmie ont fréquemment été décrits.

Plusieurs études randomisées ont clairement démontré l'efficacité des injections intravitréennes d'acétonide de triamcinolone pour réduire l'œdème maculaire et améliorer l'acuité visuelle à court terme [7, 8, 9]. En raison de ses effets secondaires fréquents (augmentation de la pression intraoculaire [PIO] de plus de 10 mmHg dans 33 % des cas et chirurgie de la cataracte dans 51 % des cas à 2 ans), l'étude du DRCRnet en 2008 [10] réservait l'usage de ce médicament aux œdèmes maculaires réfractaires. En effet, malgré une efficacité initiale, après 2 ans de suivi, l'acuité visuelle moyenne était meilleure dans le groupe traité par laser que dans celui traité par corticoïdes. Les auteurs concluaient alors à une supériorité du laser sur la triamcinolone pour traiter l'OMD, avec moins d'effets secondaires. Néanmoins, ont été inclus dans cette étude des patients ayant un œdème maculaire éligible au laser et, dans un grand nombre de cas, de type focal. La dernière étude du DRCRnet [11], comparant l'effet du ranibizumab, de la triamcinolone sans conservateur et du laser, rapporte de bons résultats des injections répétées de triamcinolone chez les patients pseudophaques, comparables à ceux des injections répétées de ranibizumab.

2. Implants intravitréens

Le développement d'implants intravitréens, délivrant une concentration stable de corticostéroïdes pendant une période prolongée, permettrait de diminuer le nombre d'infections

[12] et de cibler le traitement au vitré, diminuant ainsi les effets systémiques des corticoïdes. En France, l'utilisation de ces implants dans l'OMD est actuellement restreinte par l'absence d'AMM ou de remboursement dans cette indication.

Plusieurs molécules sont disponibles sous forme d'implants injectables, mais leurs modes d'injection, leur efficacité et surtout leurs effets secondaires varient. On différencie les dispositifs réservoir et les polymères biodégradables. Les polymères biodégradables sont progressivement transformés en une forme soluble du médicament grâce à des réactions enzymatiques à l'intérieur de l'œil, donc sans nécessité d'ablation de l'implant. Les polymères non biodégradables ne sont ni métabolisés ni dégradés [13].

Nous détaillerons ici surtout l'acétonide de fluocinolone et la dexaméthasone, qui sont les implants disponibles en France actuellement.

3. Acétonide de fluocinolone

L'acétonide de fluocinolone est un corticostéroïde synthétique ayant une faible solubilité dans les solutions aqueuses, permettant une délivrance prolongée du médicament à partir d'un dispositif réservoir.

Il est présenté sous forme d'un implant intravitréen contenant le corticostéroïde dans un réservoir non biodégradable en forme de tige de 3,5 x 0,37 mm, prévu pour libérer une faible dose journalière de corticostéroïdes plus de 18 à 36 mois. L'implant est injecté dans le vitré grâce à un insert 25 gauge [14]. L'étude de phase III [15] (États-Unis, Canada, Europe et Inde) montrait une amélioration de plus de trois lignes de l'acuité visuelle pour 28,7 % des yeux traités par la dose la plus faible (0,2 µg/j) (18,9 % dans le groupe témoin) et mettait en évidence une amélioration des

lésions de la rétinopathie diabétique dans les groupes implantés, à 3 ans, avec une efficacité significative pour les patients présentant un OMD chronique évoluant depuis plus de 3 ans.

Concernant la tolérance de la plus faible dose, la cataracte était opérée dans 80 % des cas à 3 ans, et 38 % des patients ont nécessité un traitement hypotonisant. De plus, une chirurgie filtrante était nécessaire dans 4,8 % des cas et une trabéculoplastie (au laser) dans 1,3 % des cas. Enfin, ces résultats doivent être interprétés avec réserve, dans la mesure où une part importante des patients ont arrêté l'étude prématurément (27,1 % dans le groupe recevant la plus faible dose) ou utilisé des traitements interdits pouvant avoir une efficacité dans l'OMD (15,2 % dans le groupe recevant la plus faible dose contre 33 % dans le groupe observé). L'AMM récente en France (26 juin 2013) spécifie donc que l'acétonide de fluocinolone 0,2 µg/j est indiquée dans le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'OMD chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles (laser, ranibizumab) est jugée insuffisante. Son usage en pratique clinique quotidienne reste donc encore à évaluer.

4. Dexaméthasone

La dexaméthasone a la plus grande efficacité relative de tous les corticostéroïdes utilisés en pratique ophtalmologique [16]. Une seule dose de 0,18 mg/mL de dexaméthasone équivaut à 1 mg/mL de triamcinolone en termes d'efficacité corticostéroïde et agit plus vite avec une clairance (élimination) plus rapide du vitré [17]. Il s'agit d'un implant intravitréen en forme de tige contenant 700 µg de dexaméthasone dans un copolymère solide constitué d'acide lactique et d'acide glycolique.

Cet implant est prévu pour libérer le médicament selon un mode biphasique, avec des hautes doses pendant

6 semaines suivies par des doses plus basses, mais thérapeutiques jusqu'à 6 mois. L'implant est injecté à l'aide d'un "applicateur" intravitréen à usage unique. Une fois en position intravitréenne, le copolymère est métabolisé en produits diffusibles, sans nécessité de chirurgie pour l'ablation. Bien qu'il ait une durée d'action relativement courte (4-6 semaines), l'effet thérapeutique semble durer plus longtemps, comme le sous-entend la phase II [18] où les effets thérapeutiques semblent persister jusqu'à 180 jours dans certains yeux.

>>> La première étude de phase II [18] dans l'OMD concernait des patients diabétiques présentant un œdème maculaire persistant, randomisés en deux groupes traités (implants intravitréens de dexaméthasone à deux doses différentes : 350 ou 700 µg) et un groupe témoin. Les résultats ont montré une meilleure réponse fonctionnelle dans le groupe des patients traités par l'implant de 700 µg ainsi qu'une amélioration significative de l'épaisseur maculaire centrale et de la diffusion en angiographie (**fig. 1**). L'hypertonie oculaire (de plus de 25 mmHg), survenue pour 13,2 % et 16,4 % des patients traités par implants de 700 µg et 350 µg respectivement, a été bien contrôlée par des traitements médicaux et aucun patient n'a présenté de progression ou de développement d'une cataracte.

>>> L'étude de phase II Placid [19] comparait l'implant associé au laser, au laser seul et n'a pas montré de différence significative après 12 mois entre les deux groupes en ce qui concerne l'amélioration fonctionnelle. Les patients traités par implant intravitréen de dexaméthasone ont en fait pu recevoir deux implants au cours de l'étude, et il semble que la cinétique de ce traitement n'ait pas permis de prolonger les effets jusqu'à 12 mois alors qu'une différence significative entre les deux groupes a été observée de façon plus précoce à 9 mois. Bien

POINTS FORTS

- ➔ Aucun corticoïde intravitréen n'a, à l'heure actuelle en France, l'AMM en première intention dans le traitement de l'OMD.
- ➔ Une demande d'AMM pour l'implant de dexaméthasone est en cours, et l'usage de la triamcinolone tend à diminuer.
- ➔ L'acétonide de fluocinolone (implant à libération prolongée sur 3 ans) vient d'obtenir l'AMM. Il est indiqué pour les OMD chroniques réfractaires à un traitement par laser et/ou à une première ligne de traitement par anti-VEGF.
- ➔ Les effets secondaires potentiels des corticoïdes "retard" (hypertonie oculaire et cataracte) imposent une surveillance rapprochée de ces patients malgré l'action prolongée des molécules.

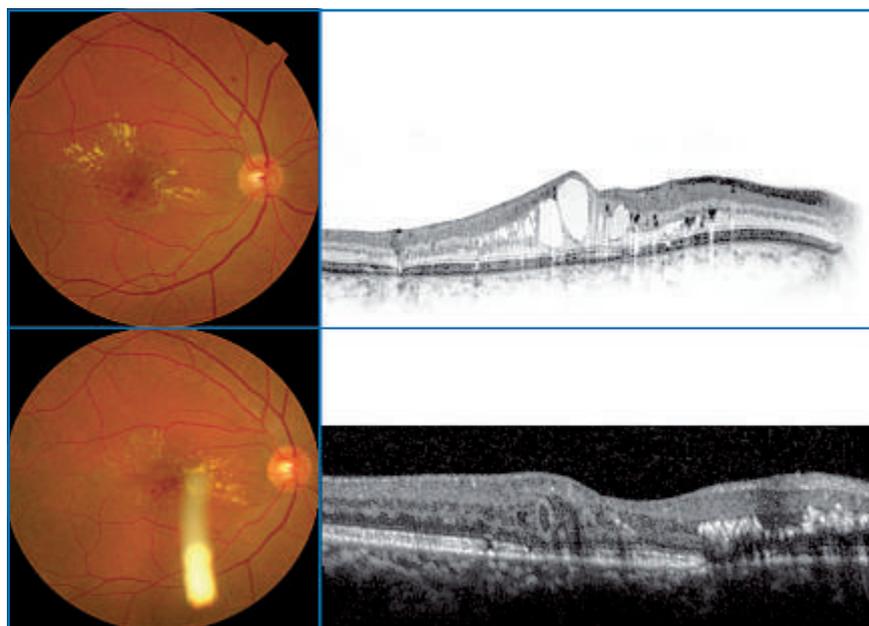


Fig. 1 : Photographies couleur du fond d'œil et OCT illustrant un résultat anatomique satisfaisant chez un patient traité par implant intravitréen de dexaméthasone. Noter la visualisation de l'implant au milieu de la cavité.

qu'une augmentation de la PIO soit plus fréquente chez les patients traités par l'implant intravitréen de dexaméthasone, aucune chirurgie filtrante n'a été nécessaire. On peut signaler une efficacité de ce traitement chez des patients vitrectomisés présentant un œdème maculaire diabétique avec une bonne tolérance [20]. Les résultats de

l'étude de phase III comparant ranibizumab à l'implant de dexaméthasone ne sont pas encore publiés.

Bibliographie

1. BRESSLER SB, QIN H, BECK RW *et al.* Factors associated with changes in visual acuity

- and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol*, 2012;130:1153-1161.
2. FUNATSU H, YAMASHITA H, NOMA H *et al*. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2002;133:70-77.
 3. ANTONETTI DA, WOLPERT EB, DeMAIO L *et al*. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem*, 2002;80:667-677.
 4. NAUCK M, KARAKULAKIS G, PERRUCHOUD AP *et al*. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*, 1998;341:309-315.
 5. JERMAK CM, DELLACROCE JT, HEFFEZ J *et al*. Triamcinolone acetonide in ocular therapeutics. *Surv Ophthalmol*, 2007;52:503-522.
 6. FRANCIS BA, CHANG EL, HAİK BG. Particle size and drug interactions of injectable corticosteroids used in ophthalmic practice. *Ophthalmology*, 1996;103:1884-1888.
 7. AUDREN F, LECLÉIRE-COLLET A, ERGINAY A *et al*. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol*, 2006;142:794-799.
 8. YILMAZ T, WEAVER CD, GALLAGHER MJ *et al*. Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review. *Ophthalmology*, 2009;116:902-911.
 9. GILLIES MC, SUTTER FKP, SIMPSON JM *et al*. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*, 2006;113:1533-1538. doi:10.1016/j.ophtha.2006.02.065.
 10. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2008;115:1447-1449, 1449.e1-10.
 11. ELMAN MJ, BRESSLER NM, QIN H *et al*. Expanded 2-Year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 2011;118:609-614.
 12. BOURGES JL, BLOQUEL C, THOMAS A *et al*. Intraocular implants for extended drug delivery: therapeutic applications. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006;58:1182-1202.
 13. KIERNAN DF, MIELER WF. Intraocular corticosteroids for posterior segment disease: 2012 update. *Expert Opin Pharmacother*, 2012;13:1679-1694.
 14. KANE FE, BURDAN J, CUTINO A *et al*. Iluvien: a new sustained delivery technology for posterior eye disease. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008;5:1039-1046.
 15. CAMPOCHIARO PA, BROWN DM, PEARSON A *et al*. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2012;119:2125-2132.
 16. KREINES K, WEINBERG IC. The selection of adrenocorticosteroid preparations. *Ohio State Med J*, 1975;71:703-706.
 17. KWAK HW, D'AMICO DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol*, 1992;110:259-266.
 18. HALLER JA, KUPPERMANN BD, BLUMENKRANZ MS *et al*. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2010;128:289-296.
 19. CALLANAN DG, GUPTA S, BOYER DS *et al*. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2013;120:1843-1851.
 20. BOYER DS, FABER D, GUPTA S *et al*. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*, 2011;31:915-923.



→ S. BONNIN

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

Néovaisseaux de la DMLA : des médicaments et des protocoles

RÉSUMÉ : La forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge représente, en l'absence de traitement, la principale cause de malvoyance après 50 ans dans les pays industrialisés. Les injections intravitréennes d'anti-VEGF ont révolutionné la prise en charge thérapeutique et la qualité de vie de ces patients. À ce jour, trois anti-VEGF ont fait la preuve de leur efficacité dans cette indication : le ranibizumab, le bévaccizumab et l'aflibercept. Les choix de la molécule à utiliser et du rythme de surveillance font débat à travers le monde. En France, seuls le ranibizumab et l'aflibercept ont obtenu l'AMM dans cette indication.

→ M.N. DELYFER, J.F. KOROBELNIK
Unité Rétine, Uvéites, Neuro-Ophtalmologie,
Service d'Ophtalmologie, CHU de Bordeaux,
Groupe Hospitalier Pellegrin, BORDEAUX.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de malvoyance après 50 ans dans les pays industrialisés. Sa prévalence dans la population européenne est estimée à 2,3 % selon l'étude EUREYE [1]. La forme néovasculaire semble prédominer à l'échelle du continent européen, mais il existe de grandes disparités géographiques et certaines formes atrophiques se néovascularisent secondairement [1]. En France, on estime que 55 % des patients atteints de DMLA présentent une forme néovasculaire. Avec le vieillissement des populations industrialisées, la prévalence de la DMLA néovasculaire devrait encore augmenter de manière très significative dans les années à venir. Au-delà de 80 ans, cette prévalence semble, en effet, multipliée par un facteur 4 dans la population caucasienne [2]. La prise en charge thérapeutique de la DMLA exsudative représente donc un enjeu de santé

publique afin de préserver l'autonomie des personnes de plus en plus âgées et nombreuses.

La cause précise à l'origine de l'apparition de la lésion néovasculaire dans la DMLA reste imprécise. L'accumulation de débris métaboliques, constituant les drusen, entre la choroïde et l'épithélium pigmentaire est suspectée d'induire une hypoxie au niveau des photorécepteurs et une inflammation, lesquelles induisent secondairement une réaction pro-angiogénique médiée par la libération de *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Le VEGF stimule alors la prolifération et la migration des cellules endothéliales (phénomène néovasculaire) et augmente la perméabilité vasculaire (phénomène exsudatif).

Le pronostic fonctionnel de la DMLA exsudative a été transformé en 2005-2006 avec la démonstration de l'efficacité de certains anti-VEGF sur l'évolution des membranes néovasculaires rétro et juxta-fovéolaires, infléchissant pour la première fois la courbe de progression de l'acuité visuelle des patients traités jusqu'alors par thérapie photodynamique avec la vertéporfine [1, 2].

Les différents anti-VEGF disponibles

En France, actuellement, deux anti-VEGF ont été largement utilisés : le bévaccizumab, depuis fin 2005, utilisé dans les pathologies néoplasiques et n'ayant pas l'AMM dans le traitement de la DMLA néovasculaire, et le ranibizumab, depuis janvier 2007, spécialement mis au point pour une utilisation endo-oculaire et ayant obtenu l'AMM dans cette indication. Le bévaccizumab et le ranibizumab sont des anti-angiogéniques qui agissent sur le VEGF extracellulaire. Le bévaccizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 qui se lie au VEGF de manière spécifique, inhibant ainsi sa liaison aux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 à la surface des cellules endothéliales. Le ranibizumab, quant à lui, est un anticorps monoclonal de plus petite taille car dirigé seulement contre une fraction du VEGF (fraction Fab) avec laquelle il se lie avec une grande affinité.

Depuis plusieurs mois, un nouvel anti-VEGF, l'aflibercept est commercialisé dans plusieurs pays (dont les États-Unis et l'Allemagne), et vient d'obtenir l'AMM et le remboursement pour la

DMLA néovasculaire en France (disponible depuis novembre 2013). Il s'agit d'une protéine de fusion soluble composée de fragments du domaine extracellulaire des récepteurs du VEGF (VEGFR-1 et VEGFR-2) associé à un fragment Fc d'IgG1 humaine. Ce composé permet de piéger les différentes isoformes du VEGF avec une affinité très supérieure à celle des récepteurs naturels (d'où le nom de "VEGF trap").

1. Rythmes de surveillance et d'administration avec le ranibizumab

Depuis les études pivotales MARINA (ranibizumab *versus* placebo pour les néovaisseaux à prédominance occulte) [3] et ANCHOR (ranibizumab *versus* thérapie photodynamique pour les néovaisseaux à prédominance visible) [4], la courbe d'évolution de l'acuité visuelle des patients présentant une DMLA néovasculaire a pour la première fois été inversée par rapport aux traitements disponibles jusqu'alors. Ce gain d'acuité visuelle se maintient après deux ans de traitement au prix d'injections intravitréennes mensuelles, lourdes à supporter pour les patients et à organiser pour les soignants (fig. 1). L'étude PIER a donc évalué l'efficacité du ranibizumab administré suivant un schéma moins strict avec une dose de charge de trois injections mensuelles successives, suivie d'une injection tous les 3 mois pendant 2 ans [5]. Malheureusement, le gain initial d'acuité visuelle observé après la dose de charge sur les 3 premiers mois n'a pas pu être maintenu par des injections trimestrielles. L'étude EXCITE en comparant, après une dose de charge mensuelle sur 3 mois, l'évolution de l'acuité visuelle de patients traités tous les mois vs tous les 3 mois a définitivement démontré la supériorité du traitement mensuel par rapport à un traitement fixe trimestriel (fig. 2) [6].

Néanmoins, dans une pratique quotidienne, l'application du schéma thérapeutique des études MARINA et

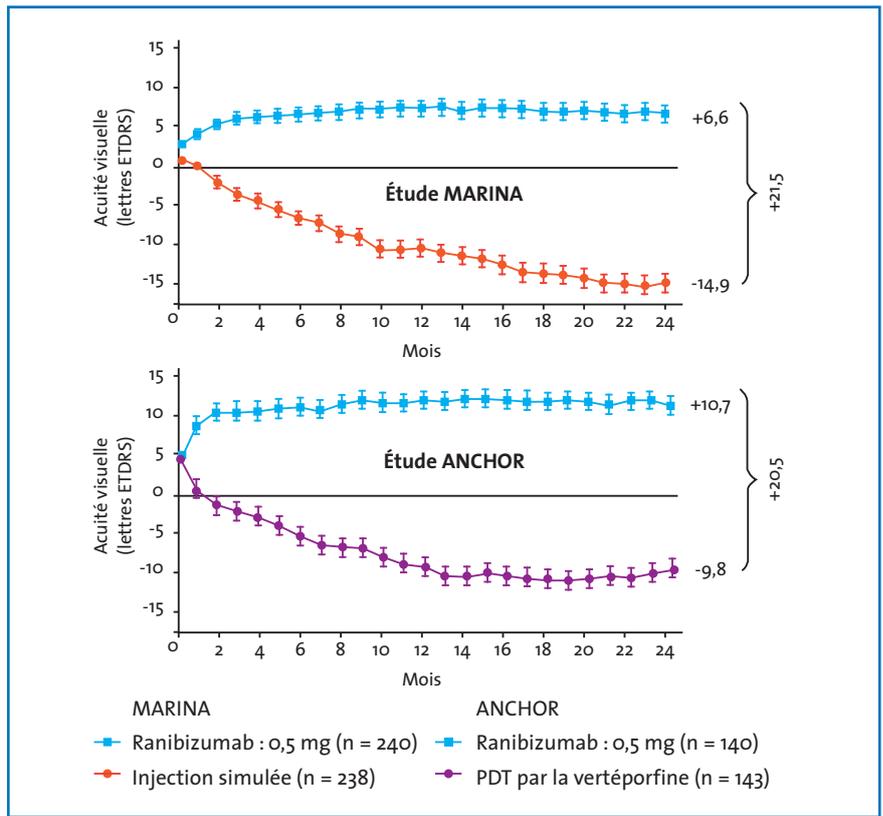


Fig. 1 : Études MARINA et ANCHOR. Graphiques montrant les modifications d'acuité visuelle chez des patients présentant une DMLA néovasculaire, traités par ranibizumab *versus* abstention (MARINA) ou PDT (ANCHOR). Le gain d'acuité visuelle dans les groupes ranibizumab était de +21,5 lettres dans l'étude MARINA et de +20,5 lettres dans l'étude ANCHOR. (D'après Rosenfeld *et al.*, 2006 [3] et Brown *et al.*, 2009 [4]).

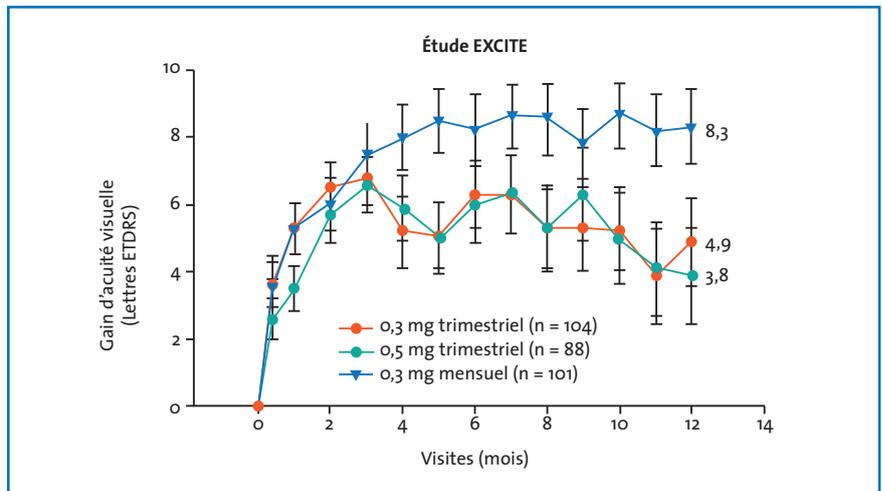


Fig. 2 : Étude EXCITE. Graphique montrant les modifications d'acuité visuelle chez des patients présentant une DMLA néovasculaire, traités tous les 3 mois par 0,3 mg de ranibizumab, ou tous les 3 mois par 0,5 mg de ranibizumab, ou mensuellement par 0,3 mg de ranibizumab. Le traitement trimestriel fixe de ranibizumab, quelle que soit la dose injectée, ne permet pas d'obtenir des gains d'acuité visuelle similaires à ceux observés avec le traitement mensuel. (D'après Schmidt-Erfurth *et al.* 2011 [6]).

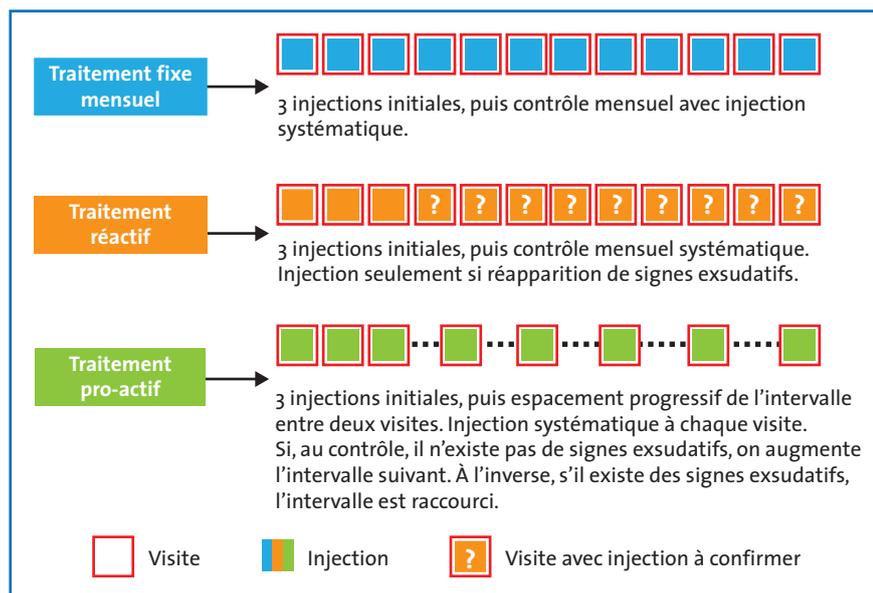


FIG. 3 : Les différents types de suivi et de traitement des patients avec DMLA néovasculaire.

ANCHOR est difficilement réalisable et des adaptations de ce schéma ont donc été proposées. La dose de charge initiale par 3 injections mensuelles de ranibizumab reste classiquement réalisée. Un contrôle clinique (acuité visuelle, examen et photo du fond d'œil, OCT) régulier est ensuite recommandé afin de ne pas passer à côté d'un début de récurrence. Le mode de renouvellement du traitement est ensuite variable selon les praticiens et/ou les patients. Deux attitudes thérapeutiques sont possibles : une attitude "réactive" et une "pro-active" (fig. 3).

Dans le traitement réactif (ou PRN, "pro re nata" ou "Treat-and-Observe"), le patient est revu tous les mois et l'indication à renouveler le traitement anti-VEGF dépend de la réapparition de signes exsudatifs (hémorragies, décollement séreux rétinien, logettes intrarétiniennes, œdème...), on attend donc que le patient présente des signes de récurrence pour retraiter. Ce type de prise en charge semble efficace selon différentes études randomisées et permet d'éviter des injections intravitréennes inutiles. Selon l'étude PrONTO, 5,6 injections sont nécessaires la première année et

9,9 à deux ans avec des gains d'acuité visuelle similaires à ceux décrits dans les études en régime mensuel (fig. 4) [7]. Ces résultats ont depuis été confirmés par les études CATT (6,9 pour le ranibizumab et 7,7 pour le bévacizumab la première année) [8], IVAN (7 injections la première année) [9] et GEFAL (6,5 injections

à 12 mois) [10], mais nécessitent un suivi mensuel clinique strict extrêmement difficile à réaliser en pratique quotidienne.

Le traitement réactif reste donc très contraignant en termes de rythme de suivi et pourrait induire un risque de sous-traitement et/ou de retard à l'injection (délai entre la consultation et la programmation de l'injection) pouvant être responsable d'une perte d'acuité visuelle irréversible. Certains ophtalmologistes préfèrent donc un traitement anticipé de la récurrence dit pro-actif (ou "Treat-and-Extend") où le patient est traité systématiquement à chaque visite et où, avant chaque injection, un bilan clinique complet permet d'évaluer l'apparition de signes exsudatifs depuis le traitement précédent. En l'absence de réactivation de la membrane néovasculaire, la prochaine visite avec injection est programmée en augmentant l'intervalle (classiquement d'une semaine, parfois deux), sans dépasser un intervalle maximal de trois mois. À l'inverse, si des signes exsudatifs réapparaissent, l'intervalle avec l'injection suivante est alors raccourci, sans aller en théorie en-deçà de l'intervalle minimum de 4 semaines. Le mode de traite-

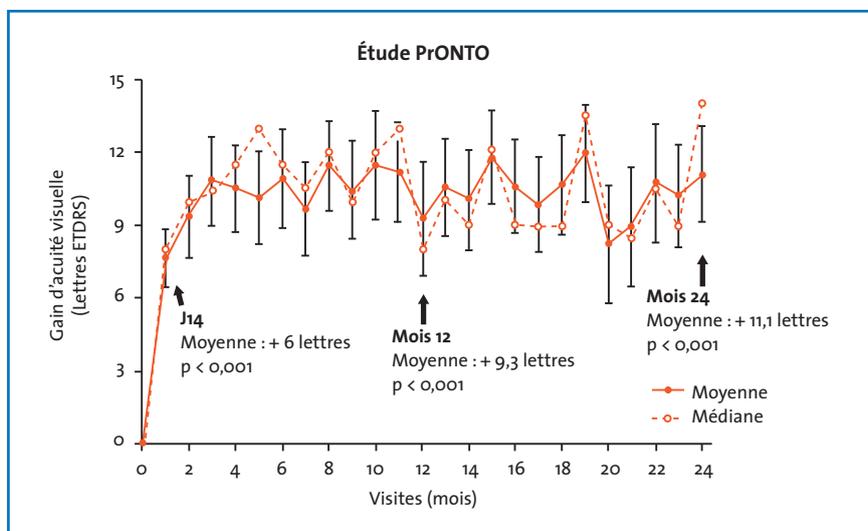


FIG. 4 : Étude PrONTO. Graphique montrant les modifications d'acuité visuelle moyenne et médiane chez des patients présentant une DMLA néovasculaire, traités par ranibizumab en mode PRN pendant 24 mois de suivi. Au 14^e jour suivant la première injection, le gain d'acuité visuelle étant en moyenne de 6 lettres ($p < 0,001$), de 9,3 lettres à 12 mois ($p < 0,001$) et 11,1 lettres à 24 mois ($p < 0,001$). (D'après Lalwani *et al.* 2009 [7]).

ment pro-actif présente comme principal avantage la planification à l'avance de la prise en charge, permettant, d'une part, une meilleure organisation des soins et une meilleure observance des patients (aspect rassurant d'une prise en charge annoncée et comprise par le patient et dans laquelle la ré-injection n'est pas synonyme d'échec) et, d'autre part, une possible diminution du nombre de visites. Des études rétrospectives ont estimé qu'avec un traitement de type pro-actif, environ 8 injections sont réalisées en moyenne la première année [11, 12]. Les principaux détracteurs du traitement pro-actif dénoncent des injections inutiles et leurs possibles complications. L'étude randomisée prospective norvégienne LUCAS (*Lucentis Compared to Avastin Study*) comparant ranibizumab et bécavizumab administrés en régime "Treat and Extend" a montré un efficacité équivalente des deux molécules, avec cependant un nombre moindre d'injections en faveur du ranibizumab (8,0 pour les patients traités avec le ranibizumab vs 8,8 pour ceux traités avec le bécavizumab, $p < 0,002$; *American Academy of Ophthalmology* 2013).

2. La controverse du bécavizumab

Les traitements répétés par anti-VEGF sont non seulement lourds à organiser pour les praticiens comme pour les patients, mais également extrêmement coûteux en raison du nombre de consultations (prix de la consultation, de l'OCT, du transport), du coût de la procédure d'IVT et du coût de l'anti-VEGF utilisé. Le ranibizumab est actuellement commercialisé au prix de 895,57 euros (0,23 mL), alors que le flacon de 4 mL de bécavizumab revient à 295,88 euros. Des essais comparatifs ont donc été conduits à travers le monde pour évaluer la "non-infériorité" du bécavizumab par rapport au ranibizumab et sa tolérance. L'étude CATT (américaine), suivie des études IVAN (anglaise), GEFAL (française) et MANTA (autrichienne), ont confirmé la non-infériorité du bécavizumab en trai-

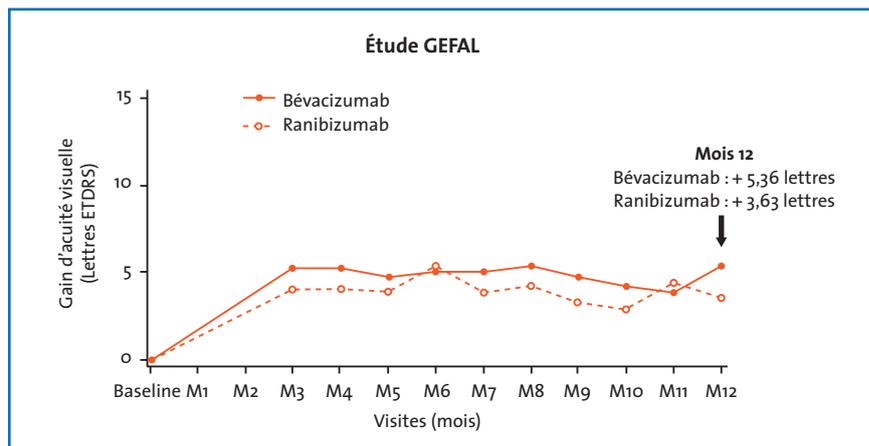


Fig. 5 : Étude française GEFAL. Graphique montrant les modifications d'acuité visuelle moyenne chez des patients présentant une DMLA néovasculaire, traités en mode PRN (après une dose de charge de 3 injections), soit par ranibizumab, soit par bécavizumab. Après une amélioration initiale de l'acuité visuelle à 3 mois, celle-ci reste stable dans les deux groupes jusqu'au 12^e mois. (D'après Kodjikian *et al.* 2013 [10]).

tement mensuel systématique (CATT, IVAN, GEFAL) comme en traitement sur un mode PRN (CATT, IVAN, GEFAL, MANTA) (**fig. 5**) [8-10, 13]. En termes de tolérance, sur le plan oculaire, aucune différence n'a été observée entre les deux molécules. En revanche, un nombre plus élevé d'endophtalmies (CATT) et une majoration de l'atrophie (IVAN) ont été rapportés en cas d'injections systématiques mensuelles qu'en cas de traitement sur un mode PRN [8, 9]. Sur le plan général, il n'y a pas eu plus de décès ou d'accidents cardiovasculaires avec une molécule plus qu'avec l'autre (CATT, IVAN) [8, 9]. Toutefois, il semble que ces risques soient plus fréquemment observés en cas de traitement discontinu qu'en cas de traitement continu (CATT, IVAN) [8, 9]. Enfin, si l'on considère l'ensemble des effets secondaires observés, il y a eu globalement une légère tendance à avoir plus d'effets secondaires systémiques avec le bécavizumab qu'avec le ranibizumab (CATT, IVAN, MANTA, GEFAL) [8, 9, 10, 13]. Malgré ces résultats à la fois concordants et rassurants, il semble que les autorités publiques françaises ne souhaitent pas modifier les recommandations sur le choix des anti-VEGF dans la DMLA. Il reste surprenant que l'État français ait financé à 100 % l'étude

GEFAL (4 millions d'euros) pour ne pas ensuite s'appuyer sur les résultats obtenus et autoriser l'utilisation du bécavizumab dans cette indication. L'emploi du bécavizumab dans la DMLA nécessite à la fois une autorisation de prescription et de remboursement, et l'organisation de structures pour le fractionnement, la traçabilité et le transport du produit. Rien de tout cela n'existe en France à ce jour. Le bécavizumab reste donc, encore aujourd'hui, non autorisé en France dans le traitement de la DMLA exsudative.

L'arrivée de l'aflibercept

Le ranibizumab n'est cependant plus la seule molécule à avoir l'AMM et le remboursement dans le traitement de la DMLA néovasculaire : l'aflibercept (Eylea) arrive finalement en France, après avoir été commercialisé depuis plus d'un an dans de nombreux pays, notamment aux États-Unis (depuis novembre 2011) et en Allemagne (depuis novembre 2012, date de l'AMM européenne). Le prix de l'aflibercept a été fixé à 810,57 euros TTC en France. L'aflibercept a été évalué grâce aux deux études randomisées de non-infériorité VIEW-1 et VIEW-2 qui ont comparé cette nouvelle molécule au

traitement de référence: le ranibizumab en injections mensuelles [14]. Lors de ces études, après une dose de charge de trois injections mensuelles, deux modes d'administration de l'aflibercept ont été évalués: l'administration fixe mensuelle (à deux dosages différents) ou fixe bimensuelle. Au-delà de la première année de traitement, tous les groupes recevaient leur traitement en mode PRN, sans dépasser trois mois entre deux injections. Les résultats ont démontré une absence de différence sur le plan de l'évolution de l'acuité visuelle moyenne entre les différents groupes, le groupe traité tous les 2 mois la première année ayant globalement 5 injections de moins que le groupe ranibizumab à presque 2 ans (96^e semaine) (fig. 6). Les effets secondaires oculaires et généraux n'étaient pas statistiquement significatifs entre les molécules. Se pose donc aujourd'hui la question de déterminer la place à réserver à ce nouvel anti-VEGF dans notre arsenal thérapeutique. Pour la Haute Autorité de santé, il peut être indiqué en première intention au même titre que le ranibizumab. Son administration doit certainement être mensuelle les trois premiers mois, mais ensuite? Si on s'en tient aux résultats de VIEW-1 et 2, une administration systématique tous les 2 mois la première année pourrait suffire, avant

de passer en mode PRN la deuxième année. Mais, dans ce cas, quel rythme de surveillance adopter? Ne doit-on voir les patients que tous les deux mois ou continuer à les voir mensuellement entre deux injections afin de s'assurer que les lésions ne se réactivent pas entre deux injections? Une surveillance mensuelle reviendrait à remettre en cause les résultats de deux études randomisées de grande échelle tout à fait valides, mais pourrait permettre de mieux se familiariser avec un nouveau médicament et ainsi mieux cerner ses indications optimales dans une pratique quotidienne moins stricte que celle de protocoles d'essai...

Fin 2013, les équipes françaises n'ont que peu de recul sur l'utilisation de l'aflibercept en routine, et nous nous devons de regarder ce que nos confrères à l'étranger ont pu constater dans leur pratique courante. Yonekawa *et al.* ont publié une bonne efficacité de l'aflibercept sur des cas résistants ou dépendants au ranibizumab et il est probable que l'essai de cette molécule dans des cas résistants ou dépendants au ranibizumab sera intéressant à mesurer [15]. L'étude VERO a récemment évalué dans la pratique quotidienne aux États-Unis le nombre de visites, le nombre d'injection et la proportion de "switch" thérapeutique

d'une molécule à l'autre [16]. Il apparaît que les patients recevant le ranibizumab auraient une visite de suivi de plus que ceux traités par aflibercept, que le nombre d'injections la première année ne soit pas significativement différent entre les deux traitements (5,6 pour le ranibizumab contre 5,4 pour l'aflibercept) et qu'un *switch* thérapeutique serait réalisé dans environ un quart des cas quelle que soit la molécule utilisée au départ (28 % des patients sous ranibizumab contre 23,1 % des patients sous aflibercept). Les prochains mois seront probablement assez déterminants pour que chacun puisse se faire un avis sur quelle place réserver à chacun de ces deux anti-VEGF "autorisés".

L'avenir des traitements par anti-VEGF?

La DMLA exsudative reste un marché très attractif pour les grands groupes pharmaceutiques, et de nombreuses voies thérapeutiques sont actuellement à l'étude, notamment dans le but de diminuer la fréquence des injections d'anti-VEGF. Pour cela, certaines équipes évaluent les moyens de permettre une action prolongée de l'anti-VEGF injecté grâce à un dispositif à relargage prolongé (polymères biodégradables), ou à l'utilisation de cellules encapsulées, ou encore grâce aux progrès de la thérapie génique [17]. D'autres équipes travaillent sur des traitements combinés notamment associant les anti-VEGF à la radiothérapie [17]. Enfin, d'autres cibles anti-angiogéniques sont également explorées, notamment les anti-PDGF qui en association avec les anti-VEGF pourraient s'avérer intéressants [17].

Conclusion

Les injections intravitréennes d'anti-VEGF ont révolutionné la prise en charge thérapeutique et la qualité de vie des patients présentant une DMLA néovasculaire. Le nombre de visites de contrôle, le nombre d'injections et le prix des anti-VEGF

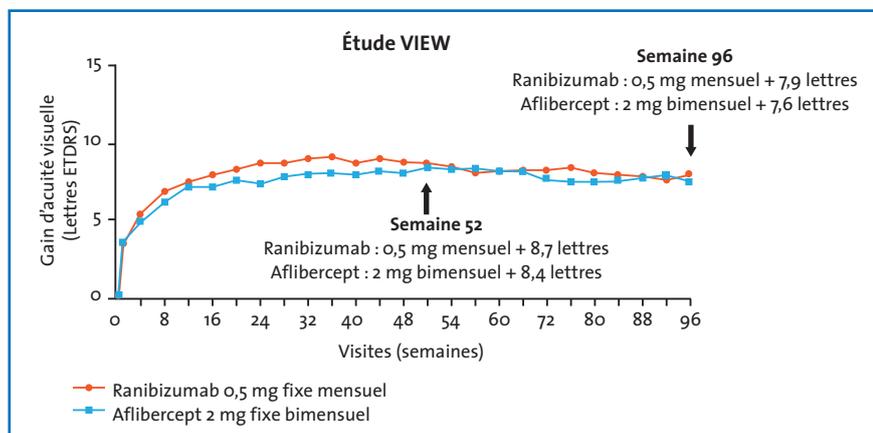


FIG. 6 : Études VIEW. Graphique montrant les modifications d'acuité visuelle chez des patients présentant une DMLA néovasculaire, traités soit par des injections mensuelles fixes de ranibizumab (0,5 mg), soit par des injections bimensuelles fixes d'aflibercept (2 mg). à la 52^e semaine comme à la 96^e semaine, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence. (D'après Schmidt-Erfurth *et al.* 2013 [14]).

POINTS FORTS

- ➔ Les injections intravitréennes d'anti-VEGF ont révolutionné la prise en charge thérapeutique et la qualité de vie des patients présentant une DMLA néovasculaire.
- ➔ Trois anti-VEGF ont fait la preuve de leur efficacité dans cette indication : le ranibizumab, le bévacizumab et l'aflibercept.
- ➔ Fin 2013, en France, seuls le ranibizumab (895,57 euros) et l'aflibercept (810,57 euros) ont l'AMM et sont remboursés dans le traitement de la DMLA exsudative.
- ➔ Quelle que soit la molécule utilisée, une dose de charge constituée de trois injections mensuelles initiales est recommandée.
- ➔ Un suivi individualisé de chaque patient est ensuite recommandé (acuité, photo du fond d'œil et OCT), permettant d'opter pour trois types de rythme de surveillance et de traitement : le traitement mensuel systématique, le traitement réactif (PRN ou *Treat-and-Observe*) ou le traitement pro-actif (*Treat-and-Extend*).
- ➔ Dans le traitement réactif (PRN ou *Treat-and-Observe*), le patient est suivi tous les mois et traité dès qu'apparaissent des signes exsudatifs.
- ➔ Dans le traitement pro-actif (*Treat-and-Extend*), le patient est traité à chaque visite. En l'absence de signes exsudatifs, l'intervalle entre deux visites (avec injection systématique) est augmenté. À l'inverse, en cas de signes d'activité, l'intervalle entre deux visites est réduit.
- ➔ Le recul sur l'utilisation de l'aflibercept reste limité en France et son rythme idéal d'administration lors de la deuxième année de traitement et au-delà demeure à évaluer en pratique quotidienne.

représentent cependant des contraintes organisationnelles et financières non négligeables. L'enjeu actuel reste donc de proposer à nos patients un suivi le plus individualisé possible permettant de conserver la meilleure acuité visuelle possible tout en limitant les contraintes de déplacements répétés afin d'obtenir la meilleure observance possible.

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;124:529-535.
2. FRIEDMAN DS, O'COLMAIN BJ, MUÑOZ B *et al.* Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*, 2004;122:564-572.
3. ROSENFELD PJ, BROWN DM, HEIER JS *et al.* MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355:1419-1431.
4. BROWN DM, MICHELS M, KAISER PK *et al.* ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*, 2009;116:57-65.
5. ABRAHAM P, YUE H, WILSON L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*, 2010;150:315-324.
6. SCHMIDT-ERFURTH U, ELDEM B, GUYMER R *et al.* EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*, 2011;118:831-839.
7. 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;148:43-58.
8. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG *et al.* Ranibizumab and bévacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2011;364:1897-1908.
9. CHAKRAVARTHY U, HARDING SP, ROGERS CA *et al.* IVAN study investigators. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*, 2013;382:1258-1267.
10. KODJIKIAN L, SOUJIED EH, MIMOUN G *et al.* GEFAL Study Group. Ranibizumab versus Bévacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*, 2013 Aug 2.
11. 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;31:26-30.
12. GUPTA OP, SHIENBAUM G, PATEL AH *et al.* A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology*, 2010;117:2134-2140.
13. KREBS I, SCHMETTERER L, BOLTZ A *et al.* MANTA Research Group. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bévacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2013;97:266-271.
14. SCHMIDT-ERFURTH U, KAISER PK, KOROBELNIK JF *et al.* Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Ninety-Six-Week Results of the VIEW Studies. *Ophthalmology*, 2013 Sep 29.
15. YONEKAWA Y, ANDREOLI C, MILLER JB *et al.* Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2013;156:29-35.
16. FERREIRA A, SAGKRIOTIS A, MILNES F *et al.* Treatment patterns of ranibizumab and aflibercept for the management of wet age-related macular degeneration in routine clinical practice in the USA. Poster, congrès ESASO, Dublin, Octobre 2013.
17. KAISER PK. Emerging therapies for neovascular age-related macular degeneration: drugs in the pipeline. *Ophthalmology*, 2013;120:S11-15.



➔ **M.N. DELYFER,**
J.F. KOROBELNIK

Les auteurs ont déclaré avoir les conflits d'intérêts suivants : M.N. Delyfer avec les laboratoires Alcon, Carl Zeiss Meditec, Novartis et Théa, et J.F. Korobelnik avec les laboratoires Alcon, Allergan, Bayer, Carl Zeiss Meditec, Novartis, Roche et Théa.

Néovaisseaux de la myopie forte : une complication guérie ?

RÉSUMÉ : Les néovaisseaux choroïdiens de la myopie forte constituait une cause fréquente de baisse d'acuité visuelle chez le myope forte. Le ranibizumab a obtenu en 2013 une autorisation de mise sur le marché dans cette indication et permet au prix d'un relativement faible nombre d'injections d'obtenir de bons résultats visuels. Les anti-VEGF sont devenus le traitement de première intention dans cette indication. Leur tolérance est très satisfaisante. Une surveillance reste nécessaire pour dépister les récurrences et espérer un gain visuel durable.

→ T. GRENET
Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS.

La néovascularisation compliquant la myopie forte est une complication redoutée, car il s'agit de l'une des causes principales de baisse d'acuité visuelle. Avant l'apparition de la thérapie anti-angiogénique, les néovaisseaux représentaient la première cause de malvoyance chez le myope fort. La myopie est responsable de plus de la moitié des cas de néovascularisation choroïdienne survenant chez les patients de moins de 50 ans (62 %) [1].

L'apparition des néovaisseaux chez un patient myope fort entraîne dans la plupart des cas l'apparition d'un syndrome maculaire associant des métamorphopsies, un scotome et une baisse visuelle pénalisant essentiellement la vision de près. De tels symptômes doivent conduire à la réalisation d'un bilan clinique et d'imagerie complet en urgence permettant de poser le diagnostic. Le diagnostic peut être rendu difficile en présence de lésions rétinienne préexistantes et en raison des difficultés techniques dues à l'importance de la longueur axiale.

Historique des traitements

Le traitement des néovaisseaux de la myopie forte a suivi les différentes évolutions thérapeutiques de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). La photocoagulation au laser des membranes néovasculaires semblait présenter un intérêt pour préserver l'acuité visuelle. Cependant, son utilisation n'était envisageable que dans les cas de néovaisseaux extrafovéolaires, la majorité des néovaisseaux n'étaient par conséquent pas éligibles à ce traitement. Par ailleurs, le suivi des patients traités par laser montre une tendance à l'extension progressive des cicatrices de photocoagulation entraînant elles-mêmes une baisse progressive de l'acuité visuelle. Les résultats de l'étude de Soubrane *et al.* confirment que 5 ans après le traitement, il n'y a plus de bénéfice visuel des patients traités par laser comparés au groupe contrôle [2]. L'ablation chirurgicale des membranes néovasculaires est une technique particulièrement invasive et opératoire dépendant, actuellement abandonnée.

La photothérapie dynamique à la vertéporfine a permis de prendre en

charge les membranes néovasculaires s'étendant en position rétro- et juxtafovéolaires, ce qui représentait un réel progrès thérapeutique dans les années 2000. L'un des bras de l'étude VIP [3] a étudié le traitement par photothérapie dynamique (PDT) chez les patients myopes forts présentant une complication néovasculaire *versus* placebo et montrait au terme de la première année un bénéfice visuel pour les patients traités. Cependant, cette différence devenait non significative à la fin de la deuxième année en raison de l'évolution relativement fibreuse de la membrane et de l'atrophie de l'épithélium pigmentaire observée.

Néanmoins, en l'absence d'alternative plus satisfaisante, la PDT est devenue le traitement de choix des néovaisseaux choroïdiens compliquant la myopie forte jusqu'à l'apparition des anti-VEGF.

Les anti-VEGF

Tout comme cela s'est produit dans la prise en charge thérapeutique de la DMLA, l'avènement des anti-VEGF a entraîné une réelle révolution dans le

traitement des néovaisseaux compliquant la myopie forte. Rapidement, de nombreuses études pilotes ont été menées et toutes concluaient à la grande efficacité des anti-VEGF et à leur nette supériorité face à tous les traitements précédemment envisagés. Les injections d'anti-VEGF se sont donc assez facilement imposées comme le traitement de première intention des néovaisseaux choroïdiens compliquant la myopie forte [4].

Une grande étude clinique évaluant les injections d'anti-VEGF comparées au traitement de référence (la PDT) dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens compliquant la myopie forte a été présentée en 2013 (étude RADIANCE). Cette étude permet de répondre à un certain nombre de questions : Quelle est l'efficacité en termes d'acuité visuelle dans cette indication ? Quel est le nombre moyen de traitements nécessaires ? Quelle est l'acuité visuelle finale moyenne des patients ? Quelle est la tolérance de ces injections ?

● **Question 1: Quelle est l'efficacité en termes d'acuité visuelle pour les patients traités par anti-VEGF pour des néovaisseaux du myope fort ?**

Les patients traités par injections intravitréennes d'anti-VEGF présentent une amélioration de 12 lettres ETDRS en moyenne de leur acuité visuelle à 3 mois. Cette amélioration est continue la première année et atteint +14 lettres ETDRS à un an. Les patients traités par PDT n'avaient un gain visuel que de 1,4 lettres ETDRS en moyenne à 3 mois. Un *switch* (traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGF après le contrôle de l'efficacité de la PDT au 3^e mois) était possible au 3^e mois, ce qui a permis un bénéfice visuel au terme de la première année de +9 lettres ETDRS en moyenne. Les patients qui ont été traités par PDT lors de l'initiation du traitement, puis traités par ranibizumab, ont un gain d'acuité visuelle à un an satisfai-

sant mais qui reste inférieur à ceux qui ont bénéficié des anti-VEGF dès le début.

Les études comparant les traitements combinés associant la PDT aux injections d'anti-VEGF et le traitement par anti-VEGF en monothérapie suggèrent qu'il n'est pas recommandé d'associer la PDT aux injections d'anti-VEGF [5, 6]. Le traitement des néovaisseaux du myope fort repose donc en première intention sur les injections intravitréennes de ranibizumab en monothérapie. Ce traitement permet d'espérer un gain visuel conséquent.

● **Question 2: Quel est le nombre moyen d'injections intravitréennes d'anti-VEGF nécessaires ?**

Si l'on compare les néovaisseaux compliquant la myopie forte à ceux de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, il est intéressant de remarquer que les patients myopes ont besoin en moyenne d'un nombre d'injections moins important que dans la DMLA. Au cours de la première année de l'étude, la moitié des patients (50,9 %) n'ont eu besoin que d'une ou deux injections. Seuls 15 % des patients ont nécessité entre 6 et 12 injections la première année. Ces résultats suggèrent que les néovaisseaux compliquant la myopie sont potentiellement moins agressifs que ceux de la DMLA, que les récurrences sont plus rares et plus inconstantes que dans la DMLA. Ils sont, à ce titre, parfois qualifiés de néovaisseaux "accidents" par opposition à la chronicité fréquente des manifestations exsudatives dans la DMLA.

Ces résultats ont conduit à proposer dans l'autorisation de mise sur le marché du ranibizumab dans l'indication des néovaisseaux choroïdiens compliquant la myopie forte à proposer le schéma thérapeutique suivant : le traitement sera initié avec une injection unique. Si au cours d'un contrôle, des signes d'activité de la maladie sont constatés, comme par exemple une diminution de l'acuité

visuelle et/ou des signes d'activité de la lésion (en OCT ou en angiographie à la fluorescéine), il est recommandé de retraiter (**fig. 1 à 7**).

Compte tenu du faible nombre d'injections potentiellement nécessaires pour obtenir un assèchement de la rétine, il n'est pas recommandé de réaliser une phase d'induction de 3 injections consécutives d'anti-VEGF. La phase de suivi repose sur un schéma PRN (*pro re nata*) préférentiellement, avec retraitement en cas de récurrence lors d'un contrôle.

L'éventualité d'une récurrence doit cependant nous inciter à la prudence notamment la première année. Ainsi, il est souhaitable de mettre en place une surveillance (acuité visuelle, OCT, rétinographies, ± angiographie à la fluorescéine si nécessaires) relativement rapprochée initialement. Un espacement sera possible en cas de non-activité prolongée de la membrane néovasculaire.

Le texte de l'autorisation de mise sur le marché présente, de la façon suivante, la surveillance : une surveillance est recommandée tous les mois au cours des deux premiers mois de traitement et au moins une fois tous les trois mois par la suite au cours de la première année. Après la première année, la fréquence des contrôles doit être déterminée par l'ophtalmologiste traitant. L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à un mois.

● **Question 3: Quelle est l'acuité visuelle finale moyenne des patients ?**

Avant l'avènement des approches thérapeutiques récentes, l'histoire naturelle de la néovascularisation compliquant la myopie forte montrait inexorablement une évolution vers une dégradation fonctionnelle invalidante avec dans la majorité des publications une acuité visuelle finale de moins de 1/10 pour la plupart des yeux suivis [7, 8]. L'analyse des mul-

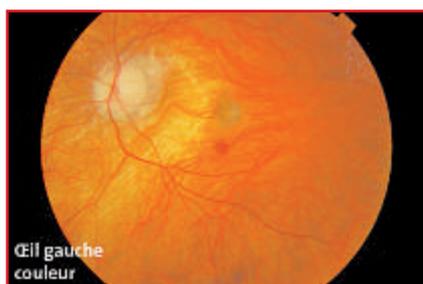


FIG. 1: Une femme, âgée de 33 ans, présente des métamorphopsies récentes, avec une myopie -9 dioptries, 54 lettres ETDRS.



FIG. 2: Imprégnation d'une membrane néovasculaire rétrovélolaire.



FIG. 3: Diffusions au temps tardif de l'angiographie à la fluorescéine.

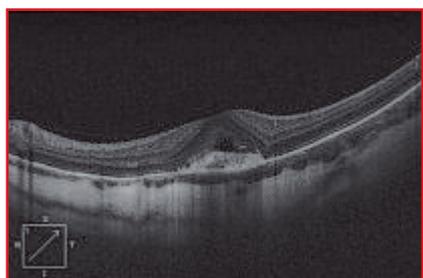


FIG. 4: OCT initial, DSR en regard du néovaisseau.

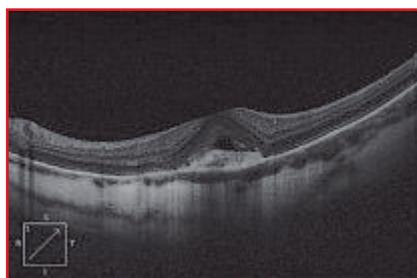


FIG. 5: Toujours actif après IVT 1, 59 lettres ETDRS.

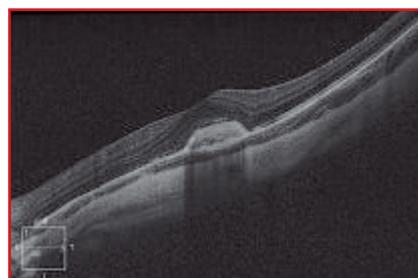


FIG. 6: Assèchement 1 mois après la 2^e IVT, 73 lettres. Gain de 14 lettres.

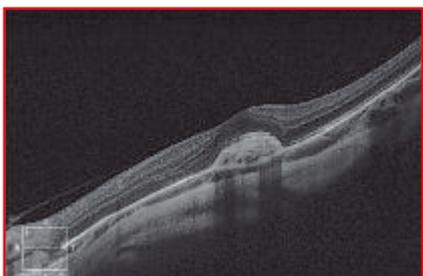


FIG. 7: Quatre mois après, pas de retraitement, acuité visuelle : 72 lettres ETDRS, stable.

tiples petites séries récentes utilisant les injections intravitréennes d'anti-VEGF retrouve une acuité visuelle supérieure à 4/10 dans la plupart d'entre elles [9]. L'étude RADIANCE met en évidence une proportion de 70 % des patients ayant soit une amélioration visuelle de plus de 10 lettres ETDRS, soit une acuité visuelle supérieure à 84 lettres ETDRS (équivalent à 10/10 Snellen) à un an.

Ces résultats confirment l'efficacité du ranibizumab pour préserver un niveau satisfaisant d'acuité visuelle chez les patients présentant des néovaisseaux

choroïdiens compliquant une myopie forte. Ces résultats sont présentés à un an ; il faudra bien entendu attendre les résultats d'études à plus long terme pour s'assurer que ce gain visuel perdure.

● **Question 4: Quelle est la tolérance de ces injections?**

L'utilisation répétée des injections d'anti-VEGF chez des patients potentiellement jeunes soulève évidemment la question de leur tolérance. Depuis leur mise sur le marché en 2007, les anti-VEGF utilisés en ophtalmologie sont remarquables pour leur très bonne tolérance. L'analyse des données de tolérance des différentes études pilotes et de l'étude RADIANCE confirme que la tolérance des anti-VEGF dans l'indication des néovaisseaux choroïdiens compliquant la myopie forte est excellente avec un taux rapporté d'effets indésirables très faible. Il ne faut pas oublier, chez la femme en période d'activité génitale, de s'assurer de l'absence de grossesse en cours et de la prise d'une contraception efficace.

Conclusion

Si la guérison peut être définie comme la disparition totale des symptômes d'une maladie avec retour à l'état de santé antérieur, il est peut-être excessif de considérer que les néovaisseaux de la myopie forte sont actuellement guéris. Il existe de forts arguments pour dire que les anti-VEGF sont un traitement efficace de ces néovaisseaux, qu'ils permettent une amélioration de l'acuité visuelle conséquente avec, dans les meilleurs cas, un retour à l'acuité visuelle antérieure et que, parfois, une seule injection d'anti-VEGF suffira. Ces patients chanceux peuvent effectivement se sentir guéris. Cependant, certaines situations sont moins favorables, les récurrences existent, les retraitements parfois nécessaires et, de ce fait, on ne doit pas se dispenser d'une surveillance rigoureuse. Les néovaisseaux choroïdiens compliquant la myopie forte sont de façon certaine une excellente indication aux injections intravitréennes d'anti-VEGF et leur pronostic est fréquemment favorable grâce à une prise en charge adaptée.

Chirurgie combinée : intérêts et astuces

RÉSUMÉ : Les chirurgies combinées associant la chirurgie de la cataracte à la procédure rétinovitréenne permettent d'accélérer la récupération des patients tout en limitant le risque d'une chirurgie de la cataracte sur un œil vitrectomisé.

L'avènement des vitrectomies transconjonctivales et des micro-incisions dans la chirurgie de la cataracte a clairement contribué à cet essor. Le respect d'un ordre précis dans les procédures, surtout s'il est prévu d'utiliser un tamponnement par gaz, est impératif. Le plus souvent, la chirurgie de la cataracte est faite avant le geste rétinien. La généralisation des colorants des membranes et de la limitante interne permet en effet d'atténuer la gêne de visualisation liée aux aberrations optiques secondaires à une chirurgie de la cataracte effectuée dans le même temps.

→ C. CREUZOT-GARCHER
Service d'Ophthalmologie, CHU, DIJON.

La chirurgie combinée associant la cataracte à une procédure chirurgicale rétinienne est devenue une attitude de plus en plus généralisée. Les raisons de cette évolution tiennent avant tout à la survenue systématique de la cataracte dans les suites d'une vitrectomie, mais également à l'amélioration des outils chirurgicaux, à la diminution des tailles d'incision et à la diffusion des systèmes de vitrectomie transconjonctivale [1].

Une évolution certaine depuis des années...

Les raisons qui ont poussé les rétiniologues à proposer des chirurgies combinées sont multiples :

- apparition d'une cataracte dans les 5 ans qui suivent une vitrectomie dans quasiment 100 % des cas [2];

- complexité de la chirurgie de la cataracte sur œil vitrectomisé. Cette situation est parfois encore accentuée car des patients, laissés phaqes peuvent repousser l'intervention de la cataracte. Ce délai est lié à la vision préservée assez longtemps même avec une cataracte nucléaire dense et à l'apparition d'une baisse de vision progressive pas toujours ressentie sur un œil n'ayant récupéré que partiellement et jugé "plus faible" (**fig. 1**). Ces cataractes sont parfois complexes, d'autant plus que la capsule peut avoir été fragilisée par un "touch" lors de la vitrectomie [3];

- généralisation de la prise en charge *ab interno* des décollements de rétine même chez certains patients phaqes;
- diffusion très large des vitrectomies transconjonctivales qui limitent le risque de fuite par les voies d'abord de vitrectomie lors de la chirurgie de la cataracte;
- généralisation des incisions de petite taille dans la chirurgie de la cataracte permettant de limiter les complications du segment antérieur en postopératoire,

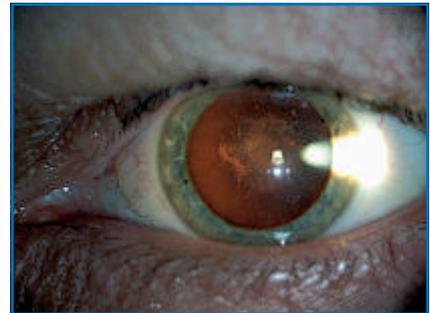


FIG. 1 : Cataracte, nucléaire et en soucoupe, postérieure chez un patient de 65 ans opéré il y a 5 ans de sa MER avec une vision préservée à 5/10°.

- en particulier lorsqu'on utilise un tamponnement par gaz ou de la silicone;
- exigence de récupération rapide des patients qui se plaignent déjà beaucoup de métamorphopsies persistantes, au moins en postopératoire, et comprennent mal une baisse d'acuité visuelle secondaire survenant dans les mois qui suivent la chirurgie rétinienne [4, 5];
- une récupération plus précoce pour la raison précédente alliant améliora-

tion de la vision liée à la chirurgie de la cataracte complétant simultanément l'amélioration visuelle liée à la chirurgie rétinovitréenne;

– une diminution du coût de la prise en charge à l'échelle de la société puisque le patient n'est opéré qu'une seule fois avec un seul séjour opératoire [4, 6].

Les raisons qui limitent encore sa diffusion sont les contingences financières pour les établissements qui ne touchent qu'un seul séjour. Le praticien ne perçoit la cotation que sur une partie du deuxième acte. Par ailleurs, l'attitude visant à opérer la cataracte d'un patient référé pour un problème rétinien peut générer quelques crispations de la part de l'ophtalmologiste référent.

Toutefois, sur le plan technique, la chirurgie de la cataracte s'avère parfois indispensable quand :

- le cristallin est déjà opacifié en préopératoire;
- la vitrectomie doit être très complète, notamment dans la chirurgie du décollement de la rétine;
- une opacification du cristallin précoce ou une cataracte par dessiccation pose un problème, notamment si l'utilisation du laser en postopératoire s'avère nécessaire (même s'il est généralement effectué en peropératoire) [7];
- le geste rétinien peut être simplifié en réalisant la chirurgie de la cataracte. Dans l'ablation de la silicone, l'aspiration de cette dernière par un rhexis postérieur est une solution séduisante permettant d'éviter de multiplier les voies d'abord postérieur, avant d'implanter le cristallin dans le sac.

La pratique...

La réalisation d'une intervention combinée suppose un certain nombre de questions qu'il faut avoir anticipées pour ne pas être dans la difficulté. La chirurgie de la cataracte peut se situer avant ou après le geste vitréorétinien,

avec des avantages et des inconvénients pour les deux choix. Toutefois, le choix d'une des deux méthodes suppose un ordre précis des procédures, notamment si un tamponnement par gaz est utile.

1. Chirurgie de la cataracte avant la chirurgie rétinovitréenne

Cette attitude est la plus généralisée. Elle est indiscutable si l'opacité du cristallin empêche une bonne visualisation de la rétine. Elle sera privilégiée dès que la vitrectomie doit être très complète en périphérie comme c'est le cas dans les décollements de la rétine. Elle peut être discutée dans les chirurgies combinées associant une chirurgie maculaire simple sans tamponnement quand on souhaite peeler la limitante interne (LI). Les principaux obstacles de cette méthode sont :

- **milieux parfois peu clairs après la chirurgie de cataracte** (implant pliable non parfaitement transparent, persistance d'un peu de visqueux en chambre antérieure, capsule non parfaitement dépliée). Cette limite a été très nettement gommée par l'avènement des colorants des membranes et de la limitante interne qui facilitent énormément la visualisation des structures à peeler (**fig. 2**). En revanche, il n'est pas souhaitable de faire la chirurgie de la cataracte sans implanter le patient pour faire la chirurgie vitréenne puis implanter à la fin du geste. Cette attitude peut en effet s'avérer très délicate si un passage massif de bulles d'air survient lors de la vitrectomie : elles vont alors se localiser contre la capsule postérieure et il sera très délicat de les aspirer sans léser la capsule alors que le patient n'est pas encore implanté et que la capsule est flaccide;
- **lueur pupillaire de mauvaise qualité** : cette situation est difficilement évitable avec un décollement de rétine mais elle est réellement problématique lors d'une hémorragie du vitré ou d'endophtalmie avec une chirurgie de la cataracte faite

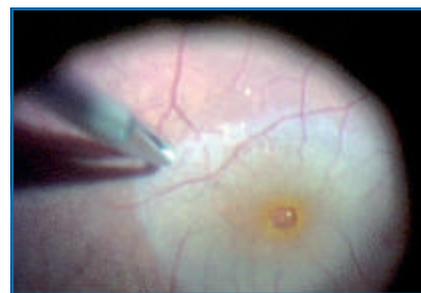


FIG. 2 : L'identification de la LI, pas toujours aisée, a été grandement améliorée par la généralisation des colorants. Ici, pelage de la LI sans colorant dans un trou maculaire.

sans aucune lueur pupillaire. Il est parfois plus facile de débiter par une vitrectomie partielle centrale ;

- **augmentation du risque de hernie de l'iris** lors du geste rétinien notamment en cas d'utilisation de lentilles de contact grand champ exerçant une certaine pression sur la chambre antérieure. On arrive généralement sans problème à réintégrer l'iris mais si cette hernie a été prolongée, elle peut s'accompagner d'une atrophie irienne peu esthétique;
- **une chirurgie de la cataracte compliquée** (rupture capsulaire, chute du cristallin...) peut éventuellement compromettre le geste rétinien dans le même temps.

L'attitude prudente est alors d'installer, avant la chirurgie de la cataracte, le terminal d'infusion (en le fermant bien entendu pendant la chirurgie de la cataracte) ou en n'installant que le *plug* si les trocards sont valvés. En effet, même avec les micro-incisions de chirurgie de la cataracte, il est parfois difficile d'insérer les *plugs* une fois la cataracte terminée (risque de fuite par l'incision cornéenne vidant la chambre antérieure). La mise en place du terminal est donc une précaution élémentaire. Il est également possible de mettre en place les 3 *plugs* qui seront bouchés ou valvés.

L'ordre des procédures est alors le suivant:

- mise en place du ou des *plugs* (bouchés ou valvés). En cas de vitrectomie

20 Gauge, mise en place du terminal d'infusion avec infusion fermée, les sclérotomies supérieures étant effectuées simplement après la chirurgie de la cataracte;

– chirurgie de la cataracte avec implantation. L'incision doit être étanche ou à défaut fermée par un point cornéen;

– chirurgie rétinovitréenne terminée par l'ablation des *plugs*;

– injection de céfuroxime en chambre antérieure. Cette injection est discutée par certains car considérée comme potentiellement toxique pour la rétine puisqu'il existe un geste postérieur associé. Il n'y a aucun argument pour ne pas effectuer cette injection: les œdèmes maculaires observés avec des injections de céfuroxime l'ont été avec des doses de céfuroxime excessives. En revanche, il est préférable d'effectuer ce geste en fin d'intervention car la chambre antérieure qui se vide un peu peut nécessiter une réinjection de sérum qui diluera l'antibiotique, voire risquera de le chasser complètement de la chambre antérieure.

L'avantage de cette méthode est indéniablement de bien scinder chirurgie du segment antérieur puis chirurgie de la rétine. Cette option est donc indispensable pour les rétino-logues ne pratiquant pas la chirurgie de la cataracte par phacoémulsification personnellement, le geste pouvant être effectué par le chirurgien du segment antérieur dans un premier temps.

2. Chirurgie rétinovitréenne avant la chirurgie de la cataracte

Cette attitude était certainement plus généralisée avant l'avènement des colorants car la mauvaise visualisation de la limitante interne au travers de milieux imparfaits (aberrations liées à l'implant, œdème cornéen épithélial) pouvait vraiment gêner le geste rétinien. Il paraissait alors plus facile d'effectuer un pelage de la LI au travers d'un cristallin même un peu cataracté qu'au travers des situa-

tions générant aberrations optiques ou manque de transparence. Ce choix peut toutefois encore se discuter pour la chirurgie combinée des membranes épitréiniennes ou de toute situation sans tamponnement.

Les principaux inconvénients de cette procédure sont les suivants:

– elle est plus délicate en cas de tamponnement car il faudra interrompre le geste de chirurgie rétinovitréenne pour faire la cataracte avant de reprendre la chirurgie du segment postérieur;

– la situation est celle d'une chirurgie de la cataracte sur un œil vitrectomisé même si la vitrectomie a été limitée. Les voies d'abord de vitrectomie, même bouchées peuvent fuir un peu, ce qui oblige à faire la chirurgie de la cataracte sur un œil hypotone. On est, dans certains cas, confrontés à un mouvement postérieur du cristallin rendant la chirurgie de la cataracte plus délicate. On peut compenser un peu cette situation en laissant une infusion postérieure "minime" à 10 mmHg permettant de compenser l'hypotonie. Il faut parfois jongler entre l'hypotonie et la poussée en avant lié à l'infusion notamment au moment du rhéxis obligeant à stopper l'infusion momentanément;

– les bouchons mis en place sur des trocards non valvés peuvent de désadapter au cours des gestes liés à la chirurgie de la cataracte générant alors une hypotonie encore plus marquée et accentuant le risque de désinsertion cristallinienne (par augmentation de la poussée en chambre antérieure et fuite au niveau du segment postérieur).

L'ordre des procédures est alors le suivant:

● **Pour une chirurgie simple sans tamponnement:**

– réalisation de chirurgie rétinovitréenne en laissant les *plugs* en place;

– fermeture des *plugs* (facile en cas de trocards valvés) et de l'infusion avant de commencer tout geste sur le segment antérieur pour éviter une poussée anté-

rieure du cristallin qui risque de faire filer le rhéxis antérieur;

– chirurgie de la cataracte avec infusion postérieure fermée. Si l'œil est vraiment hypotone, reprendre une infusion avec une pression à 10 mmHg environ;

– ablation des *plugs*;

– injection de céfuroxime faite en dernier car l'ablation des *plugs* peut vider un peu la chambre antérieure (et l'antibiotique) et nécessiter une réinjection de sérum.

● **Pour une chirurgie avec tamponnement:**

– chirurgie rétinovitréenne centrale (par exemple, réalisation du décollement postérieur du vitré, puis pelage de la LI);

– fermeture des *plugs* et de l'infusion;

– réalisation de la chirurgie de la cataracte avec les mêmes précautions que précédemment;

– poursuite du geste postérieur avec élargissement de la vitrectomie facilitée sur un œil pseudophaque, puis mise en place du tamponnement par échange fluide-gaz;

– ablation des *plugs*;

– injection de céfuroxime en chambre antérieure.

Même si cette procédure est choisie *a priori*, il faut être prêt à effectuer la chirurgie de la cataracte en premier si les milieux s'avéraient trop troubles.

● **Quelle que soit la procédure choisie, la chirurgie combinée s'accompagnera de quelques règles simples:**

– toujours vérifier que le terminal est bien purgé des bulles d'air avant de le mettre ne place. Une petite bulle ne posera pas de problème. Une bulle de plus grande taille va poser problème pour la chirurgie de la cataracte, se positionnant systématiquement juste derrière la capsule postérieure qu'elle pousse alors vers l'avant;

– effectuer un rhéxis de taille intermédiaire: trop petit, il confrontera au capsulophymosis; mais trop grand, il entraînera un risque de luxation de l'optique

POINTS FORTS

- ➔ Faire une mesure de longueur axiale et une biométrie avant toute chirurgie rétinovitréenne chez un patient phaque, même si on n'a pas l'intention d'effectuer la chirurgie de la cataracte.
- ➔ Mettre en place le terminal d'infusion (ou au moins le *plug* de ce terminal) en s'assurant de l'avoir bien purgé de toute bulle d'air en début de procédure.
- ➔ Vérifier systématiquement que l'infusion est fermée avant d'effectuer la chirurgie de la cataracte pour éviter une poussée en avant du cristallin.
- ➔ Bien respecter l'ordre des procédures, notamment en cas d'utilisation d'un tamponnement par gaz qui devra nécessairement se faire en dernier dans l'ordre de la chirurgie.
- ➔ Ne pas dilater le patient en postopératoire immédiat surtout en cas de tamponnement, voire même prescrire un myotique pendant 3 à 4 jours.

particulièrement pour les implants monoblocs ;

– instiller un myotique en postopératoire tout particulièrement en cas de tamponnement postérieur car le risque de mouvement antérieur de l'implant est majeur surtout si le patient se positionne à plat dos. La prescription systématique de myotique pendant quelques jours est prudente ;

– ne pas dilater largement le patient en postopératoire immédiat. L'intérêt de la dilatation est modeste puisque le tamponnement est quasiment complet. La seule justification serait d'évaluer le volume de la bulle de gaz mais qui *a priori* sera de bonne qualité si les dilutions ont été bien respectées ;

– rincer soigneusement le visqueux en chambre antérieure : les chirurgies combinées ont été souvent accusées de générer une réaction inflammatoire majorée, ce qui ne semble pas être confirmé par les grandes séries mais le rinçage du visqueux (y compris en arrière de l'implant) doit être aussi complet que possible. Vouloir éviter un mouvement antérieur de l'implant en laissant du visqueux doit réellement rester une situation exceptionnelle (mieux vaut alors mettre un point sur l'incision de cornée).

La règle absolue demeure la biométrie préopératoire.

Même si *a priori*, on n'a pas prévu de faire une chirurgie combinée, il faut impérativement faire une biométrie à tout patient opéré de chirurgie rétinovitréenne. En effet, on n'est jamais à l'abri :

– d'un mauvais jugement sur l'opacité réelle du cristallin qui rendrait impossible une chirurgie rétinovitréenne de bonne qualité ;

– d'un *touch* ou d'une ouverture franche de la capsule postérieure lors de la vitrectomie interdisant toute chirurgie. En cas de décollement de la rétine soulevant le pôle postérieur, cette biométrie doit être contrôlée avec éventuellement réalisation d'une échographe en mode A permettant de mesurer la longueur axiale et ne retenant pas l'écho de la rétine décollée.

Conclusion

La chirurgie combinée a énormément évolué ces dernières années. L'amélioration des outils de vitrectomie (transconjonctivale notamment) et de la chirurgie de la cataracte par micro-

incision explique cette évolution. Il demeure que cette attitude génère une diminution des gains pour les structures d'hospitalisation puisque l'établissement ne touchera qu'un seul GHS pour les deux actes effectués. L'obtention d'une récupération plus rapide pour le patient est toutefois un effet observé qui devrait accentuer la généralisation.

Bibliographie

1. CZAJKA MP, FRAJDENBERG A, JOHANSSON B. Outcomes after combined 1.8-mm microincision cataract surgery and 23-gauge transconjunctival vitrectomy for posterior segment disease: A Retrospective Study. *Retina*, 2013
2. THOMPSON JT, GLASER BM, SJAARDA RN *et al.* Progression of nuclear sclerosis and long-term visual results of vitrectomy with transforming growth factor beta-2 for macular holes. *Am J Ophthalmol*, 1995;119:48-54.
3. LEE JY, KIM KH, SHIN KH *et al.* Comparison of intraoperative complications of phacoemulsification between sequential and combined procedures of pars plana vitrectomy and cataract surgery. *Retina*, 2012;32:2026-2033.
4. DUGAS B, OULED-MOUSSA R, LAFONTAINE PO *et al.* Idiopathic epiretinal macular membrane and cataract extraction: combined versus consecutive surgery. *Am J Ophthalmol*, 2010;149:302-306.
5. YIU G, MARRA KV, ARROYO JG *et al.* Authors' response: surgical outcomes after epiretinal membrane peeling combined with cataract surgery. *Br J Ophthalmol*, 2013;97:1609.
6. MUSELIER A, DUGAS B, BURELLE X *et al.* Macular hole surgery and cataract extraction: combined vs consecutive surgery. *Am J Ophthalmol*, 2010;150:387-391.
7. LEE DY, JEONG HS, SOHN HJ *et al.* Combined 23-gauge sutureless vitrectomy and clear corneal phacoemulsification in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 2011;31:1753-1758.



→ C. CREUZOT-GARCHER

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

Cataracte post-vitrectomie : quand et comment ?

RÉSUMÉ : La chirurgie de la cataracte après vitrectomie a la réputation d'être plus dangereuse car source de plus de complications. Ceci est de moins en moins vrai surtout dans des mains expérimentées. Il faut cependant bien connaître les particularités de l'œil vitrectomisé : mauvaise dilatation pupillaire, synéchies postérieures, fragilité zonulaire et capsulaire, mobilité du plan irido-lenticulaire, altération de la dynamique des fluides intraoculaires. Il est donc nécessaire de prendre un certain nombre de précautions dont la première est d'informer le patient sur ces risques éventuels.

→ A. ROBINET-COMBES
Ophtalmologiste, BREST.

Le développement ou la progression d'une cataracte est une complication classique ou plutôt une conséquence bien connue de la vitrectomie chez le sujet phaque de plus de 50 ans.

Du fait du nombre croissant de vitrectomies réalisées, on constate une augmentation parallèle du nombre de cataractes post-vitrectomie.

Après une vitrectomie, 75 % des yeux développent une cataracte significative dans l'année et 98 % dans les deux ans [1]. Celle-ci sera d'autant plus précoce si on a utilisé un tamponnement par gaz ou silicone. La durée de la chirurgie comme la taille des incisions (20, 23, 25 Gauge) n'aurait pas d'influence [2].

Les patients de moins de 50 ans sont relativement protégés de cette cataracte nucléaire [1] et développeraient plus de cataracte capsulaire postérieure alors qu'après 50 ans, l'augmentation de l'âge

ne semblerait pas être un facteur de risque supplémentaire [3, 4].

La pathogénie de la cataracte nucléaire serait due à une augmentation de l'exposition du cristallin à l'oxygène et donc à une augmentation de l'oxydation des protéines du centre du cristallin, ce qui aboutit à une sclérose nucléaire. Lorsqu'il existe une rétinopathie diabétique ischémique, la progression de la cataracte par sclérose nucléaire après vitrectomie est, de ce fait, plus lente (moins d'oxygénation) [5].

Formes cliniques

>>> La plus fréquente est donc une **cataracte nucléaire** (fig. 1) avec myopisation cristallinienne. Cette myopisation cristallinienne peut survenir très précocement après la vitrectomie (1 ou 2 mois) et amputer la récupération fonctionnelle de loin si elle n'est pas corrigée. Elle précède souvent la densification du noyau et sera évaluée en passant le patient au refractomètre automatique.

>>> On voit aussi des **cataractes capsulaires postérieures** en feuilles de

fougère par dessiccation. Celles-ci sont reversibles quand elles ne sont dues qu'au tamponnement par gaz (fig. 2). En

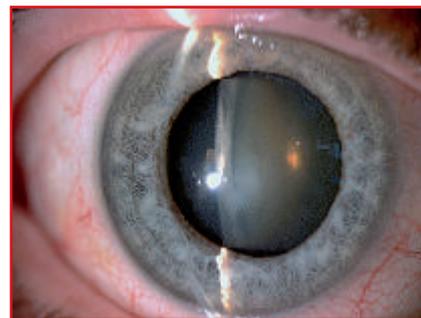


FIG. 1 : Cataracte nucléaire classique.



FIG. 2 : Cataracte capsulaire postérieure par dessiccation due au gaz.



FIG. 3 : Cataracte capsulaire postérieure traumatique.

revanche, s'il y a un contact d'un instrument sur la face postérieure du cristallin (sans effraction), il restera une marque et un risque plus important de fibrose capsulaire.

>>> Si le traumatisme cristallinien pendant la vitrectomie a été plus important, on peut voir se développer une **cataracte capsulaire postérieure importante (fig. 3), voire une cataracte blanche**, dans les semaines qui suivent la chirurgie.

Particularités de l'œil vitrectomisé

1. Chambre antérieure profonde associée à une mydriase brutale et variation de la profondeur durant la procédure aboutissant généralement à un myosis relatif au cours de la chirurgie

Ces caractéristiques ont été regroupées sous le terme de syndrome de rétropropulsion du plan irido-lenticulaire (*Lens-iris Diaphragm Retropulsion Syndrome* ou LIDRS). Il n'est pas constant lors de la phacoémulsification sur œil vitrectomisé et survient dans 28 à 93 % des cas. Il est plus fréquent lorsque la vitrectomie a été complète et chez les patients avec une longueur axiale supérieure à 26 mm.

On peut même le constater chez les forts myopes non vitrectomisés.

2. Instabilité du plan capsulaire avec laxité du sac dû à une fragilité zonulaire rendant la capsule postérieure excessivement mobile avec risque accru de rupture capsulaire.

Cette capsule flacide et instable est aussi due au flux liquidien qui passe aisément en arrière de la capsule postérieure en l'absence de vitré, plus qu'à l'absence du poids relatif du vitré.

3. Capsules antérieures rigides

On peut observer des capsules antérieures très rigides dans les yeux qui ont eu du silicone ainsi que des plaques de fibrose capsulaire postérieure impossibles à retirer.

Quand ?

>>> Une **cataracte blanche (fig. 4)** de développement rapide après une vitrectomie doit être référée à un rétinologue, car on suspecte une blessure avec micro-ouverture capsulaire. Elle doit être opérée rapidement.

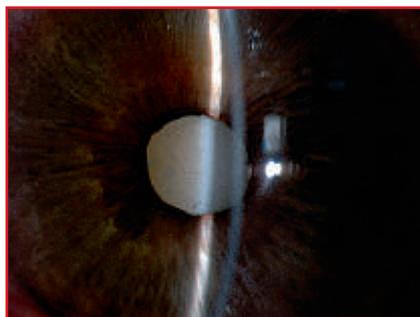


FIG. 4 : Cataracte capsulaire postérieure traumatique.

>>> La **cataracte nucléaire classique** peut être opérée entre 6 mois et 2 ans après la vitrectomie. Tout dépend bien sûr de son intensité, mais il est souvent dangereux d'attendre plus car le noyau devient de plus en plus dur avec le temps

nécessitant une puissance d'US plus importante lors de la phacoémulsification, et donc plus de risque opératoire.

Comment ?

1. Avant l'intervention

>>> Il faut évaluer la difficulté de la chirurgie : mauvaise dilatation, phacodonésis, synéchies irido-cristalliniennes.

>>> Il faut aussi évaluer l'état rétinien en faisant un FO pour vérifier la périphérie rétinienne et un OCT pour bilancer l'état maculaire. Ceci permettra de prévenir le patient du potentiel de récupération et d'éviter une déception postopératoire. En particulier, si le patient présente des métamorphopsies résiduelles, il faudra bien le prévenir qu'elles ne disparaîtront pas après l'ablation du cristallin ! Si l'on constate un œdème maculaire préopératoire, on pourra le traiter par injection intravitréenne d'anti-angiogéniques ou corticoïdes en peropératoire.

>>> Il faut choisir son implant. Il est préférable de privilégier un implant qui aura une bonne stabilité dans le sac, dont la mise en place sera aisée sans traumatisme pour la zonule et qui entraîne peu de cataracte secondaire. Il faut toujours garder à l'esprit que le patient a plus de risque de subir un jour une autre chirurgie rétinienne. Le calcul de l'implant doit se faire selon une méthode conventionnelle [6].

L'implant multifocal n'est pas une contre-indication absolue, mais plutôt une contre-indication relative pour différentes raisons [7] :

- plus de difficultés dans le calcul préopératoire de la puissance de l'implant ;
- perte de la sensibilité aux contrastes, déjà existante par la pathologie rétinienne.
- état maculaire non parfait, etc.

Il est important de bien prévenir le patient en préopératoire que l'on va corriger sa myopie induite, car s'il a développé une monovision (un œil voyant de loin et l'autre de près), il risque d'être déçu de reporter une correction de près [8].

>>> Il faut choisir son mode d'anesthésie: la topique est possible bien sûr, mais les variations de profondeur de la chambre antérieure sollicitant la base de l'iris sont douloureuses et source de stress pour le patient. C'est pourquoi certains auteurs recommandent une anesthésie péribulbaire [9].

2. Pendant la chirurgie

On doit libérer les synéchies et utiliser des écarteurs à iris si besoin. La technique de phacoémulsification ne doit pas changer de celle qu'on a l'habitude d'utiliser et que l'on maîtrise. Il n'y a pas d'étude prospective montrant la supériorité d'une procédure par rapport à une autre (phaco chop, *divide and conquer*, luxation du noyau en chambre antérieure). Seules quelques règles sont à respecter:

>>> Hydrossection en douceur en s'assurant de la bonne mobilité du noyau et, éventuellement, luxation du noyau en chambre antérieure si on a un doute sur une brèche capsulaire postérieure, ou si on veut protéger au maximum la zonule. Ceci peut être facilité par la chambre antérieure profonde et la rétro-pulsion du plan irien [10].

>>> Utilisation d'une puissance suffisante d'US pour avoir des sillons profonds au centre du noyau en n'oubliant pas de diminuer la puissance en périphérie où le noyau reste souvent mou surtout chez le myope fort [10]. À l'exception bien sûr des cataractes brunes majeures qu'on observe parfois chez des patients vitrectomisés 10 ans auparavant... où le noyau est dur dans sa totalité!

>>> Éviter toute manipulation pouvant stresser la zonule.

POINTS FORTS

- ➔ Après 50 ans, la cataracte après une vitrectomie est quasi constante: il s'agit le plus souvent d'une cataracte nucléaire avec myopisation cristallinienne.
- ➔ Cette myopisation peut-être hyperprécoce après la vitrectomie.
- ➔ Il ne faut pas attendre trop longtemps pour opérer ces cataractes.
- ➔ Il faut bien connaître le syndrome de rétro-pulsion du plan irido-lenticulaire pour pouvoir le gérer.
- ➔ Le résultat fonctionnel dépend de la pathologie rétinienne initiale.

>>> Si on a un syndrome de rétro-pulsion du plan lenticulaire, certains auteurs recommandent de baisser la hauteur de perfusion [9], mais comme on assiste souvent à une fluctuation de la profondeur de la chambre antérieure, cela n'est pas toujours concluant [11]. La survenue d'un myosis peropératoire peut nécessiter l'injection intracaméculaire d'adrélanine diluée.

>>> On peut se trouver devant une fibrose indissécable de la capsule postérieure surtout s'il y a eu du silicone. Il faudra réaliser alors une capsulotomie au laser YAG plus précoce.

>>> La suture: on doit s'assurer d'une bonne étanchéité en fin d'intervention et ne pas hésiter à mettre un point de suture (monofilament 10/10), car une hypotonie postopératoire sur un œil vitrectomisé est beaucoup plus lourde de conséquences (décollement choroïdien, risque majoré d'endophtalmie...) [12].

3. Après la chirurgie

>>> L'incidence de la cataracte secondaire est plus importante.

>>> **Décollement de rétine:** le taux serait plus important que pour les pseudophaques non vitrectomisés. Cole *et al.* rapportent 5,2 % cas de décollement de

rétine chez des patients aux antécédents de décollement de rétine opérés par vitrectomie [13].

>>> **Luxation secondaire d'implant + sac,** de nombreuses années après la chirurgie: elle se voit de plus en plus du fait du vieillissement de la population. Davis *et al* rapportent que 20 % des patients ayant une luxation du sac + implant ont eu une vitrectomie préalable en moyenne 8,5 ans avant [14].

>>> On peut observer plus souvent des synéchies postérieures [9], bien qu'elles soient cependant moins fréquentes que dans la chirurgie combinée (vitrectomie + cataracte).

>>> Les résultats fonctionnels sont bons, mais l'acuité visuelle finale dépend surtout de la pathologie rétinienne initiale qui peut être le facteur limitant de récupération.

Le traitement préventif de cette cataracte semble consister à pratiquer une chirurgie combinée de la cataracte pendant le même temps opératoire que la vitrectomie. Cette technique donne de bons résultats et permet une récupération fonctionnelle plus précoce quand les indications sont bien posées. Elle ne peut pas être proposée à tous et reste contre-indiquée chez les patients à haut risque inflammatoire comme les dia-

bétiques avec rétinopathie proliférante ou floride, les uvéites à répétition, les décollements compliqués de prolifération vitréorétinienne (PVR) [15].

Conclusion

On connaît bien actuellement les difficultés rencontrées lors de la chirurgie de la cataracte sur des yeux vitrectomisés : fragilité zonulaire, mobilité accrue du plan irido-cristallinien avec altération de la dynamique des fluides intraoculaires. Grâce à ces bonnes connaissances, au progrès et à la prudence des chirurgiens, et grâce à la technique qui nous donne des machines de plus en plus performantes, le taux de complications de cette chirurgie reste faible dans des mains entraînées, et comparable à celui d'une cataracte classique.

Bibliographie

1. DO DV, HAWKINS BS, GICHUHI S *et al.* Surgery for post-vitrectomy cataract. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008 Jul 16;(3):CD006366.
2. ALMONY A, HOLEKAMP NM, BAI F *et al.* Small-Gauge vitrectomy does not protect against nuclear sclerotic cataract. *Retina*, 2012;32:499-450.
3. CHIEN WONG S, CLARE G, BUNCE C *et al.* Cataract progression in macular hole cases: Results with vitrectomy or with observation. *J Cataract Refract Surg*, 2012;38:1176-1180.
4. THOMPSON JT. The role of patient age and intraocular gas use in cataract progression after vitrectomy for macular holes and epiretinal membranes. *Am J Ophthalmol*, 2004;137:250-257.
5. HOLEKAMP NM, BAI F, SHUI YB *et al.* Ischemic diabetic retinopathy may protect against nuclear sclerotic cataract. *Am J Ophthalmol*, 2010;150:543-550.
6. LEE NY, PARK SH, JOO CK. Refractive outcomes of phacoemulsification and intraocular lens implantation after pars plana vitrectomy. *Retina*, 2009;29:487-491.
7. ABOU SHOUSA M, AND YOO SH. Cataract surgery after pars plana vitrectomy. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2010;21:45-49.
8. CARRIM ZI, HICKLEY NM, FIONA BISHOP F. Monovision: a refractive consideration in cataract surgery after vitrectomy? *Int Ophthalmol*, 2012;32:623-625.
9. PARDO-MUNOZ A, MURIEL-HERRERO A, ABRAIRA V *et al.* Phacoemulsification in previously vitrectomized patients: An analysis of the surgical results in 100 eyes as well as the factors contributing to the cataract formation. *European Journal of Ophthalmology*, 2006;16:52-59.
10. GUPTA M, LASCARATOS G, SYROGIANNIS A *et al.* Outcome of phacoemulsification in previously vitrectomized myopic eyes with axial length greater than 26 mm. *Eur J Ophthalmol*, 2011;21:379-384.
11. MISRA A, BURTON RL. Incidence of intraoperative complications during phacoemulsification in vitrectomized and nonvitrectomized eyes: Prospective study. *J Cataract Refract Surg*, 2005;31:1011-1014.
12. MOREL C, DEVIN F, MORIN B. Chirurgie de la cataracte sur œil vitrectomisé. *Réalités Ophthalmologiques*, 2012;196.
13. COLE CJ, CHARTENIS DG. Cataract extraction after retinal detachment repair by vitrectomy: visual outcome and complications. *Eye*, 2009;23:1377-1381.
14. DAVIS D, BRUBAKER J, ESPANDAR L *et al.* Late in-the-bag spontaneous intraocular lens dislocation: evaluation of 86 consecutive cases. *Ophthalmology*, 2009;116:664-670.
15. BERROD JP, HUBERT I. Interventions combinées cataracte-vitrectomie. *Journal français d'ophtalmologie*, 2012;35, 561-565.



→ A. ROBINET-COMBES

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

Nouvelles perspectives thérapeutiques des patients sous-optimaux

RÉSUMÉ : L'arrivée récente d'un nouveau produit pharmacologique, l'aflibercept (AMM européenne obtenue en novembre 2012, remboursement en France depuis novembre 2013) pour le traitement de la néovascularisation choroïdienne de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative (efficacité chez les patients naïfs validée dans les essais cliniques VIEW 1 et 2 [1]) a déclenché un regain d'intérêt clinique et scientifique non seulement pour les patients naïfs, mais également pour ceux déjà traités par anti-VEGF (ranibizumab ou bévacizumab) et pour lesquels nous constatons un aspect d'échappement thérapeutique [2]. Ainsi, une nouvelle sémantique est apparue, parlant de "switchés" pour les patients passant d'une monothérapie à l'autre, associée à une notion de profil de réponse "sous-optimal", concernant des patients dits "mauvais répondeurs" au premier anti-VEGF.

→ D. SAYAG
Centre Explore Vision, PARIS.

Les anti-VEGF sont déjà largement employés en première et deuxième intention dans de nombreux pays. L'aflibercept est une protéine de fusion composée du domaine 2 extracellulaire du récepteur VEGFR1 et du domaine 3 extracellulaire du récepteur VEGFR2 associés au Fc d'une IgG1 [3]. Cette structure moléculaire permet à l'aflibercept d'avoir une plus grande affinité avec le VEGF que le ranibizumab et le bévacizumab [4]. La demi-vie de l'aflibercept dans le vitré du lapin est de 4,7 jours alors qu'elle est de 2,9 jours pour le ranibizumab. La combinaison de l'affinité de l'aflibercept avec le VEGF et de sa demi-vie ont permis de calculer, sur modèle mathématique, l'activité biologique de la molécule qui serait de 83 jours après une injection de 2 mg. Avec la même méthode de calcul, l'activité biologique du ranibizumab après une injection de 0,5 mg serait de 30 jours [5].

Quid de ces nouvelles données pharmacologiques dans les études publiées ?

Dans les études MARINA et ANCHOR, 30 à 40 % des patients ont obtenu un gain de l'acuité visuelle supérieur ou égal à 3 lignes (échelle ETDRS) à 24 mois. Dans ces mêmes études, 10 % des patients traités, considérés comme **non-répondeurs**, présentaient une baisse d'acuité visuelle significative à 24 mois, avec une perte de plus de 3 lignes (échelle ETDRS) [6, 7].

Par ailleurs, l'étude PIER [8] a permis d'identifier trois profils de réponse aux traitements anti-VEGF. Le premier est constitué par les patients répondeurs au traitement dès la phase d'induction, avec un maintien à douze mois des gains de cette phase d'induction. Le deuxième groupe identifié dans l'étude PIER rassemble les patients qui obtiennent un bénéfice lors de la phase d'induction mais qui, à 1 an, ne conservent pas ce bénéfice. Enfin, dans le troisième groupe, les patients, considérés également comme **mauvais répondeurs**, ne présentent aucun gain initial.

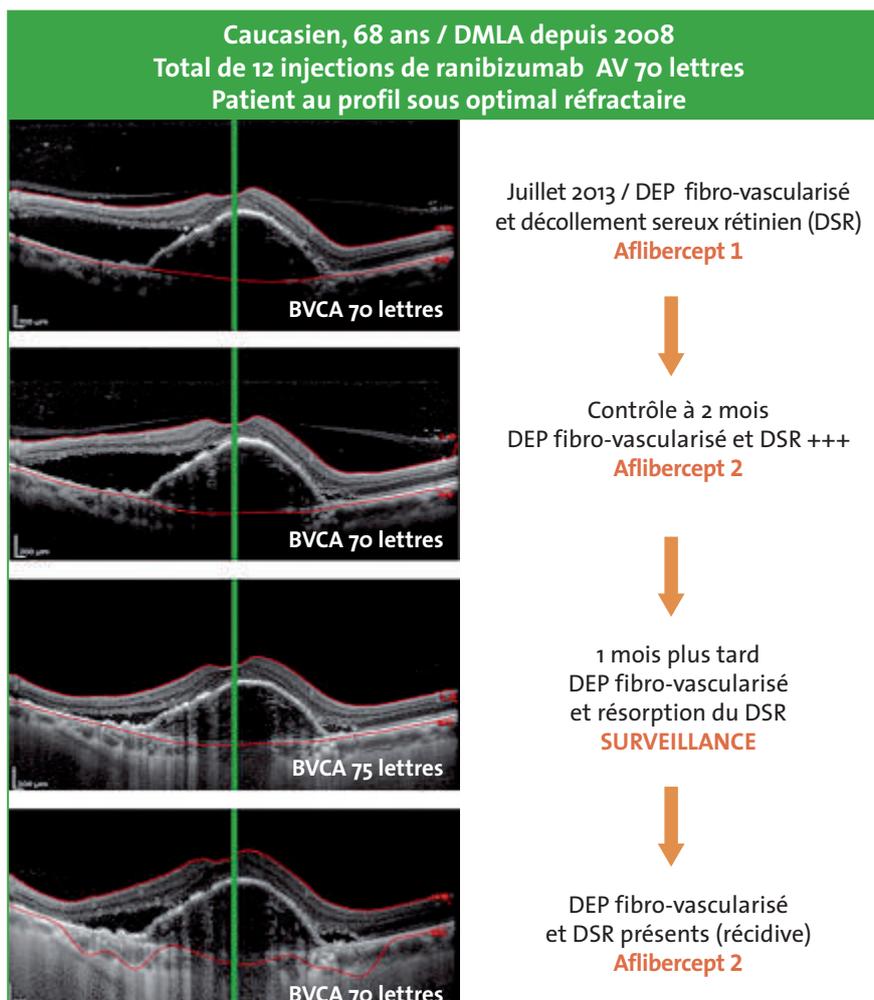
La disponibilité actuelle et conjointe du ranibizumab et de l'aflibercept permet donc une réelle alternative thérapeutique, avec la contrainte toutefois de distinguer les patients bons répondeurs au ranibizumab ou au bévacizumab et ceux répondant sur un mode dit "sous-optimal".

L'analyse du profil de ces patients "mauvais répondeurs" **switchés** par aflibercept commence à être communément utilisée en pratique clinique courante.

L'adoption par l'ensemble de la communauté ophtalmologique de ces nouvelles définitions pour caractériser les patients mauvais répondeurs est indispensable pour envisager les **switch** d'une molécule à l'autre.

Dans cet esprit, Y. Yonekawa [9] a proposé de décomposer les **mauvais répondeurs ou sous-optimaux** en deux sous-groupes : les réfractaires et les récurrents.

>>> Chez les patients **réfractaires**, le fluide intra ou sous-rétinien persiste



malgré un rythme d'injections mensuelles de ranibizumab ou de bévaci-
zumab.

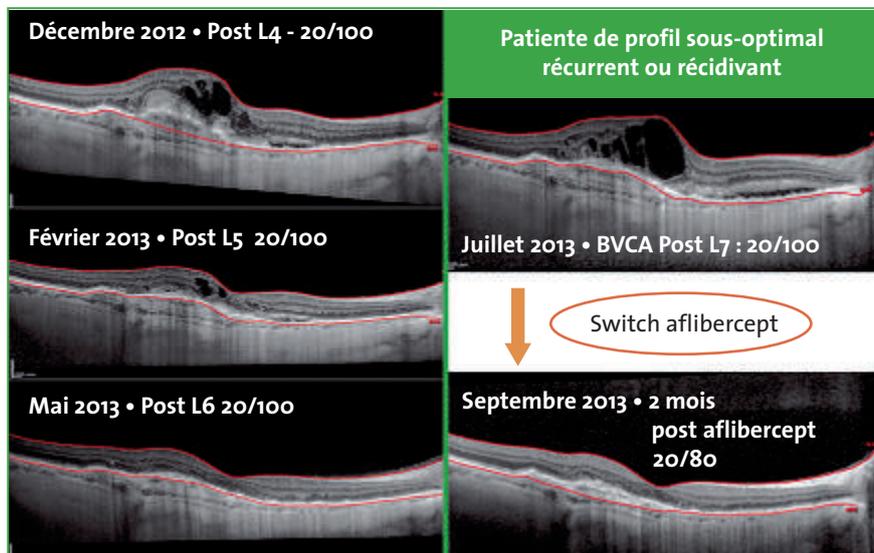
>>> Chez les patients **récurrents ou réci-
divants**, la réponse initiale anatomique
est bonne mais nécessite des injections
fréquentes pour maintenir un profil
maculaire cicatriciel non œdémateux.

Pour B. Bakall [10], la classification se
limite à désigner comme **résistants** les
patients qui initialement présentent
une bonne réponse avec résorption du
fluide, puis développent par la suite une
résistance au traitement avec une exsu-
dation récurrente et une baisse d'acuité
visuelle.

Les études présentant les premiers résul-
tats de ces patients *switchés* apportent
des informations généralement conver-
gentes. Il faut toutefois noter que les
patients pour lesquels le *switch* a été
réalisé sont ceux qui ont reçu un nombre
important d'injections intravitréennes
de ranibizumab ou bévaci-
zumab.

A. Chang [11] a conduit une étude sur
49 patients avec persistance de fluide
intrarétinien ou sous-rétinien et traités
antérieurement par anti-VEGF depuis au
moins 6 mois. En moyenne, ces patients
ont reçu 34,9 injections intravitréennes
sur 3,3 ans. Le protocole suivi dans cette
étude reprend le schéma décrit dans
l'AMM de l'aflibercept, à savoir une
phase d'induction de 3 injections espa-
cées chacune de 1 mois, puis 1 injection
bimestrielle.

Les résultats sont similaires à ceux pré-
sentés par Kumar *et al.* [12], à savoir
un gain statistiquement significatif au
niveau de l'acuité visuelle de 6 lettres
ETDRS à 24 semaines, gain se mainte-
nant à 12 mois. La réduction de l'épais-
seur centrale rétinienne en OCT est sta-
tistiquement significative lors de chaque
suivi par rapport à la valeur de réfère-
nce. La réduction maximale est observée aux
semaines 12 et 20, avec une réduction



moyenne de $127 \pm 134 \mu\text{m}$ à la semaine 12 et de $132 \pm 130 \mu\text{m}$ à la semaine 20. Lors de la dernière mesure de l'épaisseur centrale de la rétine, 33 % des yeux présentaient une réduction de plus de $100 \mu\text{m}$ et 10 % des yeux présentaient une réduction de plus de $150 \mu\text{m}$. 45 % des patients ne montraient plus de fluide à la semaine 12.

Les bénéfices fonctionnel et anatomique sur la réduction de l'épaisseur centrale rétinienne et sur la disparition ou la diminution de fluide intra- ou sous-rétinien sont largement observés dans les études publiées [9,11,12]. Néanmoins, le gain fonctionnel n'apparaît pas dans d'autres publications [10] qui présentent des résultats d'acuité visuelle stable, avec un suivi court de 1 à 3 mois.

Expérience au Centre Explore Vision

48 yeux de 48 patients ont été traités par aflibercept en *switch*, depuis juin 2013. Les patients (19 femmes et 29 hommes) étaient en moyenne âgés de 77 ans. L'acuité visuelle minimum était de 20/200. Les patients avaient eu en moyenne 14 IVT de ranibizumab.

Le protocole retenu était d'une injection bimestrielle basée sur un schéma de suivi mensuel de type PRN. 32 patients ont eu une seule injection d'aflibercept et 16 patients deux injections (50 % de retraitement à 2 mois).

Le gain visuel moyen observé, 8 semaines après la première injection, était de +9 lettres pour les 48 yeux et de +4 lettres à 16 semaines chez 12 patients (fig. 1). La réduction moyenne de l'épaisseur rétinienne était de $130 \mu\text{m}$, 16 semaines après la première injection (fig 2).

Le délai moyen entre les injections était de 59 jours en moyenne après la première IVT en *switch*, puis de 32 jours après la deuxième injection (fig. 3).

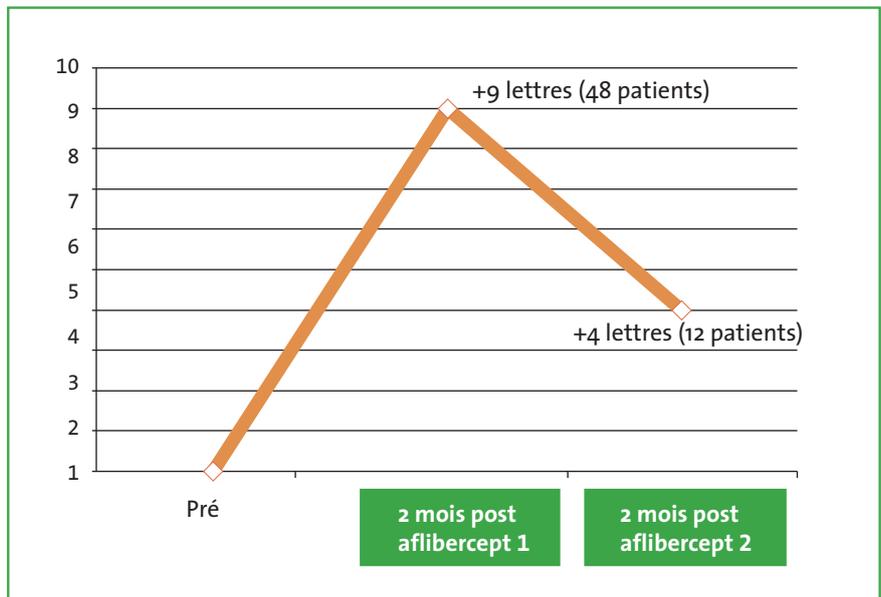
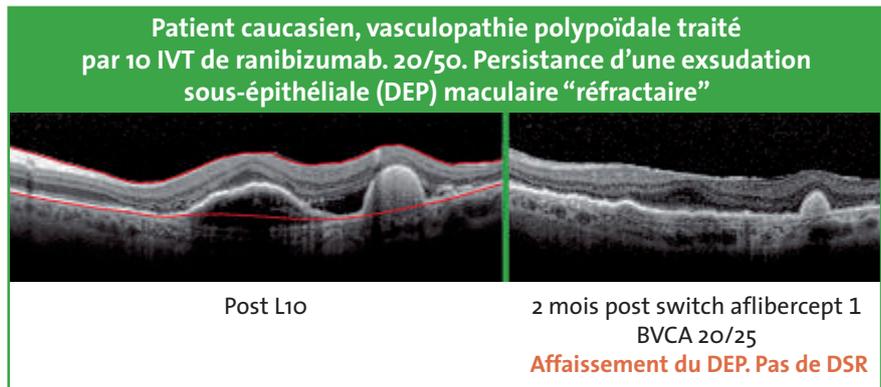


FIG. 1: Gain visuel moyen après 8 semaines de traitement.

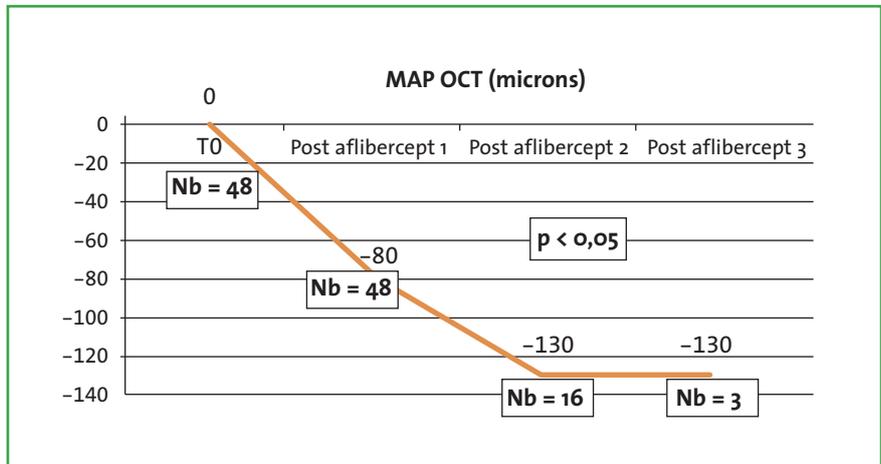


FIG. 2: Épaisseur rétinienne moyenne.

POINTS FORTS

- ➔ Mauvais répondeurs = sous-optimaux = réfractaires + résistants.
- ➔ Efficacité anatomique et fonctionnelle chez des patients *switchés* précocement vers l'Eylea (après 6 mois de monothérapie sans résultats).
- ➔ Le ranibizumab et l'aflibercept sont également indiqués en première intention.

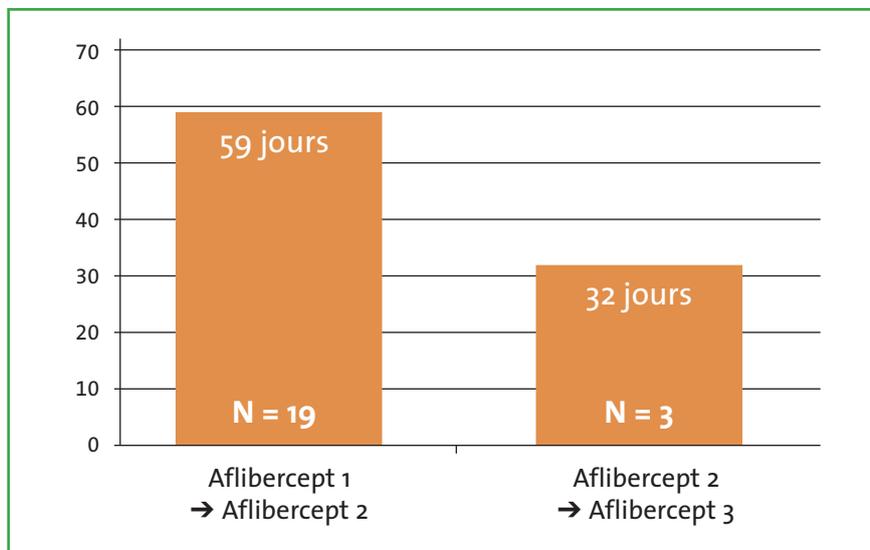


FIG. 3 : Délai entre deux injections.

Conclusion

De l'expérience internationale à l'expérience hexagonale naissante, une pratique se détache : celle de l'utilisation de l'aflibercept (en dehors de son spectre de première intention) pour les patients sous-optimaux ou mauvais répondeurs au ranibizumab ou au bévacizumab. Les publications futures nous éclaireront sur le choix soit d'un *switch* vers des injections bimestrielles PRN dépendantes (expérience de l'auteur) soit d'un *switch* vers un cycle d'induction complet. Nonobstant cet

aspect, l'efficacité fonctionnelle et anatomique de l'aflibercept tend à ne plus être à démontrer chez nos patients réfractaires résistants et récidivants.

Bibliographie

1. HEIER JS, BROWN DM, CHONG V *et al.* VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012; 119:2537-2548.
2. GASPERINI JL *et al.* Bévacicumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:14-20;

3. HOLASH J, DAVIS S, Papadopoulos N *et al.* VEGFF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002;99:11393-11398.
4. STEWART MW, ROSENFELD PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGFTrap. *Br J Ophthalmol*, 2008; 92:667-668.
5. STEWART MW. Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration: focus on aflibercept. *Clin Ophthalmol*, 2012; 6:1175-86.
6. ROSENFELD PJ, BROWN DM, HEIR JS *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355:1419-1431.
7. BROWN DM, KAISER PK, MICHELS M *et al.* Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355:1432-1444.
8. ABRAHAM P, YUE H, WILSON L. Randomized, double-masked, sham controlled trial for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*, 2010;150:315-324.
9. YONEKAWA Y, ANDREOLI C, MILLER JB *et al.* Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2013;156:29-35.
10. BAKALL B *et al.* Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab et ranibizumab. *Am J Ophthalmol*, 2013;156:15-22.
11. CHANG A, LI H, BROADHEAD GK *et al.* Intravitreal aflibercept for treatment resistant neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2013;S0161-6420(13)00795-1
12. KUMAR N, MARSIGLIA M, MREJEN S *et al.* Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2013;33:1605-1612.



➔ D. SAYAG

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

Innovant. Polyvalent. Différent.



Stellaris PC est une plate-forme combinée haute performance avec de nombreuses fonctionnalités qui s'appuie sur l'expérience éprouvée et la vision novatrice de Bausch+Lomb dans le domaine vitréorétinien pour remodeler le paysage chirurgical en offrant le nec plus ultra en matière de **choix de procédure**.

BAUSCH+LOMB
Chirurgie

Stellaris[®] PC
Vision Enhancement System

www.bausch-chirurgie.fr

EYLEA® est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA)



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



NOUVEAU



La dose recommandée d'EYLEA® est de 2 mg d'affibercept, correspondant à 50 microlitres.

A l'instauration du traitement, EYLEA® est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections.

Après les 12 premiers mois de traitement par EYLEA®, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques. Dans ce cas, le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin administrant le traitement et ces visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections programmées⁽¹⁾.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : EYLEA® 40 mg/ml, solution injectable en flacon ou en seringue pré-remplie. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : 1 mL de solution pour injection contient 40 mg d'affibercept. 3. FORME PHARMACEUTIQUE : Solution injectable. 4. DONNÉES CLINIQUES. Indications thérapeutiques : EYLEA® est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Posologie et mode d'administration : Injection intravitréenne par des médecins qualifiés, expérimentés dans l'administration d'injections intravitréennes. Posologie : La dose recommandée d'EYLEA® est de 2 mg d'affibercept, correspondant à 50 microlitres. Populations particulières. Mode d'administration : Contient plus que la dose recommandée de 2 mg. Le volume excédentaire à éliminer avant l'injection. Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active affibercept ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit. Infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée. Inflammation intraoculaire sévère active. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Endophtalmie. Élévation de la pression intraoculaire. Immunogénicité. Effets systémiques. Autre. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions. Fécondité, grossesse et allaitement : Grossesse : Utilisation non recommandée. Allaitement : Utilisation non recommandée. Fécondité. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas récupéré une fonction visuelle suffisante. Effets indésirables : Effets indésirables graves liés à la procédure d'injection (observés dans moins de 1 injection intravitréenne d'EYLEA® sur 1 000) : endophtalmie, cataracte traumatique et élévation passagère de la pression intraoculaire. Effets indésirables les plus fréquents (chez au moins 5% des patients traités par EYLEA®) : hémorragie conjonctivale, douleur oculaire, décollement du vitré, cataracte, corps flottants vitréens et élévation de la pression intraoculaire. Surdosage : Peut entraîner une élévation de la pression intraoculaire. 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES. Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : médicaments ophtalmiques/médicaments contre la néovascularisation. Code ATC : S01LA05. Propriétés pharmacocinétiques. Données de sécurité préclinique. 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES. Liste des excipients. Incompatibilités : Ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Durée de conservation : 2 ans. Précautions particulières de conservation : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon ou la seringue pré-remplie dans son blister dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Nature et contenu de l'emballage extérieur : Boîte de 1. Précautions particulières d'élimination et manipulation : Usage unique exclusivement. 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Bayer Pharma AG. D-13342 Berlin. Allemagne. 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : EU/1/12/797/001 - 267 835-0 ou 34009 267 835 0 1 ; EYLEA® 40 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie - Seringue pré-remplie (verre) - Boîte de 1 seringue pré-remplie. EU/1/12/797/002 - 267 836-7 ou 34009 267 836 7 9 ; EYLEA® 40 mg/ml, solution injectable en flacon - Flacon (verre) - Boîte de 1 flacon. Code CIP flacon : 267 836-7 ou 34009 267 836 7 9. Code CIP seringue pré-remplie : 267 835-0 ou 34009 267 835 0 1. 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION : Décembre 2012. 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : Septembre 2012. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE : Liste 1. Uniquement sur ordonnance. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Produit non disponible, non remboursable Sec. Soc, non agréé coll. à la date du 31 décembre 2012. Demandes à l'étude. Représentant local : Bayer Santé, 220 avenue de la recherche 59120 Loos. Tél (N° vert) : 0 800 87 54 54. www.bayerhealthcare.fr. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Pour plus d'informations, vous pouvez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site internet de l'ANSM ou sur demande auprès de notre laboratoire.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit.

Produit non disponible, non remboursable à la date du 31/12/2012.
Demandes d'admission à l'étude.

 **EYLEA®**
(affibercept 40 mg/ml, solution injectable)