

Le dossier :
Neuropathies optiques non
glaucomateuses de l'adulte

Coordination : C. Vignal-Clermont



Maculopathie au tamoxifène

Biothérapies et conjonctivites allergiques

**La prise en charge du futur de la rétinopathie diabétique
et de l'œdème maculaire diabétique**

La surface oculaire passe l'examen : virtuel ou présentiel ?

E-bulle et délivrance de l'information au patient

Intérêt de l'IRM fonctionnelle en chirurgie de la presbytie

www.realites-ophtalmologiques.com

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

ENSEMBLE, POUR SOULAGER LA SÉCHERESSE OCULAIRE SECONDAIRE DE VOS PATIENTS

SystaneTM
ULTRA

Jusqu'à **59%*** des
patients atteints de
GLAUCOME
ont de la sécheresse
oculaire¹, comme Maria.

Les patients atteints de
glaucome subissent une
modification importante
du film lacrymal qui peut
être induite par² :

le **traitement
médicamenteux**

la **chirurgie** pour
contrôler la pression
intraoculaire

la **maladie**.

Les modifications de la
structure du film lacrymal
induites par les traitements
anti-glaucomeux
engendrent de la sécheresse
oculaire par **déficit aqueux**.²

**SÉCHERESSE OCULAIRE
PAR DÉFICIT AQUEUX**



*40 à 59% des patients atteints de glaucome ont une sécheresse oculaire.

1. Nijm LM, De Benito-Llopis L, Rossi GC, et al. Understanding the Dual Dilemma of Dry Eye and Glaucoma: An International Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020;9(6):481-490. 2. Mastropasqua R, Agnifili L, Mastropasqua L. Structural and Molecular Tear Film Changes in Glaucoma. *Curr Med Chem*. 2019;26(22):4225-4240.

Mentions obligatoires : SYSTANETM ULTRA et SYSTANETM ULTRA UD Gouttes oculaires lubrifiantes sont indiqués dans le traitement de l'œil sec pour le soulagement temporaire des brûlures et des irritations dues à la sécheresse oculaire. SYSTANETM ULTRA et SYSTANETM ULTRA UD Gouttes oculaires lubrifiantes peuvent être aussi utilisés pour lubrifier et hydrater les lentilles de contact journalières, à port prolongé ou jetables, en silicone hydrogel ou souples (hydrophiles). Sans conservateur. Veuillez lire attentivement les instructions figurant dans les notices et sur les étiquetages. Pour la liste complète des indications, des contre-indications et des avertissements, veuillez consulter les notices. Dispositifs médicaux de classe IIb - Organisme notifié : CE 0123 TÜV SÜD - Fabricant : Alcon Laboratories, Inc. Conditions de prise en charge : *Indication remboursée :* Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (type carbomères). *Modalités de prescription :* Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. Flacon de 10 ml : Prise en charge LPPR : 8,73€, Prix limite de vente : 11,01€. Boîte de 30 unidoses : Prise en charge LPPR : 4,60€.

Brèves

Atrophie géographique : un accord FDA pour le pegcetacoplan

Accord d'un agrément FDA en février 2023 pour Syfovre (pegcetacoplan), un inhibiteur du complément pour le traitement de l'atrophie géographique. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/apellis-pharmas-eye-disorder-drug-gets-fda-approval-2023-02-17/> (accédé en mars 2023)

La Food and Drug Administration (FDA) vient d'accorder un agrément pour le pegcetacoplan, un inhibiteur du complément commercialisé par Apellis Pharmaceuticals [1]. L'assertion selon laquelle il n'existe pas de traitement actuellement disponible pour l'atrophie géographique est donc devenue caduque au début de l'année 2023 (**fig. 1**)!

Parmi les multiples pistes de traitement de l'atrophie géographique, l'inhibition du complément s'est révélée prometteuse, en particulier en 2017 lors de la publication des résultats de l'étude Mahalo concernant le lampalizumab, un inhibiteur du facteur D du complément [3]. La molécule avait soulevé une certaine agitation médiatique et surtout beaucoup d'espoirs chez les patients concernés... jusqu'à l'arrêt des études Chroma et Spectri en 2019 faute de résultat favorable [4]. L'investigation de cette piste du complément s'est cependant poursuivie et

deux essais cliniques randomisés ciblant le C3 (pegcetacoplan) [5] ou le C5 (avacincaptad pegol) [6] ont montré que ces voies d'inhibition du complément étaient associées à une réduction de la croissance des plages d'atrophie. L'agrément FDA du pegcetacoplan fait logiquement suite à ces résultats.

L'inhibition du complément à des fins thérapeutiques s'est révélée difficile à démontrer, probablement parce qu'il s'agit d'un système comportant une trentaine de protéines plasmatiques ou associées aux membranes cellulaires [2]. Par comparaison, l'utilisation des anti-VEGF a pu constituer un succès thérapeutique rapide pour les complications néovasculaires de la maladie parce que ces molécules ont une cible unique.

Peu après cet agrément FDA, les cours de l'action d'Apellis ont grimpé de 20 % et la compagnie a annoncé à Reuters un prix de l'ordre de 2 000 \$ par flacon [1]. Les inhibiteurs du complément nécessitent généralement une injection intravitréenne mensuelle.

Au milieu des années 2000, les anti-VEGF se sont rapidement imposés malgré un prix qui semblait prohibitif à l'époque parce qu'ils permettaient d'améliorer l'acuité visuelle moyenne des patients puis de maintenir le gain d'acuité visuelle. Pour l'atrophie géographique, l'enjeu est actuellement différent. L'avènement des inhibiteurs du complément, leur utilisation préférentielle au début de la maladie vont certainement représenter un tournant dans la prise en charge des patients avec une atrophie géographique. Cependant, il s'agit actuellement de freiner l'extension des plages d'atrophie au bord de la zone centrale pour retarder une éventuelle baisse d'acuité visuelle à l'avenir. Le choix des indications sera très probablement un paramètre important de succès de ces molécules.

Il est tentant de rapprocher ces résultats de ceux du rapport 29 de l'AREDS-2 publié il y a quelques mois et montrant que le régime méditerranéen est également associé à un ralentissement modéré de l'évolution de l'atrophie géographique [7]. La conception de l'étude est tout à fait différente de celles validant les inhibiteurs du complément. Il s'agissait d'une étude rétrospective basée sur des questionnaires alimentaires. L'effet associé au régime méditerranéen est modeste (15 % entre les tertiles 1 et 3 de l'étude). Pourtant, comme c'est le cas pour les inhibiteurs du complément, le rythme habituellement lent de l'évolution de l'atrophie géographique peut indiquer qu'un ralentissement modeste de l'évolution permet de retarder l'atteinte de la zone centrale et la perte d'acuité visuelle.

L'ordre de grandeur de la prévention par les inhibiteurs du complément est similaire avec ralentissement de la progression des plages d'atrophie d'environ 17 % dans les résultats regroupés des deux essais de phase III du pegcetacoplan et de 27 % dans un essai de phase II/III de l'avacincaptad pegol [6, 8].

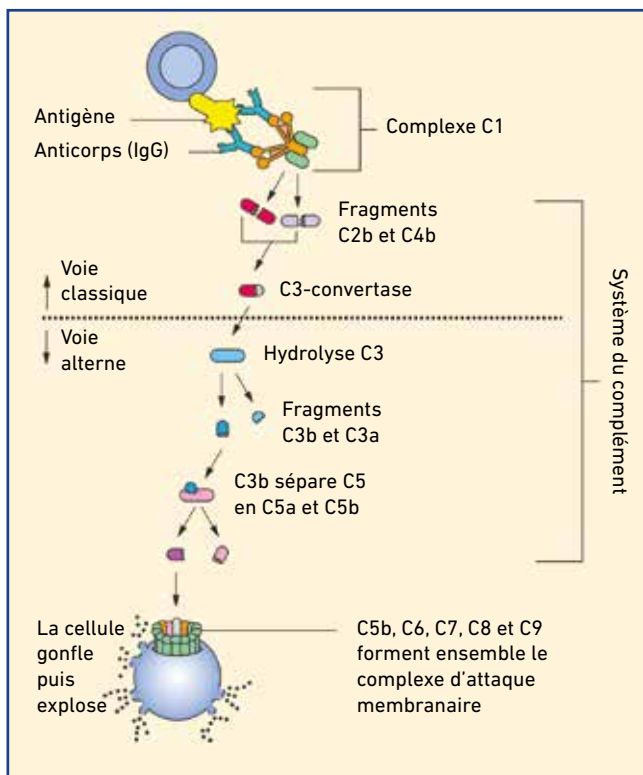


Fig. 1 : Schématisation du système du complément. L'activation du C3 et son clivage conduisent à l'assemblage du complexe d'attaque membranaire (CAM) et au recrutement des leucocytes. Source : Wikipedia [2].

Brèves

Enfin, certains inhibiteurs du complément peuvent comporter un risque accru d'évolution vers une néovascularisation [9].

Au contraire, le régime méditerranéen semble associé à une diminution du risque de progression vers la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire [10] et il comporte en outre de multiples intérêts tant pour la santé oculaire que systémique. Paradoxalement dans ce contexte, les compléments micronutritionnels n'ont pas vraiment fait la preuve de leur efficacité pour freiner l'évolution de l'atrophie géographique [11]. Ces compléments micronutritionnels sont prescrits chez les patients porteurs d'une atrophie géographique pour limiter le risque d'une complication néovasculaire.

Pour conclure, l'atrophie géographique peut actuellement faire l'objet d'un traitement médicamenteux ayant démontré son efficacité pour freiner l'évolution des plages d'atrophie et retarder ou empêcher l'atteinte de la zone centrale. Il s'agit là d'une avancée thérapeutique importante qui va changer la prise en charge de la DMLA. La mise en place du pegcetacoplan aux États-Unis et l'extension de l'agrément à l'Union européenne feront partie de l'actualité de la DMLA dans les prochains mois. En attendant, on peut tout au moins recommander à nos patients l'huile d'olive, les fruits et légumes colorés, les céréales complètes et la consommation modérée de viande rouge.

BIBLIOGRAPHIE

1. Accord d'un agrément FDA en février 2023 pour Syfovre, un inhibiteur du complément pour le traitement de l'atrophie géographique. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/apellis-pharmas-eye-disorder-drug-gets-fda-approval-2023-02-17/>. Accédé en février 2023.
2. Système du complément (Wikipedia). https://fr.wikipedia.org/wiki/Système_du_complément. Accédé en février 2023.
3. YASBAN BL, WILLIAMS DF, HOLZ FG *et al.* Targeting factor D of the alternative complement pathway reduces geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration. *Sci Transl Med*, 2017;9:eaaf1443.
4. HEIER JS, PIERAMICI D, CHAKRAVARTHY U *et al.* Visual Function Decline Resulting from Geographic Atrophy: Results from the Chroma and Spectri Phase 3 Trials. *Ophthalmol Retina*, 2020;4:673-688.
5. LIAO DS, GROSSI FV, EL MEHDI D *et al.* Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Phase 2 Trial. *Ophthalmology*, 2020;127:186-195.
6. JAFFE GJ, WESTBY K, CSAKY KG *et al.* C5 Inhibitor Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Pivotal Phase 2/3 Trial. *Ophthalmology*, 2021;128:576-586.
7. AGRON E, MARES J, CHEW EY *et al.*; AREDS2 Research Group. Adherence to a Mediterranean Diet and Geographic Atrophy Enlargement Rate: Age-Related Eye Disease Study 2 Report 29. *Ophthalmol Retina*, 2022;6:762-770.
8. APPELLIS. Apellis announces top-line results from Phase 3 DERBY and OAKS studies in geographic atrophy (GA) and plans to submit NDA to FDA in the first half of 2022. <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/09/09/2294782/0/en/Apellis-Announces-Top-Line-Results-from-Phase-3-DERBY-and-OAKS-Studies-in-Geographic-Atrophy-GA-and-Plans-to-Submit-NDA-to-FDA-in-the-First-Half-of-2022.html>. Accédé en février 2023.
9. KEENAN TDL. Local Complement Inhibition for Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration: Prospects, Challenges, and Unanswered Questions. *Ophthalmol Sci*, 2021;1:100057.
10. KEENAN TD, AGRÓN E, MARES J *et al.* Adherence to the Mediterranean Diet and Progression to Late Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Studies 1 and 2. *Ophthalmology*, 2020;127:1515-1528.
11. DESMETTRE T. Geographic Atrophy and micronutritional supplements: A complex relationship. *J Fr Ophtalmol*, 2019;42:1111-1115.

PDT en demi-dose et CRSC : pas de risque de brûlure maculaire dans les études SPECTRA et PLACE

FEENSTRA HMA, DIEDEREN RMH, LAMME MJCM *et al.* Increasing evidence for the safety of fovea-involving half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2023;43:379-388.

Deux essais avec tirage au sort et groupe témoin ont récemment démontré l'efficacité de la thérapie photodynamique (PDT) en demi-dose pour résoudre le décollement séreux rétinien (DSR) et améliorer les performances visuelles des patients présentant une chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) chronique. D'une part, l'étude PLACE a montré la supériorité de la PDT à demi-dose par rapport au traitement laser micropulse infraclinique [1], d'autre part l'étude SPECTRA a montré que l'efficacité de la PDT à demi-dose était nettement supérieure au traitement oral par éplérénone [2].

La PDT "standard" consiste en une injection intraveineuse de 6 mg/m² de vertéporfine suivie d'une irradiation au laser infrarouge (690 nm) avec une fluence de 50 J/cm² du spot de traitement. La PDT est actuellement utilisée principalement pour traiter les CRSC chroniques, les vasculopathies polypoidales choroïdiennes et les hémangiomes choroïdiens. Elle est aussi utilisée occasionnellement en association avec un traitement anti-VEGF pour traiter les néovaisseaux maculaires de la DMLA résistants à une monothérapie anti-VEGF.

La PDT a été introduite pour le traitement des CRSC chroniques au début des années 2000 et validée dans des essais cliniques ultérieurs [3]. Des protocoles de PDT à dose ou fluence réduites

ont été développés au milieu des années 2000 pour diminuer le risque d'effets indésirables, notamment l'ischémie choroïdienne avec perte de vision transitoire, l'atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP) et la néovascularisation maculaire [4]. Les protocoles de demi-fluence (25 J/cm²) ou de demi-dose (3 mg/m²) ont été utilisés et parfois combinés dans des protocoles de demi-fluence et de demi-dose.

Les auteurs de cet article publié en mars dans *Retina* ont repris les données des études PLACE et SPECTRA pour évaluer la sécurité de la PDT demi-dose en recherchant des signes de développement d'une atrophie de l'EP maculaire après traitement. Les données de 57 patients avec une CRSC chronique traités par PDT demi-fluence comportant un spot maculaire ont été analysées. Des coupes OCT et les clichés en autofluorescence lors de la visite initiale et lors des examens successifs après traitement ont été réalisés.

Les auteurs montrent que la membrane limitante externe rétrofovéale était considérée comme continue chez 21 des 57 patients (36,8 %) au départ, et la zone ellipsoïde sous-fovéale était considérée comme continue chez 5 des 57 patients (8,8 %) lors de l'examen initial, ce qui s'est amélioré pour atteindre 50 des 51 (98,0 %) et 32 des 51 (62,7 %) lors de la visite finale à 2 ans, respectivement ($p < 0,001$ dans les deux cas). Des plages d'hypo-autofluorescence du fond d'œil étaient présentes chez 25 des 55 patients (45,5 %) au départ et chez 23 des 51 patients (45,1 %) lors de la visite finale ($p = 0,480$).

Chez les patients des études PLACE et SPECTRA, avec la thérapie photodynamique unique à demi-dose, avec spot maculaire, une amélioration significative de la structure et de la fonction rétinienne a été observée lors du suivi. Aucun des patients n'a développé d'atrophie maculaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. VAN DIJK EHC, FAUSER S, BREUKINK MB *et al.* Half-dose photodynamic therapy versus high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy: the PLACE trial. *Ophthalmology*, 2018;125:1547-1555.
2. VAN RIJSSEN TJ, VAN DIJK EHC, TSONAKA R *et al.* Half-dose photodynamic therapy versus eplerenone in chronic central serous chorioretinopathy (SPECTRA): a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol*, 2022;233:101-110.
3. VAN RIJSSEN TJ, VAN DIJK EHC, YZER S *et al.* Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Prog Retin Eye Res*, 2019;73:100770.
4. IACONO P, DA POZZO S, VARANO M *et al.* Photodynamic Therapy with Verteporfin for Chronic Central Serous Chorioretinopathy: A Review of Data and Efficacy. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020;13:349.



T. DESMETTRE

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.

Traitement symptomatique de la conjonctivite allergique saisonnière traitement de deuxième intention après les mesures d'éviction ou d'élimination de l'allergène¹

NOUVEAU

KETAZED[®]

Kétotifène 0,25mg/mL, collyre en solution

Le King Size* de l'allergie

1. Avis Commission de la Transparence HAS 22 septembre 2021 – KETAZED[®] 2. Base ANSM – Consultée le 19/10/2022 3.RCP KETAZED[®] * Grande taille.

MKT-ME-KET-APR-0004-102022 - 22/10/66820967/PW/007

Seul
Flacon
de 10 mL²

Sans
conservateur³

KETAZED[®] est un hybride de la spécialité de référence
ZAGRAPA 0,25 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose.

Avant de prescrire, consultez la place
dans la stratégie thérapeutique
de la spécialité de référence sur
www.has-sante.fr

- Agréé collectivités
- Remb. Séc. Soc. 30 %
- CIP : 34009 302 196 7 6
- Liste II

Pour une information complète, consultez
le Résumé des Caractéristiques du Produit
sur la base de données publique du médicament
en flashant ce QR Code ou directement sur internet :
<http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr>



COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J.P. Adenis, Pr J.L. Arné, Pr Ch. Baudouin,
Pr T. Bourcier, Pr A. Brézin, Pr A. Bron,
Pr E.A. Cabanis, Pr G. Chaîne,
Pr B. Cochener, Pr J. Colin, Pr Ch. Corbe,
Pr G. Coscas, Pr C. Creuzot-Garcher,
Pr P. Denis, Pr J.L. Dufier, Pr A. Gaudric,
Pr T. Hoang-Xuan, Pr J.F. Korobelnik,
Pr P. Le Hoang, Dr S. Liotet, Pr F. Malecaze,
Pr P. Massin, Dr S. Morax, Pr J.P. Nordmann,
Pr J.P. Renard, Pr J.F. Rouland, Pr J.A. Sahel,
Pr G. Soubrane, Pr E. Souied, Pr P. Turut,
Pr M. Weber

COMITÉ DE LECTURE

Dr M. Assouline, Dr C. Boureau,
Dr S. Defoort-Dhellemmes, Dr L. Desjardins,
Dr B. Fayet, Dr C. Albou-Ganem,
Dr S. Leroux-les-Jardins, Dr G. Quentel,
Dr B. Roussat, Dr E. Sellem,
Dr M. Tazartes, Dr M. Ullern

COMITÉ DE RÉDACTION

Dr F. Auclin, Dr S.Y. Cohen,
Dr M.A. Espinasse-Berrod,
Dr F. Fajnkuchen, Dr J.L. Febbraro,
Dr M.N. George, Dr J.F. Girmens,
Dr S. Hammoud, Dr Y. Lachkar,
Dr Y. Le Mer, Dr D.A. Lebuissou,
Dr F. Malet, Dr M. Pâques, Dr C. Peyre,
Dr J.J. Saragoussi, Dr R. Tadayoni, Dr F. Vayr

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr T. Desmettre, Dr D. Gatineau

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr T. Amzallag

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Oudry

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

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

IMPRIMERIE

Impression: espaceGrafic
Mutilva Baja – Espagne
Commission paritaire: 0126 T 81115
ISSN: 1242 – 0018
Dépôt légal: 1^{er} trimestre 2023

Sommaire

Mars 2023

n° 299

BRÈVES

**5 Atrophie géographique :
un accord FDA pour le
pegcetacoplan**

**PDT en demi-dose et CRSC :
pas de risque de brûlure maculaire
dans les études SPECTRA et PLACE**
T. Desmettre

LE DOSSIER

**Neuropathies optiques non
glaucomateuses de l'adulte**

10 Éditorial
C. Vignal-Clermont

12 Les névrites optiques
F. Maestri

18 Neuropathies optiques ischémiques
R. Maalej

24 Neuropathies optiques héréditaires
E. Tournaire-Marques

**30 Neuropathies optiques
compressives**
C. Cochard

39 En pratique, on retiendra

TOXICITÉS MÉDICAMENTEUSES RÉTINIENNES

40 Maculopathie au tamoxifène
C. Rohart

REVUES GÉNÉRALES

**42 Biothérapies et conjonctivites
allergiques**
B. Garnotel, B. Mortemousque

**49 La prise en charge du futur de
la rétinopathie diabétique et de
l'œdème maculaire diabétique**
A. Giocanti-Aurégan

**54 La surface oculaire passe l'examen :
virtuel ou présentiel ?**
A. Auger, R.-J. Pisella

**61 E-bulle et délivrance de l'information
au patient**
R.-L. Cornut

**64 Intérêt de l'IRM fonctionnelle
en chirurgie de la presbytie**
D. Touboul



Un bulletin d'abonnement est en page 23.

Image de couverture :
© R. Maalej

Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte

Éditorial

Lorsque la présentation clinique est typique, le diagnostic de neuropathie optique non glaucomateuse peut être suspecté et souvent affirmé dès l'examen clinique, qu'elle soit inflammatoire, ischémique, héréditaire ou compressive. Les explorations complémentaires permettent d'en confirmer le mécanisme et de préciser son étiologie.



C. VIGNAL-CLERMONT
Département Ophtalmologie,
Hôpital Fondation Rothschild, PARIS.

Les données cliniques qui permettent d'approcher le diagnostic n'ont pas varié au cours des années : le terrain (âge, antécédents, traitements en cours), les facteurs déclenchants et les symptômes accompagnant le trouble visuel (douleur éventuelle et cinétique du trouble visuel) ainsi que les données de l'examen oculaire permettent de programmer le bilan étiologique. Les points cliniques importants de chacune de ces neuropathies sont rapportés dans chaque chapitre dédié de ce dossier.

Les nouveautés portent sur les explorations diagnostiques :

- l'imagerie oculaire par OCT avec une meilleure définition et une reproductibilité des machines ;
- l'arrivée de protocoles centrés sur la papille qui ont permis de mettre en évidence de nouvelles entités comme les PHOMS (formations ovoïdes hyperréfléctives péri-papillaires) ;
- les mesures des fibres ganglionnaires péri-papillaires et du complexe ganglionnaire maculaire qui contribuent à un meilleur suivi ;
- les innovations concernent aussi l'imagerie cérébrale et des voies visuelles par IRM.

Les progrès de l'immunologie avec la découverte des anticorps spécifiques anti-Aquaporine 4 et anti-MOG ont permis l'individualisation de nouvelles étiologies de névrites optiques réclamant une prise en charge et un traitement plus agressifs.

>>> **Le Dr Federico Maestri** présente les atypies cliniques qui doivent faire suspecter ces pathologies démyélinisantes sévères du système nerveux central (SNC) et leur prise en charge.

>>> La neuropathie optique ischémique est la plus fréquente des neuropathies optiques non glaucomateuses après 50 ans. L'artérite à cellules géantes doit toujours être recherchée, éliminée ou confirmée immédiatement. **Le Dr Rim Maalej** présente ici les dernières recommandations diagnostiques de la Société Européenne de Rhumatologie qui réserve la réalisation d'une biopsie d'artère temporale aux diagnostics incertains. Elle rapporte l'intérêt de réaliser précocement des séquences d'IRM sur les parois des vaisseaux crâniens afin de faire le diagnostic de maladie de Horton en cas de doute. Si le traitement de la forme non artéritique reste aujourd'hui limité à l'équilibration des facteurs de risque vasculaire, celui de la maladie de Horton par corticothérapie est codifié et urgent.

>>> Les neuropathies optiques héréditaires qui ont bénéficié des progrès de la génétique sont développées par **le Dr Émilie Tournaire**. Devant une baisse visuelle bilatérale rapide et indolore faisant suspecter une neuropathie optique de Leber, le séquençage de la totalité de l'ADN mitochondrial est actuellement réalisé et une

thérapie génique est en cours d'évaluation chez les patients présentant la mutation la plus fréquente. Les mutations de l'ADN nucléaire se traduisent par un tableau clinique en règle générale progressif et 108 gènes peuvent être testés.

>>> Enfin, la neuropathie optique compressive est LE diagnostic qu'il faut éliminer, en particulier en cas de découverte d'une atrophie optique inexplicée ou de glaucome à pression normale atypique. **Le Dr Catherine Cochard** présente ici les causes les plus fréquentes de ces compressions du nerf optique.

Pour conclure, l'ensemble de ces articles nous rappelle qu'en neuro-ophtalmologie, si la clinique reste reine, les avancées récentes, notamment dans les domaines de l'imagerie, l'immunologie et la génétique, permettent un diagnostic étiologique plus rapide de chacune de ces neuropathies optiques non glaucomateuses. Les avancées thérapeutiques sont également au rendez-vous pour certaines d'entre elles et sont évoquées dans ce dossier.

Je vous souhaite une bonne lecture !

■ Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte

Les névrites optiques

RÉSUMÉ : Le diagnostic de névrite optique, ou neuropathie optique inflammatoire (NOI), d'abord évoqué sur des arguments cliniques, est confirmé par l'imagerie cérébrale et des voies visuelles. Une NOI active se caractérise en IRM par un hypersignal T2 ou FLAIR rehaussé par l'injection de gadolinium. Elle doit faire rechercher une étiologie, avant tout une sclérose en plaques ou d'autres maladies démyélinisantes associées à des anticorps particuliers. Rarement, elle peut être révélatrice d'une maladie inflammatoire systémique ou infectieuse. Sa prise en charge initiale passe par un traitement par corticoïdes à fortes doses.



F. MAESTRI

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Les névrites optiques (NO) ou neuropathies optiques inflammatoires (NOI) forment un groupe de neuropathies de mécanisme inflammatoire mais d'étiologies diverses. Leur présentation clinique et radiologique possède une trame commune avec des particularités étiologiques. Nous verrons d'abord les critères de NOI typiques et atypiques, puis leurs caractéristiques étiologiques diverses.

■ Faire le diagnostic de NOI

Le diagnostic de NOI passe d'abord par la suspicion clinique, certifiée ensuite par l'imagerie, avant de rechercher une cause.

1. Diagnostic positif

Une neuropathie optique inflammatoire typique se définit par une atteinte du nerf optique telle que (*fig. 1*) :

>>> Sur le plan anamnestique :

- Le symptôme principal est la sensation de flou visuel, rapidement progressif, qui s'installe en 48 à 72 heures, mais en règle générale moins de 2 semaines, avec une acuité visuelle le plus souvent supérieure à "compte les doigts" [1].

- Une douleur orbitaire (92 %), aggravée par les mouvements oculaires (87 %), précède le plus souvent les symptômes visuels (40 %) et parfois leur succède [1]. La douleur est un symptôme majeur dans l'anamnèse d'une NOI car très évocateur de son caractère inflammatoire, en particulier au cours d'une sclérose en plaques (SEP) [2].

- Un déficit pupillaire afférent relatif (DPAR) doit être recherché par illumination alternée des pupilles dans l'obscurité. Il localise la NOI du côté du DPAR. Son absence peut être trompeuse en cas d'examen mal réalisé ou chez un patient présentant une NOI minime. Son absence peut également induire en erreur en cas de séquelles de NO controlatérale, connue ou passée inaperçue, de même que dans certaines lésions des bandelettes optiques qui présentent un DPAR controlatéral.

>>> Sur le plan épidémiologique, une NOI typique concerne la femme dans 77 % des cas, avec un âge moyen de 32 ans, caucasienne dans 85 % des cas [1, 3].

>>> Sur le plan fonctionnel on retrouve à la phase aiguë une altération du champ visuel (CV) dont la topographie est tout à fait aspécifique, avec une dyschromatopsie et une baisse d'acuité visuelle en cas d'atteinte centrale.

Nouveau



10 mg/ml solution injectable
(ranibizumab)

Ranivisio[®], premier biosimilaire commercialisé du ranibizumab de référence*



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

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

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ^{2,3} :

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

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

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE ^{1,2} :

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

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

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

Il existe des outils de réduction des risques à consulter avant de prescrire et à remettre à vos patients.

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

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



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

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

* ranibizumab de référence : LUCENTIS[®]

Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte

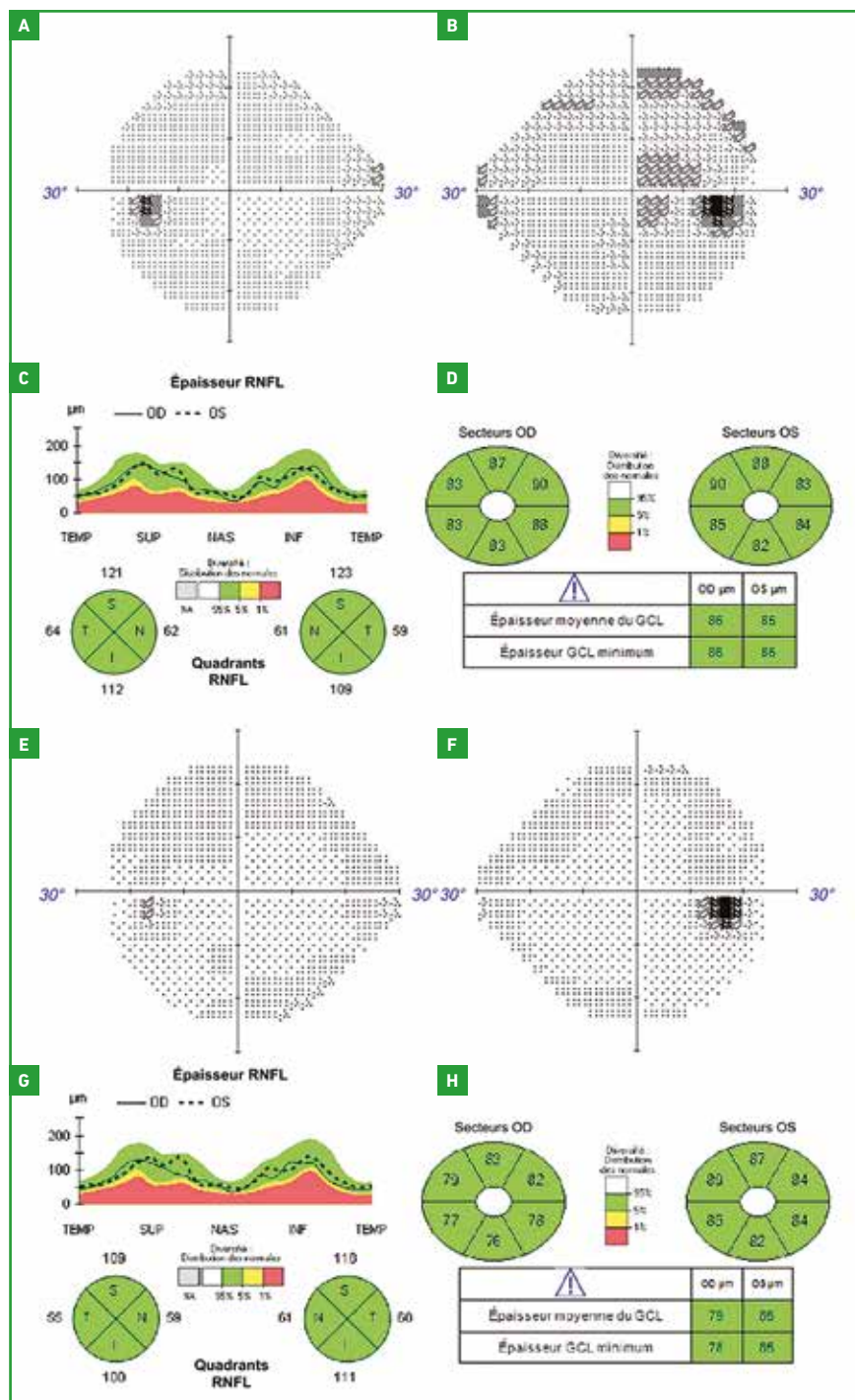


Fig. 1 : Femme caucasienne de 32 ans ayant présenté une NOI typique avec une baisse d'acuité visuelle droite associée à des douleurs rétro-orbitaires à la mobilisation, sans œdème papillaire. La suspicion de NOI a été confirmée par un hypersignal T2 du nerf optique droit avec prise de contraste. Cette NOI a permis le diagnostic de SEP. L'œil gauche ne présentait pas d'anomalies au champ visuel Humphrey 24.2 initial (A), alors que l'œil droit présentait un déficit diffus (B). L'OCT initial était normal en RNFL (C) et en GCC (D). La patiente a bénéficié d'un traitement par bolus de MP IV 1 g pendant 3 jours. Après 6 mois d'évolution, le champ visuel était normal à gauche (E) et à droite (F). L'OCT présentait alors une atrophie relative, minime en RNFL (G) et GCC (H) à l'œil droit, alors que l'œil gauche restait identique.

>>> Sur le plan structural, 35 % des cas seulement présentent un œdème papillaire, minime, sans hémorragies et sans exsudats, à la phase aiguë [1]. À distance de l'épisode se développe une atrophie du nerf, caractérisée par une pâleur papillaire, bien visible en tomographie en cohérence optique (OCT) par une diminution de l'épaisseur des fibres visuelles péripapillaires ou *peripapillary retinal nerve fiber layer* (p, mais RNFL).

2. Critères d'atypie (fig. 2)

Les critères cliniques de NOI typiques ont été déterminés par l'étude "Optic Neuritis Treatment Trial" (ONTT) et définissent la névrite optique démyélinisante secondaire à une SEP, tandis que les critères d'atypie sont en défaveur de cette cause et évoquent plutôt une NO d'une autre étiologie ou d'un autre mécanisme, ischémique ou compressif en particulier.

Ces critères d'atypie sont le pendant de ceux listés dans le paragraphe précédent :

>>> Concernant la baisse d'acuité visuelle (BAV), elle est atypique lorsqu'elle est bilatérale, inférieure à "compte les doigts" et encore plus si la vision est nulle à "perception lumineuse négative", se poursuivant au-delà de 2 semaines et sans aucune amélioration à 6 mois [1].

>>> Concernant la douleur, son absence est un critère d'atypie puisqu'elle est absente dans seulement 8 % des NOI [1].

>>> L'atypie concerne également la NO survenant chez un homme, un patient mélanoderme ou asiatique, ou chez un patient ayant moins de 18 ans ou plus de 50 ans [1].

>>> À l'inverse, l'aspect de champ visuel n'oriente pas vers une cause. Par exemple, un déficit altitudinal, classiquement décrit dans une NO ischémique, est la présentation la plus fréquente en cas de NOI et survient dans 28,8 % des cas [1].

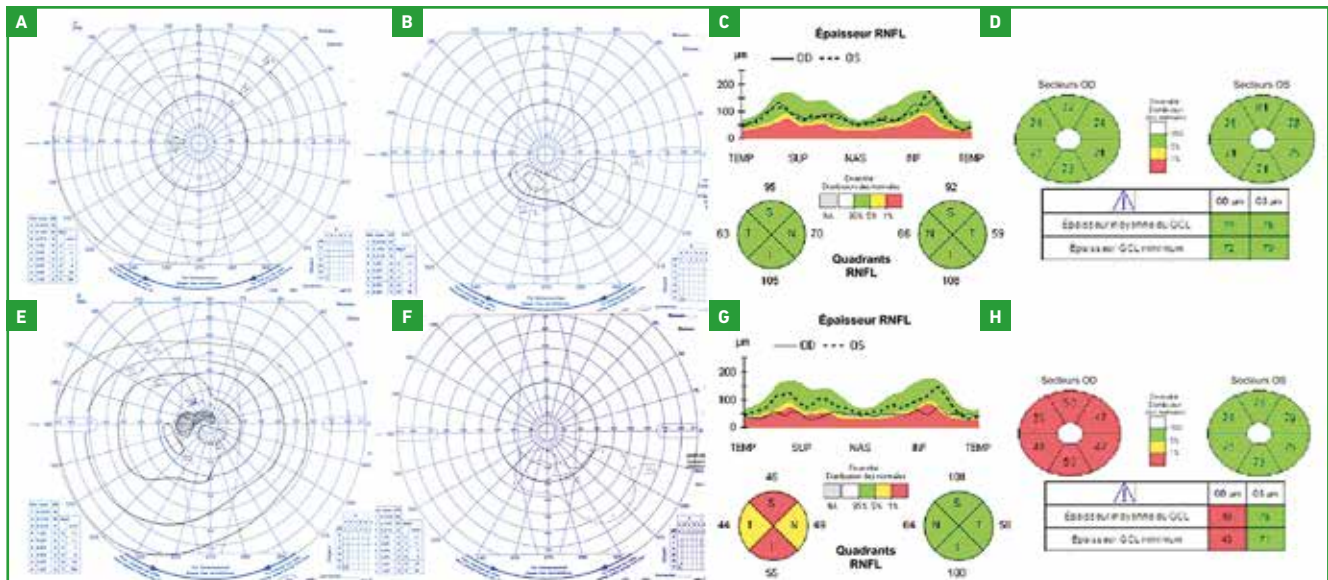


Fig. 2 : Homme caucasien de 72 ans ayant présenté une NOI atypique avec une baisse d'acuité visuelle droite profonde à compte les doigts, sans douleurs rétro-orbitaires à la mobilisation, sans œdème papillaire. La NOI a été confirmée par un hypersignal T2 du nerf optique droit avec prise de contraste. Cette NOI atypique a fait rechercher des étiologies autres que la SEP avec découverte d'anticorps anti-AQP4 +. L'œil gauche ne présentait pas d'anomalies au champ visuel Goldman initial (A), alors que l'œil droit présentait un déficit majeur avec persistance d'un îlot de vision inférieur (B). L'OCT initial était normal en RNFL (C) et en GCC (D). Le patient a reçu un traitement aigu bien conduit par bolus de solumédrol et échanges plasmatiques, et l'instauration d'un traitement de fond, sans récupération à droite. Après 3 mois de l'épisode, le patient a présenté une atteinte de l'œil controlatéral. Le champ visuel présentait un scotome central avec AV à 3/20 à gauche (E) et un champ visuel globalement stable à droite (F). L'OCT présentait alors une atrophie majeure en RNFL (G) et GCC (H) à l'œil droit, alors que l'œil gauche restait pour le moment normal.

3. Présentations radiologiques

Devant un tableau de NOI, l'imagerie cérébrale permet de faire le diagnostic de certitude. L'examen réalisé est une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale avec coupes multiplans centrées sur les nerfs optiques, avec injection de produit de contraste, sans et avec suppression du signal de la graisse.

>>> En séquence T2 avec saturation du signal de la graisse, on retrouve un hypersignal T2 focal ou diffus du nerf ou du chiasma, évocateur de NO sans préjuger de la cause ni de l'aspect séquellaire ou actif.

>>> La séquence T1 avec injection de gadolinium permet de rechercher un rehaussement au niveau de cet hypersignal afin de rechercher le caractère inflammatoire de l'atteinte et faire le diagnostic de NOI.

>>> Une atteinte de plus de 50 % du nerf, bilatérale ou avec prise de contraste de

topographie intracrânienne, est considérée comme atypique et doit faire suspecter une NOI non associée à une SEP [4].

■ Faire le diagnostic étiologique

Les pathologies démyélinisantes sont de loin les plus pourvoyeuses de NOI, en particulier la SEP. Les neuromyérites optiques à anticorps *anti-myelin-oligodendrocyte-glycoprotéine* (MOG) et anti-Aquaporine 4 (AQP4) arrivent ensuite, tandis que les autres causes inflammatoires ou infectieuses sont beaucoup plus rares.

1. Bilan initial de première intention devant une NOI

>>> Imagerie de première intention

Le bilan initial est fait en même temps que l'IRM du nerf optique, puisque celle-ci est toujours couplée à une IRM cérébrale qui permet de rechercher d'autres lésions démyélinisantes ou

inflammatoires permettant d'évoquer une cause en fonction de l'aspect et de la topographie de ces lésions.

Une IRM médullaire complète le bilan radiologique à la recherche d'une atteinte de cette partie du système nerveux central (SNC).

>>> Biologie de première intention

Le bilan biologique de première intention reste assez large, à la recherche de maladies systémiques potentiellement sévères. On demandera une biologie de base et la recherche d'anticorps anti-MOG et anti-AQP4, un quantiféron, une sérologie syphilitique et de Lyme, une enzyme de conversion de l'angiotensine, le lysozyme, des anticorps antinucléaires et anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

>>> Bilan de deuxième intention

En cas de présentation clinique ou radiologique particulière, d'autres examens

■ Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte

complémentaires peuvent être réalisés en collaboration avec le neurologue ou l'interniste, en particulier une ponction lombaire ou une imagerie thoracique. La recherche de bandes oligoclonales dans le liquide céphalo-rachidien peut aider au diagnostic de SEP lorsque les critères d'imagerie sont incomplets. Elles sont très rarement retrouvées en cas de NOI associée aux anticorps anti-AQP4 et anti-MOG [5].

2. Principales pathologies en cause

Les maladies les plus souvent responsables de NOI sont les maladies démyélinisantes du SNC mais parfois d'autres causes plus rares doivent être recherchées. Lorsque l'ensemble des explorations ne retrouve pas d'étiologie on parle de NOI idiopathique qui peut être isolée, parfois récurrente (RION) ou chronique récidivante corticodépendante (CRION) [6].

>>> Démyélinisantes

● Sclérose en plaques

● Diagnostic de SEP (fig. 1)

La SEP est la cause la plus souvent retrouvée devant une NOI. Son diagnostic s'appuie sur les critères de McDonald de dissémination spatio-temporelle : spatiale corticale et juxta-corticale, périventriculaire, infratentorielle et médullaire, et temporelle avec des lésions anciennes et d'autres récentes prenant le contraste [7]. Les NOI de SEP sont volontiers segmentaires, antérieures et limitées au nerf sans extension au-delà de la gaine. Dans le parenchyme cérébral les lésions typiques de SEP sont ovoïdes, périventriculaires et mesurent moins de 3 mm [2, 8].

● Risque de SEP en cas de NOI isolée

Dans l'étude ONTT, devant une NOI, la probabilité de développer une SEP à 15 ans était de 50 % [9]. Le risque est stratifié en fonction de la présence de lésions

associées : une NOI associée à une lésion cérébrale sur l'IRM initiale présente un risque de 72 % de conduire à une SEP à 15 ans ; ce risque est de 25 % en l'absence de lésion initiale associée [9].

● Anti-MOG

Les NOI associées aux anticorps anti-MOG sont une entité de découverte récente mais assez fréquente, en particulier chez l'enfant. Elles touchent l'homme et la femme de manière égale. Les anticorps peuvent être recherchés dans le plasma ou le liquide céphalo-rachidien. L'œdème papillaire est fréquent, et l'hypersignal visible sur l'IRM est souvent étendu à plus de la moitié du nerf, intéressant la gaine et bilatéral dans 1 cas sur 2 environ [10]. L'atteinte du nerf optique est volontiers récidivante mais de bon pronostic. L'atteinte médullaire est rare, surtout chez l'adulte [2].

● Spectre des neuromyérites optiques (fig. 2)

Le spectre de la neuromyérite optique (NMOSD) correspond à ce qu'on appelait anciennement la maladie de Devic. La découverte des anticorps anti-AQP4 a modifié l'approche de cette pathologie. Elle peut correspondre à un tableau clinique riche associant une atteinte du nerf optique étendue intéressant aisément le chiasma, une myélite transverse étendue à 3 niveaux vertébraux, un syndrome de l'*area postrema* caractérisé par un hoquet ou des vomissements incoercibles. La présence d'anticorps anti-AQP4 permet de poser le diagnostic en cas de NOI isolée. L'atteinte est plus sévère et nécessite une prise en charge agressive et rapide [11, 12].

>>> Inflammatoires

Les maladies inflammatoires sont rarement responsables de NOI et se présentent plutôt sous forme de périnévrte, formant ainsi un continuum avec les syndromes orbitaires inflammatoires qu'on retrouve parfois dans ces patho-

logies. Elles se limitent à quelques cas rapportés isolés dans la littérature. Les plus fréquemment retrouvées sont la sarcoïdose, la granulomatose avec polyangéite et la maladie de Crohn [13-15].

>>> Infectieuses

Les maladies infectieuses sont également rarement impliquées dans les NOI. L'agent le plus fréquemment retrouvé et décrit est la syphilis qui présente volontiers une périnévrte [16]. D'autres agents causaux ont été impliqués comme la tuberculose, la maladie de Lyme, la Bartonella, les virus du groupe herpès, le virus du Nil occidental (*West Nile Virus*) et le virus de l'immunodéficience humaine [2]. Le virus de l'herpès peut être particulièrement dangereux car il présente un risque d'encéphalite [17].

■ Prise en charge

La prise en charge des épisodes de NOI se décline en deux niveaux : les NOI non sévères avec bonne évolution sous traitement qui bénéficient d'un traitement par corticoïdes fortes doses et les NOI sévères avec nécessité de traitements de deuxième ligne.

1. Mettre en place un traitement de première ligne

La prise en charge de première intention s'articule autour des corticoïdes forte dose en bolus de 1 g par jour de méthylprednisolone (MP) intraveineuse (IV) (initialement dispensée en 4 injections par jour de 250 mg, mais désormais une seule), ou 1 g de MP *per os* (PO) ou 1,25 g de prednisone PO pendant 3 jours [18], avec une efficacité comparable de ces schémas de traitement en électrophysiologie et en imagerie [19, 20]. En pratique clinique, la prise orale est réservée aux formes ne nécessitant pas une surveillance hospitalière.

Il est intéressant de noter que, dans la SEP, ces traitements n'améliorent pas

le pronostic à 6 mois mais aident à accélérer la récupération [1]. Concernant le traitement par 1 mg/kg/j de prednisone PO, il n'a pas d'efficacité et augmente le risque de récurrence de NOI [1].

2. Quand les corticoïdes ne suffisent pas

Lorsque le protocole de 3 jours ne suffit pas, le premier réflexe est de le poursuivre jusqu'à un maximum de 10 jours en fonction de la tolérance (en général plutôt 5). Dans les cas réfractaires, qui se rencontrent davantage en cas d'association à des auto-anticorps, il peut être nécessaire de réaliser rapidement un traitement par échanges plasmatiques (EP) [21] ou immunoglobulines intraveineuses (IGIV) [22].

3. Pronostic

Quinze ans après l'épisode de NOI, sur la cohorte suivie par l'étude ONTT, 2/3 des yeux, pris séparément, voyaient 20/20 et cette acuité était retrouvée en binoculaire chez 72 % des 294 patients suivis à 15 ans. Au même moment, moins d'un patient sur 10 avait une acuité binoculaire inférieure à 20/40 [9].

Au total, les névrites optiques présentent de multiples challenges : diagnostique, étiologique et thérapeutique. Il est indispensable de savoir répondre à ces questions afin d'adresser le patient au spécialiste concerné afin de prévoir une prise en charge à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. The Clinical Profile of Optic Neuritis: Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol*, 1991;109:1673.
2. ABEL A, McCLELLAND C, LEE MS. Critical review: Typical and atypical optic neuritis. *Surv Ophthalmol*, 2019;64:770-779.
3. CARON-CANTIN M, CESTARI DM, FORTIN E. Clinical and radiologic approach to 'typical' versus antibody-related optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30:412-417.
4. GERALDES R, CICCARELLI O, BARKHOF F *et al*. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nat Rev Neurol*, 2018;14:199-213.
5. DI PAULI F, BERGER T. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disorders: Toward a New Spectrum of Inflammatory Demyelinating CNS Disorders? *Front Immunol*, 2018;9:2753.
6. PAU D, AL ZUBIDI N, YALAMANCHILI S *et al*. Optic neuritis. *Eye Lond Engl*, 2011;25:833-842.
7. THOMPSON AJ, BANWELL BL, BARKHOF F *et al*. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018;17:162-173.
8. FILIPPI M, ROCCA MA, CICCARELLI O *et al*. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*, 2016;15:292-303.
9. Multiple Sclerosis Risk After Optic Neuritis: Final Optic Neuritis Treatment Trial Follow-up. *Arch Neurol*, 2008;65:727-732.
10. RAMANATHAN S, MOHAMMAD S, TANTSIS E *et al*. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018;89:127-137.
11. JARIUS S, RUPRECHT K, WILDEMANN B *et al*. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*, 2012;9:14.
12. WINGERCHUK DM, BANWELL B, BENNETT JL *et al*. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015;85:177-189.
13. YU-WAI-MAN P, CROMPTON DE, GRAHAM JY *et al*. Optic perineuritis as a rare initial presentation of sarcoidosis. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2007;35:682-684.
14. PURVIN V, KAWASAKI A. Optic perineuritis secondary to Wegener's granulomatosis. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2009;37:712-717.
15. McCLELLAND C, ZAVERI M, WALSH R *et al*. Optic perineuritis as the presenting feature of Crohn disease. *J Neuroophthalmol*, 2012;32:345-347.
16. O'CONNELL K, MARNANE M, MCGUIGAN C. Bilateral ocular perineuritis as the presenting feature of acute syphilis infection. *J Neurol*, 2012;259:191-192.
17. CONTE WL, EL AMMAR F, MOVAHEDAN A *et al*. Herpes Simplex Virus 2 Meningoencephalitis-Associated Bilateral Optic Neuritis and Radiculitis. *Neuroophthalmol Aeolus Press*, 2020;44:190-192.
18. LE PAGE E, VEILLARD D, LAPLAUD DA *et al*. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*, 2015;386:974-981.
19. MARTINELLI V, ROCCA MA, ANNOVAZZI P *et al*. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology*, 2009;73:1842-1848.
20. MORROW SA, FRASER JA, DAY C *et al*. Effect of Treating Acute Optic Neuritis With Bioequivalent Oral vs Intravenous Corticosteroids: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 2018;75:690-696.
21. BLECHINGER S, EHLE J, BSTEHL G *et al*. Therapeutic plasma exchange in steroid-refractory multiple sclerosis relapses. A retrospective two-center study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1756286420975642.
22. TSELIS A, PERUMAL J, CAON C *et al*. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin. *Eur J Neurol*, 2008;15:1163-1167.

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

■ Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte

Neuropathies optiques ischémiques

RÉSUMÉ : La neuropathie optique ischémique est caractérisée par une baisse visuelle brutale, généralement indolore, touchant essentiellement les sujets de plus de 50 ans. La forme la plus fréquente est la neuropathie optique ischémique antérieure aiguë non artéritique dont la prise en charge repose essentiellement sur la recherche des facteurs de risque cardiovasculaire et l'arrêt d'éventuels traitements favorisant sa survenue.

Il faut toujours chercher et éliminer une forme artéritique (maladie de Horton notamment) puisque le pronostic visuel, voire vital, repose sur l'instauration du traitement en urgence (corticothérapie en première intention).



R. MAALEJ

Département d'Ophtalmologie,
Hôpital Fondation Rothschild, PARIS.

Les neuropathies optiques ischémiques sont l'étiologie la plus fréquente de neuropathie optique chez les sujets de plus de 50 ans en dehors du glaucome [1]. On distingue les atteintes ischémiques antérieures (NOIA), qui sont de loin les plus fréquentes, avec un œdème papillaire, et les neuropathies optiques ischémiques postérieures (NOIP), sans œdème papillaire, beaucoup plus rares (l'atteinte vasculaire présumée des artères ciliaires courtes postérieures [ACCP] peut être soit en avant, soit en arrière de la lame criblée respectivement).

Parmi les NOIA, on distingue classiquement la forme artéritique survenant dans le cadre d'une artérite, le plus souvent au cours de la maladie de Horton, et les NOIA non artéritiques (NOIA NA) dont le mécanisme est plutôt vasculaire [2]. Ces deux entités ont une approche diagnostique et thérapeutique complètement différente qu'il faudra bien connaître pour ne pas engager le pronostic visuel, voire vital, en passant à côté d'une maladie de Horton.

■ Physiopathologie

Pour les NOIA NA, le mécanisme n'est toujours pas bien élucidé. Les

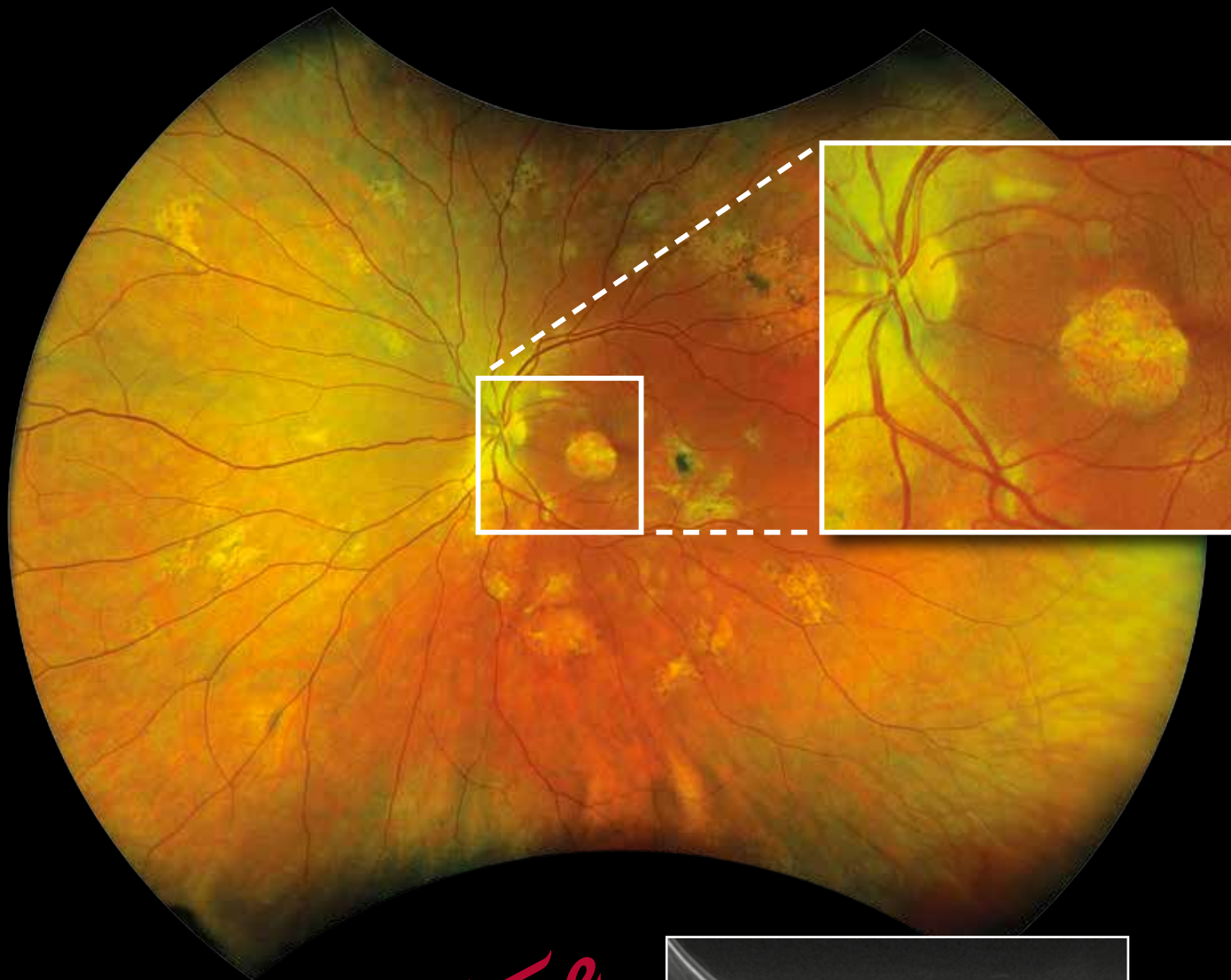
ACCP sont disposées en deux hémicercles supérieur et inférieur et l'on suppose qu'il existe une hypoperfusion de la tête du nerf optique (TNO) [3]. Cette hypoperfusion peut être favorisée par l'athérosclérose, un vasospasme ou certains médicaments et survient surtout sur des papilles prédisposées (des petites papilles pleines dites à risque avec $c/d < 0,2$ et/ou des drusen de la TNO), ce qui crée un œdème papillaire. Ce dernier va comprimer davantage les vaisseaux, créant ainsi "un syndrome des loges".

Au cours des NOIA artéritiques, le mécanisme est une thrombose des ACCP et une baisse brutale du flux choroïdien avec une ischémie choroïdienne puis du nerf optique.

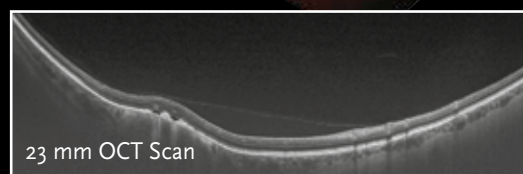
Nous détaillerons d'abord les NOIA NA puisqu'elles sont les plus fréquentes et évoquerons ensuite les NOIA artéritiques

■ Diagnostic positif d'une NOIA NA

Le diagnostic est essentiellement clinique. Typiquement, les patients rapportent une baisse visuelle (ou une amputation du champ visuel) unilatérale, brutale, indolore. L'acuité visuelle (AVL)



*Silverstone
SS OCT*



Le SEUL appareil
d'imagerie ultra grand champ qui
intègre un OCT swept source guidé

SFO stand F19 – Découvrez en avant-première

le nouvel « Atlas des Pathologies de la Rétine »

optos.is/SilverstoneProduit



Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte

peut varier de 10/10 à perception lumineuse. Près de 50 % des patients décrivent ce trouble visuel dans les 2 heures qui suivent le réveil [4].

Du fait de l'unilatéralité, l'examen retrouve un déficit pupillaire afférent relatif (DPAR) homolatéral. Le fond d'œil (FO) montre un œdème papillaire, souvent sectoriel, avec des hémorragies en flammèche. La présence de nodules cotonneux est rare. Cet œdème disparaît classiquement en 4 à 8 semaines, laissant place à une pâleur papillaire sectorielle ou globale. Si ce n'est pas le cas, il faudra revoir le diagnostic et éliminer principalement une compression du nerf optique par une imagerie orbito-cérébrale. L'AVL se stabilise avec la disparition de l'œdème papillaire.

Le champ visuel montre typiquement un déficit altitudinal, le plus souvent inférieur, mais tout est possible et l'on peut

aussi trouver une atteinte centrale et/ou cæco-centrale (**fig. 1**).

À la phase aiguë, l'OCT montre un épaississement du RNFL (*retinal nerve fiber layer*) sans amincissement des GCC (cellules ganglionnaires), puis il y a une diminution de cette couche de manière corrélée à l'atteinte campimétrique. L'OCT angiographie peut montrer initialement une diminution de la densité capillaire péripapillaire [5].

Dans certains cas atypiques (doute sur une papillite), l'angiographie à la fluorescéine peut être utile : les clichés précoces centrés sur la papille montrent un ralentissement de la fluorescence papillaire (normalement présente dès le temps choroïdien) qui oriente vers le diagnostic de NOIA.

Le diagnostic différentiel se pose surtout avec les NOIA artéritiques et les neuropathies optiques inflammatoires.

1. Bilan

Devant un tableau de NOIA, le premier réflexe est de rechercher des symptômes cliniques et un syndrome inflammatoire biologique évoquant une maladie de Horton *via* un test rapide CRP si disponible et/ou une biologie sanguine : NFS plaquettes, VS, CRP et fibrinogène.

2. Recherche des facteurs de risque

● Oculaires

Il est admis que la petite papille pleine avec un rapport cup/disc < 0,2 est le facteur prédisposant principal. L'examen de l'œil adelphe peut orienter. Les drusen papillaires et les œdèmes papillaires de stase peuvent aussi se compliquer de NOIA, en particulier chez les sujets jeunes.

● Systémiques

>>> Variations de la pression artérielle

L'hypertension artérielle est classiquement présente chez les patients atteints de NOIA, avec une hypotension artérielle nocturne induite par les traitements, favorisant l'hypoperfusion de la tête du nerf optique. Ainsi, une MAPA tensionnelle est recommandée, en précisant au cardiologue que le but est de rechercher des variations circadiennes. Les causes emboliques étant exceptionnelles, il est inutile de rechercher des troubles du rythme cardiaque ou une sténose carotidienne associée en l'absence d'éléments en faveur.

>>> Diabète et dyslipidémie

Ils sont souvent présents ou découverts suite à la NOIA NA.

>>> Syndrome d'apnée du sommeil

L'hypoxie cérébrale induite par le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) multiplie par 3,8 le risque de NOIA NA [6].

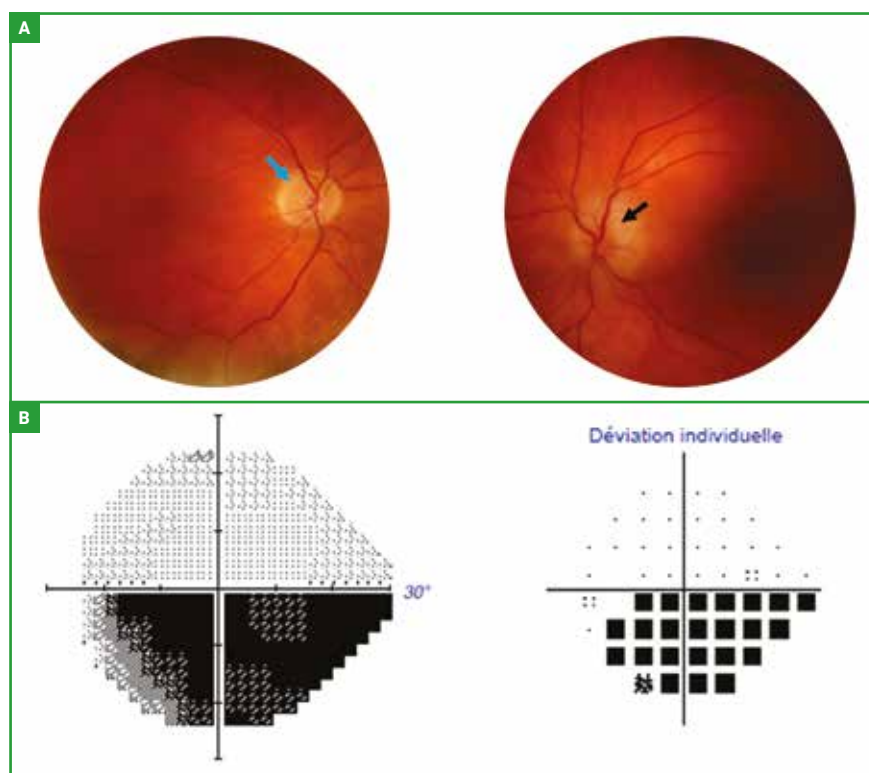


Fig. 1 : NOIA NA gauche. **A :** photographie du fond d'œil : œdème papillaire diffus à gauche (flèche noire) et papille à risque à droite (flèche bleue) ; **B :** champ visuel automatique : déficit altitudinal inférieur à gauche.

● Iatrogènes

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, traitement du dysfonctionnement érectile, ont été incriminés en raison de l'hypotension induite. Il est recommandé d'interrompre cette molécule en cas de survenue de NOIA.

L'amiodarone et les vasoconstricteurs nasaux ont aussi longtemps été associés à la survenue de NOIA.

● Un vasospasme (migraine, syndrome de Raynaud)

Ce mécanisme a été évoqué mais non encore démontré.

● **L'anémie sévère et l'insuffisance rénale terminale** sont également des facteurs favorisants [7].

3. Traitement de la NOIA NA

Puisque la physiopathologie de la NOIA NA n'est pas encore élucidée, le traitement reste empirique. Il n'existe pas à ce jour de traitement ayant fait la preuve de son efficacité.

>>> Traitement médical systémique

Pour agir contre l'œdème, la corticothérapie générale a longtemps été administrée sans preuve d'efficacité et a été rendue responsable d'effets indésirables chez des patients déjà fragiles [8].

Pour agir contre la thrombose, l'aspirine a aussi longtemps été prescrite, sans différence finale entre l'acuité des patients traités et des témoins.

Les vasodilatateurs ont été testés sur de petits échantillons avec des résultats promoteurs mais le risque d'hypotension induite a rapidement fait cesser ces essais [9].

>>> Traitement médical local

Le résultat des injections intravitréennes (IVT) de triamcinolone semble encou-

rageant, mais il n'existe pas encore de grandes séries d'études [10].

La brimonidine, molécule neuroprotectrice, a été testée en collyre, sans efficacité démontrée [11].

>>> Traitement chirurgical

La décompression de la gaine du nerf optique a été l'objet de l'étude IONDT niveau 1. Cette technique a été abandonnée en raison de l'absence d'amélioration significative et du risque même de baisse visuelle surajoutée [12].

Le traitement actuel de la NOIA NA reste préventif : équilibre harmonieux de la tension artérielle en évitant l'hypotension nocturne, recherche et traitement d'un éventuel SAS, traitement des autres facteurs de risque vasculaire.

4. Pronostic de la NOIA NA

Le pronostic visuel est souvent réservé. Le risque de bilatéralisation est de 15 % à 5 ans et celui de récurrence sur le même œil est de 5 % à 5 ans [13]. Les drusen papillaires et la mauvaise compliance au traitement du SAS ont été associés au risque de bilatéralisation.

Particularités de la NOIA artérielle

Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique qui peut engager le pronostic visuel (baisse visuelle profonde irréversible et risque de bilatéralisation) et vital (thrombose des artères cérébrales). Cliniquement, les patients sont généralement plus âgés, avec des signes fonctionnels évocateurs de la maladie de Horton (quoique pas toujours présents). La baisse visuelle est souvent profonde avec un œdème papillaire blanc blafard pouvant être associé à une occlusion artérielle ou artériolaire. La biologie demandée en urgence recherche un syndrome inflammatoire et le bilan recommandé est NFS, plaquettes, CRP et VS,

en sachant que l'absence de syndrome inflammatoire biologique n'élimine pas le diagnostic (sensibilité de la VS et de la CRP combinées : 97 %) [14].

En cas de doute, l'angiographie à la fluorescéine/ICG montre un retard de perfusion choroïdienne étendu et prolongé (**fig. 2**).

La biopsie de l'artère temporale (BAT) a longtemps été le *gold standard* du diagnostic positif. Ce geste invasif, avec des faux négatifs de 45 %, donne de plus en plus une place majeure à l'imagerie pour considérer le diagnostic de la maladie de Horton. Selon les recommandations de l'EULAR 2018, l'échographie Doppler des artères temporales superficielles est l'examen radiologique indiqué en première intention à la recherche du signe du "halo incompressible" témoin de la vascularite. Cet examen opérateur-dépendant nécessite un certain degré d'apprentissage. Ainsi, selon la TABUL study, comparant la biopsie de l'artère temporale à l'échographie Doppler, leur sensibilité était de 39 % et 54 %, et la spécificité de 100 % et 81 % respectivement [15].

L'IRM des parois vasculaires en haute résolution est une excellente alternative pour montrer l'épaississement ainsi que la prise de contraste des artères temporales superficielles (**fig. 3**). Sa valeur prédictive négative est de 98 %, mais son coût et la disponibilité des machines limitent son utilisation. Le PET scanner peut aussi être utile, mais uniquement pour l'atteinte des gros vaisseaux. Il faut savoir que l'imagerie peut rester positive 5 et 6 jours après l'instauration des corticoïdes, pour l'IRM et le PET scan respectivement.

Le traitement de première intention repose sur la corticothérapie par voie générale instaurée dès la suspicion diagnostique, le mieux étant par voie intraveineuse au moins le premier jour. Ce traitement doit être prolongé et adapté en fonction des cas avec la médecine interne.

Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte

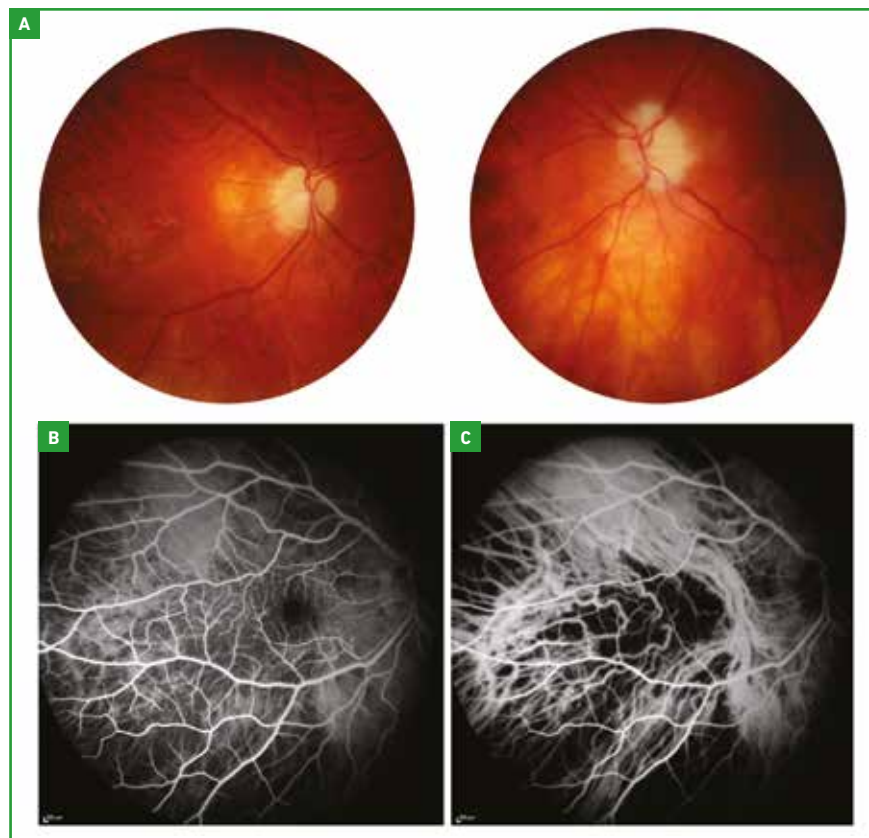


Fig. 2 : NOIA artéritique gauche. **A :** œdème papillaire gauche blafard ; **B et C :** angiographie à la fluorescéine (cliché à gauche) et à l'ICG (cliché à droite) montrant des plages d'hypoperfusion choroïdienne présentes à l'œil adelphe de la NOIA.



Fig. 3 : **A :** coupe IRM axiale T1 gadolinium montrant l'épaississement de la paroi des artères occipitales (cercle bleu) ; **B :** coupe IRM d'une reconstruction curviligne de l'artère temporale superficielle: prise de contraste de la paroi artérielle.

Particularités de la NOIP

C'est une entité rare qui fait souvent suite à une chirurgie du rachis dans un

contexte de décubitus ventral et une hypovolémie mais qui peut aussi être associée à une vascularite systémique comme l'artérite à cellules géantes. Le

tableau est celui d'une baisse visuelle brutale, avec un fond d'œil normal et un déficit du champ visuel altitudinal.

BIBLIOGRAPHIE

1. HAYREH SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*, 2009;28:34-62.
2. LUNEAU K, NEWMAN NJ, BIOUSSE V. Ischemic optic neuropathies. *Neurologist*, 2008;14:341-354.
3. MILLER NR, ARNOLD AC. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and management of nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye*, 2015;29:65-79.
4. Characteristics of patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *Arch Ophthalmol*, 1996;114:1366-1374.
5. ROUGIER MB, DELYFER MN, KOROBELNIK JF. OCT angiography of acute non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Fr Ophtalmol*, 2017;40:102-109.
6. YANG HK, PARK SJ, BYUN SJ *et al*. Obstructive sleep apnoea and increased risk of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:1123-1128.
7. OMER Y BIALER, HADAS STIEBEL-KALISH. Clinical characteristics of progressive nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Int J Ophthalmol*, 2021;14: 517-522.
8. HAYREH SS, ZIMMERMAN MB. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008;246:1029-1046.
9. STEIGERWALT RD, CESARONE MR, BELCARO G *et al*. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy treated with intravenous prostaglandin E1 and steroids. *Int J Angiol*, 2008;17:193-196.
10. RADOI C, GARCIA T, BRUGNIART C *et al*. Intravitreal triamcinolone injections in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014;252:339-345.
11. WILHELM B, LÜDTKE H, WILHELM H; BRAION Study Group. Efficacy and tolerability of 0.2 % brimonidine tartrate for the treatment of acute non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION): a 3-month, double-masked, randomised, placebo-controlled trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006;244:551-558.
12. Characteristics of patients with non-arteritic anterior ischemic optic neu-

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

23

Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte

Neuropathies optiques héréditaires

RÉSUMÉ : Les neuropathies optiques héréditaires sont des maladies génétiques qui entraînent une baisse d'acuité visuelle bilatérale relativement symétrique, plus ou moins sévère, associée à une atrophie optique.

La pâleur papillaire est soit sectorielle temporale, soit diffuse, corrélée à un amincissement pathologique de la couche des fibres optiques périrapillaires et du complexe des cellules ganglionnaires en OCT. Le champ visuel montre un scotome central ou cæco-central.

L'évolution de la situation visuelle est variable, de la stabilité à la dégradation plus ou moins rapide.

La confirmation diagnostique est faite sur un prélèvement sanguin avec recherche de mutations pathologiques de l'ADN nucléaire et de l'ADN mitochondrial.

La prise en charge dépend de la pathologie et de la déficience visuelle.



E. TOURNAIRE-MARQUES

Service d'ophtalmologie, CHU de BORDEAUX.

Les neuropathies optiques héréditaires sont responsables d'une baisse d'acuité visuelle bilatérale et d'une atrophie optique par dégénérescence des cellules ganglionnaires de la rétine. Cette mort cellulaire fait suite à un dysfonctionnement des mitochondries, secondaire à une anomalie de gènes codant pour des protéines localisées à la mitochondrie et impliquées dans ses fonctions.

Les gènes impliqués appartiennent soit à l'ADN nucléaire, comme dans l'atrophie optique autosomique dominante (AOD), soit à l'ADN mitochondrial comme dans la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL). Le mode de transmission de ces gènes pathologiques est dominant ou récessif pour l'ADN nucléaire, et uniquement maternel pour l'ADN mitochondrial.

Neuropathies optiques héréditaires par mutation de l'ADN mitochondrial

1. Neuropathie optique héréditaire de Leber [1-5]

C'est une maladie rare dont la prévalence se situe entre 1 pour 30 000 et 1 pour 50 000 individus en Europe du Nord.

Même si elle est plus fréquente chez les hommes jeunes, entre 15 ans et 35 ans, elle se voit aussi chez les femmes et à tous les âges. L'atteinte reste généralement limitée aux yeux.

• Caractéristiques cliniques initiales

L'atteinte initiale est similaire entre les individus, ce qui facilite son diagnostic. Il s'agit de patients vus en urgence pour une baisse d'acuité visuelle sévère ($< 1/10^e$) indolore rapidement progressive sur quelques jours. L'atteinte est soit bilatérale d'emblée, soit le plus souvent séquentielle. Dans ce cas, l'atteinte de l'œil adelphe a lieu en quelques semaines à quelques mois.

Le champ visuel trouve un scotome central ou cæco-central, avec généralement une préservation du champ visuel périphérique permettant au patient de se déplacer (*fig. 1*). Le fond d'œil est soit normal, soit montre un pseudo-œdème papillaire avec une papille hyperhémée à bords flous pouvant être associée à des télangiectasies périrapillaires (*fig. 2*). L'OCT retrouve une augmentation sectorielle puis diffuse de la pRNFL (*peripapillary retinal nerve fiber layer*) (*fig. 3*). À l'inverse, il existe dès le stade initial un amincissement pathologique du com-

2^e édition

BAUSCH + LOMB

Vision surface



Au cas par cas

Bausch + Lomb et le **Groupe Surface oculaire**, en partenariat avec **Réalités Ophtalmologiques**, ont le plaisir de vous inviter à participer à la 1^{re} plateforme d'échanges cliniques en surface oculaire :

1^{re} étape :

Recueil de vos **situations cliniques en surface oculaire** les plus riches d'enseignements pour la communauté ophtalmologique, les plus intéressantes pour leur prise en charge diagnostique ou thérapeutique ou les plus atypiques.

3^e étape :

Les cinq cas cliniques retenus seront discutés en présence de leurs auteurs le **20 juin 2023** au cours d'une **webconférence interactive** retransmise en direct sur la plateforme Vision surface : <https://www.visionsurface.com>

2^e étape :

Cinq cas cliniques seront sélectionnés par le **Groupe Surface oculaire** :

Pr Christophe BAUDOUIN,
Pr Dominique BREMOND-GIGNAC,
Pr Frédéric CHIAMBARETTA,
Dr Serge DOAN,
Pr Marc LABETOULLE,
Pr Bruno MORTEMOUSQUE,
Pr Pierre-Jean PISELLA,
Dr Antoine ROUSSEAU

4^e étape :

Les cas cliniques retenus seront, dans un deuxième temps, publiés dans une **brochure** adressée à l'ensemble des ophtalmologistes en supplément de **Réalités Ophtalmologiques**.

Vous pouvez nous faire parvenir vos cas cliniques sous forme d'un diaporama :

- par mail à depot@visionsurface.com ou info@performances-medicales.com
- en les déposant sur le site : <https://www.visionsurface.com>

**Date limite
d'envoi des cas cliniques**

30 avril 2023

EN PARTENARIAT AVEC

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

www.visionsurface.com

Inscription obligatoire. Site réservé aux professionnels de santé.



Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte

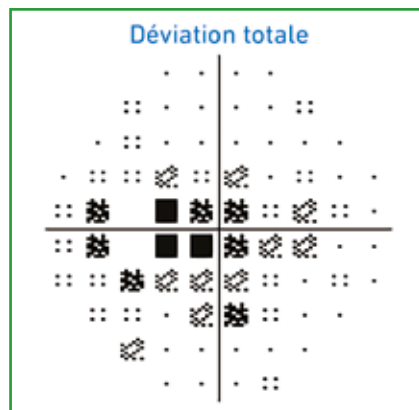


Fig. 1 : Champ visuel Humphrey 30-2 SITA Fast de l'œil gauche d'un jeune patient avec une baisse d'acuité visuelle récente et une NOHL mutation 11778 montrant un scotome cæco-central.



Fig. 2 : Rétinophotographie (Clarus, Zeiss) de son œil gauche au stade initial montrant une papille hyperhémie, à bords flous, avec une tortuosité des capillaires péripapillaires.

plexe des cellules ganglionnaires (GCC) de l'œil atteint (**fig. 4**) qui démarre en inter-papillo-maculaire.

Un tel tableau clinique initial chez un patient avec des antécédents familiaux maternels de malvoyance oriente facilement le diagnostic vers cette pathologie. En l'absence d'antécédents familiaux, la présence de ces caractéristiques cliniques sur l'œil atteint, et éventuellement sur l'œil adelphe à la baisse visuelle, sont relativement typiques du diagnostic de neuropathie optique héréditaire de Leber.

● Évolution clinique

L'évolution est similaire entre les individus. La dégradation visuelle se poursuit, atteignant son point le plus bas en environ 6 mois, puis elle se stabilise. À ce stade, la plupart des patients sont légale-

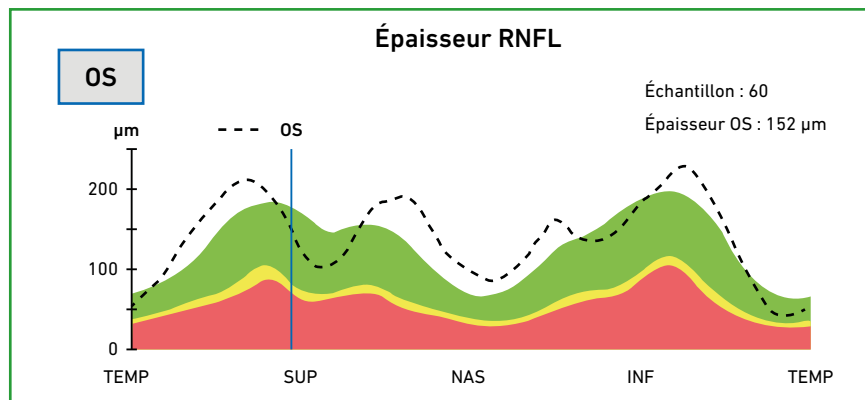


Fig. 3 : OCT RNFL (Cirrus, Zeiss) de son œil gauche au stade initial montrant un épaississement diffus de la couche des fibres optiques péripapillaires.

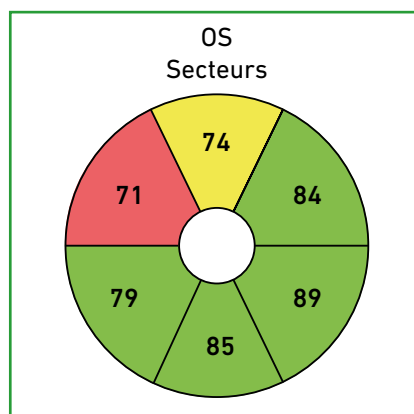


Fig. 4 : OCT du GCC (Cirrus, Zeiss) de son œil gauche au stade initial montrant un amincissement pathologique en nasal de la fovéa.

ment aveugles. Le champ visuel montre un approfondissement et un élargissement du scotome central concomitants à la dégradation visuelle (**fig. 5**). Au fond d'œil, la papille devient pâle très rapidement (**fig. 6**). L'OCT montre un amincissement sectoriel puis diffus de la pRNFL retardé par rapport à l'amincissement du GCC (**fig. 7 et 8**). Cela aboutit à un amincissement diffus et sévère de la pRNFL et du GCC.

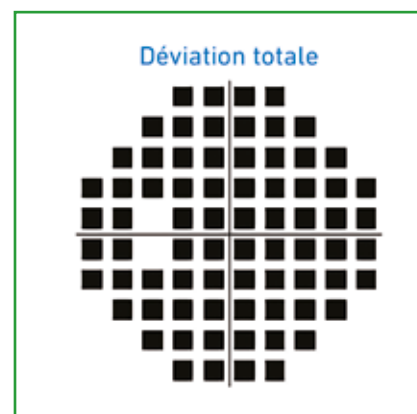


Fig. 5 : Champ visuel Humphrey 30-2 SITA Fast de son œil gauche à 1 an de la baisse visuelle montrant un déficit diffus.



Fig. 6 : Rétinophotographie (Clarus, Zeiss) de son œil gauche à 1 an de la baisse visuelle montrant une pâleur papillaire diffuse.

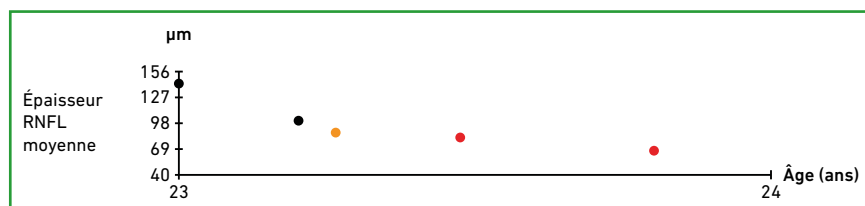


Fig. 7 : Courbe de progression du RNFL (Cirrus, Zeiss) de son œil gauche sur un peu plus de 1 an.

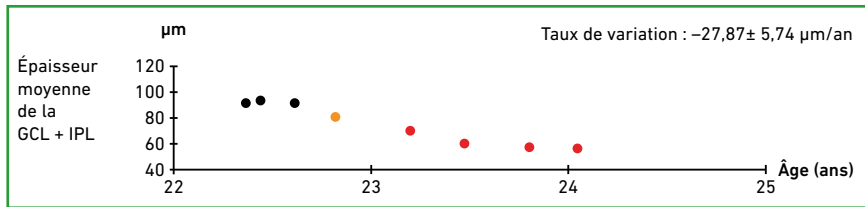


Fig. 8 : Courbe de progression du GCC (Cirrus, Zeiss) de son œil gauche sur un peu plus de 1 an.

● Confirmation du diagnostic

Dans tous les cas, une IRM orbitaire et cérébrale injectée est réalisée pour éliminer les diagnostics différentiels comme une neuropathie optique inflammatoire ou compressive. La confirmation du diagnostic de neuropathie optique héréditaire de Leber nécessite un prélèvement sanguin avec recherche d'une mutation pathologique de l'ADN mitochondrial. Ce prélèvement à visée génétique requiert le consentement écrit de la personne concernée ou de ses représentants. Le résultat est communiqué par le prescripteur et une copie lui est remise. La communication d'un résultat pathologique nécessite d'informer la personne des conséquences pour elle et pour sa famille, et des modalités d'information de la parentèle. Il ne faut pas hésiter à orienter le patient vers une consultation avec un généticien.

Dans le cas de la NOHL, 3 mutations de l'ADN mitochondrial représentent 90 % des cas : *m.11778G > A* (la plus fréquente, 70 % des cas environ), *m.14484T > C*, *m.3460G > A*. Ces gènes codent pour des sous-unités de la chaîne respiratoire mitochondriale. Leur mutation entraîne un dysfonctionnement de cette chaîne et donc un défaut de production d'ATP nécessaire au fonctionnement des cellules ganglionnaires rétinienne.

● Prise en charge

Quelle que soit la mutation, il est proposé un traitement *per os* par idébénone 900 mg/j pendant au moins 1 an. Chez les personnes de plus de 16 ans avec la mutation 11778 et une baisse d'acuité visuelle inférieure à 1 an, on peut également pro-

poser une thérapie génique par injection intravitréenne de lenadogene nolparvo-vec, actuellement en accès précoce.

Malgré ces thérapeutiques, la récupération visuelle reste partielle (en moyenne 10 à 15 lettres ETDRS), voire absente. Il est donc important de proposer au patient un accompagnement personnalisé de son handicap visuel. Cela passe par le dossier MDPH, par la demande d'affection de longue durée, par un soutien psychologique, et par des mesures rééducatives et compensatrices.

2. Autres mutations de l'ADN mitochondrial

Il s'agit de pathologies plus rares : MERFF (*Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers*), MELAS (*Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes*), MNGIE (*Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy*)... L'atteinte ophtalmologique est alors associée à une atteinte systémique souvent au premier plan.

Neuropathies optiques héréditaires par mutation de l'ADN nucléaire

D'après l'étude de Rocatcher *et al.* [6], 10 gènes nucléaires sont responsables de 96 % des cas. Les 3 gènes les plus fréquents sont *OPA1*, *WFS1* et *ACO2*.

1. Atrophie optique autosomique dominante [7-9]

Il s'agit de la neuropathie optique héréditaire la plus fréquente avec une prévalence de 1 pour 10 000 à 1 pour 50 000

suivant les pays. Elle concerne autant les hommes que les femmes.

● Caractéristiques cliniques

La baisse visuelle est bilatérale (relativement symétrique), insidieuse, indolore et très progressive. Les patients ont du mal à dater le début des symptômes. La baisse visuelle est généralement découverte durant les deux premières décennies de la vie lors d'un examen ophtalmologique. Le déficit visuel est variable au sein d'une même famille, allant de la perception lumineuse à 10/10^e, mais reste souvent modéré (40 % des individus ont plus de 3/10^e). Les formes sévères avec une acuité visuelle effondrée sont découvertes pendant l'enfance tandis que les formes frustes sont parfois découvertes à l'âge adulte par l'ophtalmologiste. Dans certains cas, il existe une dégradation très progressive de la vision sur des dizaines d'années.

Le champ visuel montre généralement un scotome central ou cæco-central (*fig. 9*). Il existe aussi une dyschromatopsie sans axe, plus rarement limitée à l'axe bleu/jaune. Le fond d'œil montre une pâleur temporale de la papille parfois diffuse, avec une excavation en pente douce (*fig. 10*). Cela est corrélé à un amincissement diffus prédominant en temporal de la PRNFL (*fig. 11*) et en nasal du GCC (*fig. 12*). L'OCT est un examen

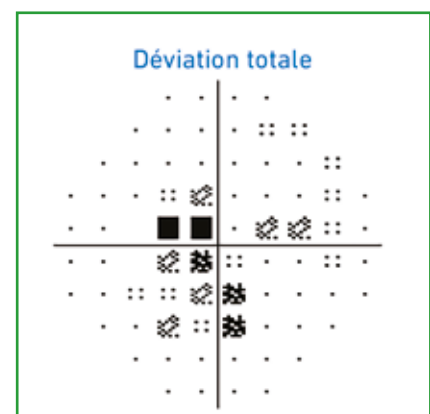


Fig. 9 : Champ visuel Humphrey 30-2 SITA Fast d'une jeune patiente avec une AOD montrant un scotome cæco-central.

Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte



Fig. 10 : Rétinophotographie (Clarus, Zeiss) de son œil gauche montrant une pâleur temporale.

particulièrement utile pour rechercher des individus atteints asymptomatiques lors du dépistage familial.

● Confirmation du diagnostic

Comme pour la NOHL, une IRM orbitaire et cérébrale injectée est réalisée pour éliminer des diagnostics différentiels, notamment une cause compressive ou

démýelinisante. La confirmation du diagnostic d'AOD nécessite un prélèvement sanguin avec recherche d'une mutation pathologique de l'ADN nucléaire. Cette analyse génétique requiert les mêmes conditions énoncées dans la NOHL.

Dans 60 % des cas, un variant pathogène est trouvé dans le gène *OPA1*. Il en existe plus de 400. Si la mutation concerne un autre gène qu'*OPA1*, il y a souvent des manifestations systémiques, notamment une surdité, en plus de l'atteinte ophtalmologique. Il est donc important de s'aider du généticien pour faire le bilan des autres atteintes possibles.

● Prise en charge

À ce jour, il n'existe aucun traitement pour cette pathologie. La prise en charge

est celle de la baisse visuelle et dépend donc de l'importance de celle-ci et de son impact dans le quotidien de la personne.

2. Autres mutations de l'ADN nucléaire

Des neuropathies optiques bilatérales sont décrites dans les mutations du gène *WFS1* [10]. En fonction des mutations, le mode de transmission et la présentation clinique diffèrent. Le syndrome de Wolfram de type 1 est le plus connu de ce groupe. La transmission est autosomique récessive. La neuropathie optique est bilatérale et sévère, aboutissant généralement à la cécité. Le diabète insulino-dépendant précède l'atteinte des nerfs optiques. Il peut s'y associer un diabète insipide, une surdité, des signes neurologiques et psychiatriques.

Plus récemment le gène *ACO2* [11] a été incriminé dans la survenue de neuropathies optiques bilatérales dont le tableau clinique ressemble à celui de l'AOD. Le mode de transmission est soit récessif, soit dominant. Comme pour l'AOD, une atteinte systémique peut être associée à la neuropathie optique.

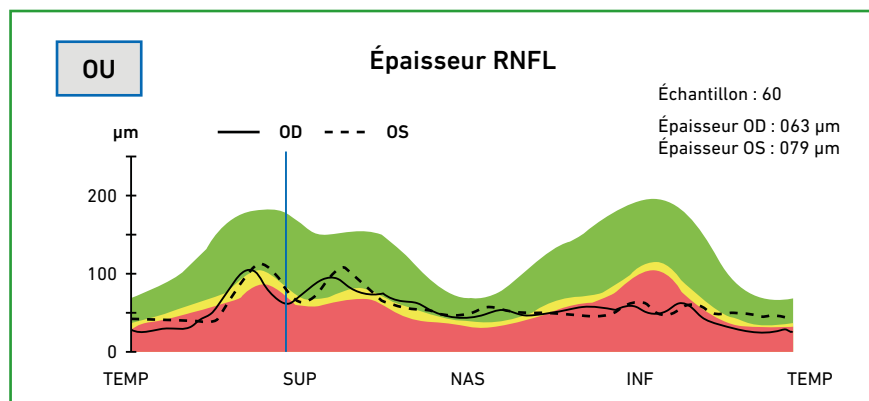


Fig. 11 : OCT RNFL (Circus, Zeiss) des deux yeux montrant un amincissement diffus et symétrique de la pRNFL prédominant en temporal.

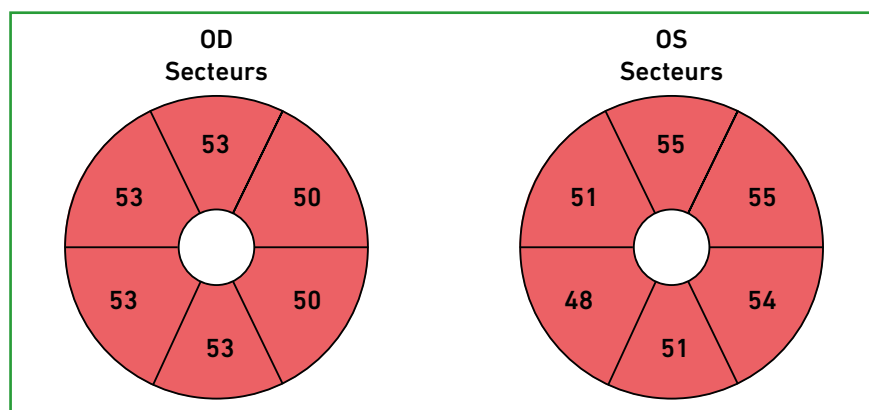


Fig. 12 : OCT du GCC (Circus, Zeiss) des deux yeux montrant un amincissement diffus prédominant en nasal de la fovéa.

BIBLIOGRAPHIE

- CLERMONT CV. [Leber hereditary optic neuropathy: clinical picture and initial workup data]. *J Fr Ophtalmol*, 2022;45:S3-S8.
- HAGE R. [Medical treatments in Leber's hereditary optic neuropathy]. *J Fr Ophtalmol*, 2022;45:S24-S31.
- ORSSAUD C. [Leber hereditary optic neuropathy: differential diagnosis]. *J Fr Ophtalmol*, 2022;45:S9-S16.
- SMIMOV VM. [Leber hereditary optic neuropathy: update on genetics and pathomechanisms]. *J Fr Ophtalmol*, 2022;45:S17-S23.
- ZANLONGHI X. [The care of patients with Leber's hereditary optic neuropathy/patient associations]. *J Fr Ophtalmol*, 2022;45:S32-S39.
- ROCATCHER A, DESQUIRET-DUMAS V, CHARIF M *et al.* The top 10 most frequently involved genes in hereditary optic neuropathies in 2186 probands. *Brain J*, 2023;146:455-460.

7. FRASER JA, BIOUSSE V, NEWMAN NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol*, 2010;55:299-334.
8. LENAERS G, NEUTZNER A, LE DANTEC Y *et al*. Dominant optic atrophy: Culprit mitochondria in the optic nerve. *Prog Retin Eye Res*, 2021;83:100935.
9. YU-WAI-MAN P, GRIFFITHS PG, CHINNERY PF. Mitochondrial optic neuropathies - disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res*, 2011;30:81-114.
10. MAJANDER A, JURKUTE N, BURTÉ F *et al*. WFS1-Associated Optic Neuropathy: Genotype-Phenotype Correlations and Disease Progression. *Am J Ophthalmol*, 2022;241:9-27.
11. CHARIF M, GUEGUEN N, FERRÉ M *et al*. Dominant ACO2 mutations are a frequent cause of isolated optic atrophy. *Brain Commun*, 2021;3:fcab063.

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



VENDREDI 23 JUIN 2023

6^{ÈME} CONGRÈS IRV

IN RETINA VERITAS



SAINT-EMILION

Salle des Dominicains

Dr I. Aknin (Cannes) ● Dr F. Aouizerate (Bordeaux)
 Dr R. Baudonnet (Bordeaux) ● Dr A. Bernard (Bordeaux)
 Dr T. Bour (Metz) ● Dr G. Chan (Pau) ● Dr N. Chobeaux
 (Tarbes) ● Pr J. Conrath (Marseille) ● Pr A. Couturier
 (Paris) ● Pr MN. Delyfer (Bordeaux) ● Dr T. Desmettre
 (Lille) ● Dr M. Di Nolfo (Perpignan) ● Dr L. Eid-Rosset
 (Bordeaux) ● Pr JF. Korobelnik (Bordeaux) ● Dr C. Le
 Barreau (Bordeaux) ● Dr C. Metzquer (Bordeaux) ● Dr H.
 Oubraham (Paris) ● Dr F. Pouget-Théron ● Pr G.
 Querques (Milan) ● Dr MB. Rougier (Bordeaux) ● Dr D.
 Sayag (Paris) ● Dr P. Schauer (Bordeaux) ● Dr O. Semoun
 (Paris) ● Dr L. Tellouck-Etcheberry (Bordeaux) ● Dr J.
 Tellouck-Morincome (Bordeaux)

Plus d'informations sur

congres-irv.fr



■ Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte

Neuropathies optiques compressives

RÉSUMÉ : Les neuropathies optiques (NO) compressives sont fréquentes, souvent de découverte fortuite, parfois confondues avec un glaucome à pression normale.

Baisse d'acuité visuelle progressive, déficit pupillaire afférent relatif dans les atteintes unilatérales ou asymétriques, modifications papillaires, *shunts* opto-ciliaires et plis choroïdiens sont très évocateurs. Le tableau clinique dépend de l'étiologie : seront donc également recherchés avec soin des signes orbitaires, atteintes oculomotrices, atteintes des autres nerfs crâniens, signes d'hypertension intracrânienne, signes endocriniens, troubles de la conscience.

Les examens complémentaires sont indispensables :

- OCT : atteinte du faisceau temporal en mesures d'épaisseur des fibres ganglionnaires RNFL, atteinte diffuse du complexe cellulaire ganglionnaire (GCC) ;
- champ visuel : atteinte centrale précoce, imagerie cérébrale et orbitaire (IRM avec coupes fines orbitaires en suppression de graisse SAT-FAT, sans et avec gadolinium, et scanner).

La prise en charge est multidisciplinaire et dépend de l'étiologie. La surveillance se fait à long terme.



C. COCHARD

Service d'Ophtalmologie,
CHU Pontchaillou, RENNES.

De très nombreuses étiologies extrinsèques, ou plus exceptionnellement intrinsèques, sont responsables de neuropathies optiques (NO) compressives par écrasement des axones des cellules ganglionnaires dans une zone située entre la lame criblée et le chiasma [1-5]. Une compression vasculaire peut également être responsable de la mort neuronale par ischémie.

Les lésions peuvent se situer dans l'orbite, dans le canal optique ou en intracrânien. L'atteinte est le plus souvent unilatérale mais des atteintes bilatérales sont retrouvées, d'une part, dans les pathologies orbitaires, notamment inflammatoires, d'autre part, dans les atteintes de la ligne médiane.

Un processus occupant l'espace dans le canal optique ou à son entrée provoquera une neuropathie compressive d'évolution plus rapide.

La découverte de la neuropathie est parfois fortuite au cours d'un bilan ophtalmologique

systématique devant des modifications de la papille et/ou des mesures OCT RNFL/GCC anormales, ou encore lors de la réalisation d'une imagerie cérébrale, car son évolution se fait souvent à bas bruit.

■ Tableau clinique

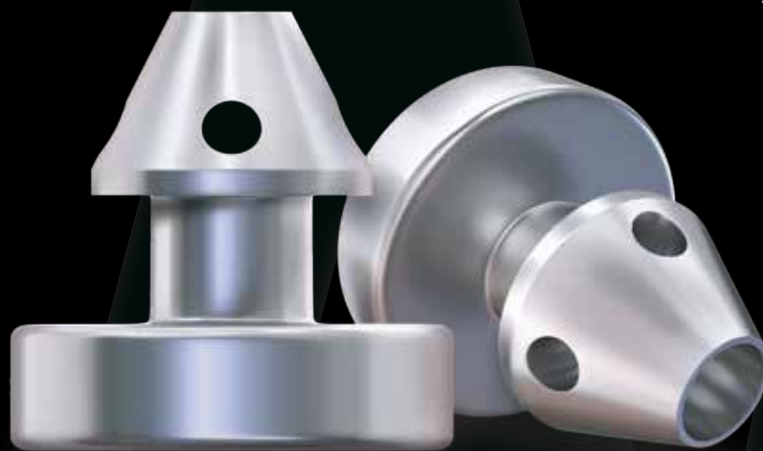
La baisse d'acuité visuelle est le plus souvent progressive, uni- ou bilatérale, volontiers asymétrique. En cas de traumatisme ou d'évolution brutale d'une lésion préalable (saignement, apoplexie hypophysaire...), la baisse d'acuité visuelle peut être très rapidement progressive.

Dans les atteintes unilatérales ou asymétriques, il existe un déficit pupillaire afférent relatif (DPAR) témoignant de la sévérité de la neuropathie du même côté.

La papille peut être œdémateuse, surtout en cas d'atteinte antérieure ou de façon bilatérale dans les hypertensions intracrâniennes associées. Plus souvent,



iStent
inject® w



PERFORMANT PRÉVISIBLE PROUVÉ¹

LE DISPOSITIF DE CMIG N°1 DANS LE MONDE*

Technologie performante pour une réduction durable de la pression intraoculaire et du nombre de médicaments.
Résultats prévisibles grâce à une intervention préservant réellement les tissus. Le tout sur une **plateforme technologique prouvée** ayant le plus de données cliniques probantes parmi tous les dispositifs de CMIG.

Intégrez la dernière évolution de l'iStent® dans votre pratique.

* En nombre d'unités vendues.

CMIG: chirurgie mini invasive du glaucome

1. iStent inject: comprehensive review. Wesam Shamseldin Shalaby, MD, Jing Jia, BA, L. Jay Katz, MD, Daniel Lee, MD.

Le dispositif est remboursé dans l'indication suivante : Patients ayant une cataracte éligible à la phacoémulsification et un glaucome chronique à angle ouvert de grade léger à modéré mal équilibré par les traitements médicamenteux hypotonisants (bi- ou trithérapie) ou y étant intolérants. L'utilisateur doit lire attentivement les instructions figurant dans la notice d'utilisation avant l'implantation. Dispositif inscrit sous nom de marque sur la liste des produits et prestations remboursables article L.165-1 du code de la sécurité sociale. Code LPPR 3182378, tarif PLV 117,50€ TTC. Dispositif médical de classe III, marquage CE délivré par le BSI en juillet 2012.

INFORMATIONS IMPORTANTES SUR LA SÉCURITÉ RELATIVES À l'iStent inject® W

INDICATION D'EMPLOI : L'iStent inject W est conçu pour réduire la pression intraoculaire efficacement et en toute sécurité chez les patients qui ont reçu un diagnostic de glaucome primitif à angle ouvert, de glaucome pseudo-exfoliatif ou de glaucome pigmentaire. L'iStent inject W peut libérer deux (2) stents en un seul passage à travers une incision unique. L'implant est conçu pour ouvrir un passage à travers le trabéculum à l'aide d'un stent afin de permettre une augmentation de la facilité d'évacuation et une réduction consécutive de la pression intraoculaire. Le dispositif est sûr et efficace lorsqu'il est implanté en combinaison avec une chirurgie de la cataracte chez des sujets qui nécessitent une réduction de la pression intraoculaire et/ou qui bénéficieraient d'une réduction du nombre de médicaments antiglaucomeux. Le dispositif peut également être implanté chez des patients qui continuent à présenter une pression intraoculaire élevée en dépit d'un traitement antérieur par médicament antiglaucomeux et d'une chirurgie du glaucome classique. **CONTRE-INDICATIONS :** Le système iStent inject W est contre-indiqué dans les circonstances ou conditions suivantes : • Dans les yeux présentant un glaucome primitif par fermeture de l'angle, ou un glaucome secondaire par fermeture de l'angle, y compris le glaucome néovasculaire, étant donné que le dispositif n'est pas prévu pour fonctionner dans ces situations. • Chez les patients atteints d'une tumeur rétrobulbaire, d'une maladie oculaire thyroïdienne, du syndrome de Sturge-Weber ou tout autre type de pathologie susceptible de causer une pression veineuse épiscclérale élevée. **AVERTISSEMENTS/PRÉCAUTIONS :** • Sur ordonnance uniquement. • Ce dispositif n'a pas été étudié chez des patients présentant un glaucome uvéitique. • Ne pas utiliser le dispositif si l'opercule Tyvek® a été ouvert ou si l'emballage semble endommagé. Dans ces cas-là, la stérilité du dispositif peut être compromise. • Compte tenu du fait que certains composants de l'injecteur (notamment le manchon d'insertion et le trocart) sont tranchants, une grande prudence s'impose lors de la saisie du corps de l'injecteur. Mettre le dispositif au rebut dans un récipient pour objets coupants. • L'iStent inject W est compatible avec l'IRM sous conditions, voir les informations relatives à l'IRM ci-dessous. • Le médecin doit être formé avant d'utiliser le système iStent inject W. • Ne pas réutiliser le(s) stent(s) ou l'injecteur, car cela pourrait causer une infection et/ou une inflammation intraoculaire, ainsi que la survenue potentielle d'événements indésirables postopératoires, tels que décrits ci-dessous dans « Complications potentielles ». • Il n'existe aucun problème de compatibilité connu entre l'iStent inject W et d'autres dispositifs peropératoires (par ex., des viscoélastiques) ou des médicaments antiglaucomeux. • Tout produit et tout emballage non utilisés peuvent être mis au rebut conformément aux procédures de l'établissement. Les dispositifs médicaux implantés et les produits contaminés doivent être mis au rebut en tant que déchets médicaux. • Le chirurgien devra surveiller le patient après l'intervention pour veiller au maintien correct de la pression intraoculaire. Si la pression intraoculaire n'est pas correctement stabilisée après l'intervention, le chirurgien doit envisager un traitement approprié pour réduire la pression intraoculaire. • Les patients doivent être informés du fait que le placement des stents, sans chirurgie de la cataracte concomitante chez les patients phaqes, peut accélérer la formation ou la progression de la cataracte. **ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES :** Pour plus d'informations sur les événements indésirables, veuillez vous reporter au mode d'emploi. **MISE EN GARDE :** Pour une liste complète des contre-indications, des avertissements et des événements indésirables, veuillez vous reporter aux indications figurant dans le mode d'emploi.

Glaucos®, iStent® et iStent inject® W sont des marques déposées de Glaucos Corporation. Tous droits réservés. ©2022
PM-FR-0073



Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte

une pâleur papillaire s'installe progressivement jusqu'à l'atrophie optique. L'excavation est variable, parfois marquée, pouvant retarder le diagnostic par confusion avec un glaucome [6]. En cas d'effet de masse sur la sclère peuvent apparaître des plis choroïdiens parfois asymptomatiques [2].

L'apparition de *shunts* opto-ciliaires à la surface de la papille est très évocatrice d'une compression chronique (gêne au retour veineux).

Les signes d'accompagnement doivent être recherchés avec soin : exophtalmie, rougeur et/ou œdème palpébral, chémosis, hyperhémie conjonctivale, diplopie, anomalies oculomotrices, lourdeur périorbitaire par pathologie orbitaire. Céphalées, troubles endocriniens, troubles de la conscience, atteintes de multiples nerfs oculomoteurs et syndrome de Claude Bernard-Horner sont évocateurs d'une atteinte de la zone hypophysaire, de l'hypothalamus et du sinus caverneux.

La sensibilité de la face et la sensibilité cornéenne seront vérifiées (recherche d'une atteinte trigémínée).

Examens complémentaires

1. OCT

L'OCT met en évidence une diminution de l'épaisseur des fibres ganglionnaires : atteinte du faisceau temporal en RNFL puis plus globale au cours de l'évolution. Les mesures du complexe cellulaire ganglionnaire localisent l'atteinte au niveau du chiasma en cas d'amincissement des fibres binasales [3].

2. Champ visuel

Le champ visuel peut être normal en début d'évolution ou atteint précocement alors que l'OCT est encore normal : l'atteinte est alors volontiers centrale. La vision des couleurs est perturbée, plutôt d'axe rouge-vert.

CV et OCT devront être répétés au cours de la prise en charge pour vérifier l'évolution de la neuropathie optique.

3. IRM et scanner

L'examen de choix est l'IRM cérébrale et orbitaire, sans et avec produit de contraste, avec coupes en SAT-FAT permettant l'analyse soignée du nerf optique (NO) dans tout son trajet. L'étude de la région sellaire et parasellaire est indispensable.

Le scanner cérébral et orbitaire est l'examen de choix en cas de traumatisme ou de lésion osseuse. Il pourra également mettre en évidence un petit méningiome à l'entrée du canal, plus difficile à voir en IRM.

Étiologies principales (tableau I)

1. Les néoplasies intra- et périorbitaires

>>> Méningiomes

Une compression du nerf optique peut se voir en cas de méningiome primitif ou secondaire (à partir des espaces périophtiques) de la gaine du nerf optique mais également en cas de méningiome des parois orbitaires ou de la région sellaire (sphénoïde, tubercule de la selle, etc.) (fig. 1 à 4).

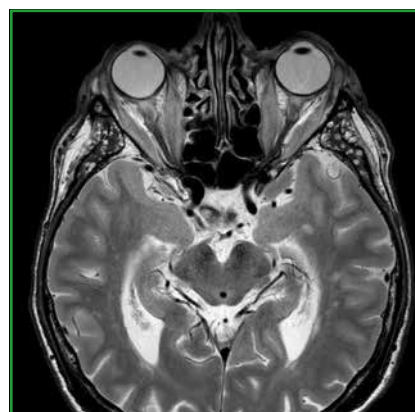


Fig. 1 : Orbitopathie dysthyroïdienne avec compression des 2 NO. IRM axiale T2.

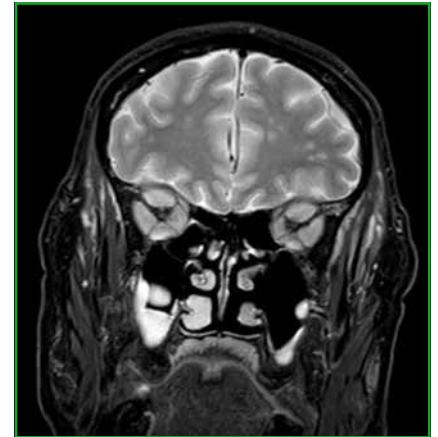


Fig. 2 : Orbitopathie dysthyroïdienne avec compression des 2 NO. IRM coronale T2 DIXON.

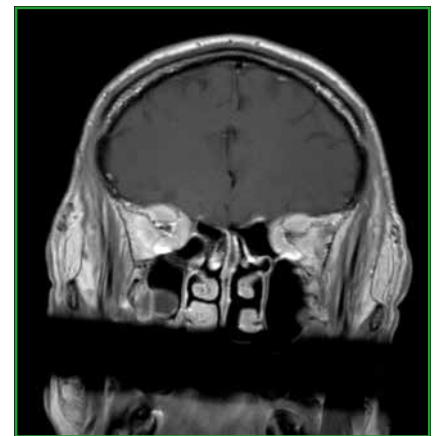


Fig. 3 : IRM coupe coronale T1 compression postérieure.



Fig. 4 : Rétinophotographie couleur du fond d'œil droit : œdème papillaire et plis choriocapillaires maculaires révélateurs d'un ostéoméningiome du sinus caverneux avec extension sphéno-orbitaire.

Étiologies/ selon atteinte	Infectieuses	Inflammatoires	Vasculaires	Tumeurs	Lésions osseuses	Traumatiques	Autres
Orbite et sinus	Abcès orbitaire Aspergillose Mucormycose	Orbitopathie dysthyroïdienne Infiltration IgG4 Pseudo-tumeur inflammatoire Sarcoidose Granulomatose avec polyangéite	Lymphangiome Hémangiome caverneux Varice orbitaire Hématome (traumatisme, drépanocytose)	Méningiome de la gaine du NO Schwannome Lymphome Métastase Tumeur sinusienne Rhabdomyosarcome Gliome	Fracture Mucocèle Dysplasie osseuse Maladie de Paget Ostéome Hyperostose Histiocytose Ostéopétrose	Fracture Hématome	Mucocèle
Région sellaire et supra-sellaire	Abcès Tuberculose	Sarcoidose Hypophysite	Anévrysme carotidien, ectasie carotide Fistule carotido-caverneuse	Adénome hypophysaire Craniopharyngiome Kyste poche de Rathke Métastase hypophysaire Méningiomes sphénoïdes, selle turcique, sinus caverneux			

Tableau I : Principales étiologies de neuropathie optique compressive.

La prolifération cellulaire est bénigne mais la localisation et l'extension de la tumeur en font sa gravité. Il existe une prédominance féminine ainsi qu'une évolution des lésions pendant la grossesse. Le rôle des traitements hormonaux est controversé ; l'acétate de cyprotérone est contre-indiqué.

L'IRM met en évidence une masse bien limitée (arrondie autour du NO en cas de méningiome de la gaine), iso- ou hyposignal T1, iso- ou hypersignal T2, prenant le gadolinium (**fig. 5**).

Des calcifications sont retrouvées de façon inconstante au scanner (aspect en rail).



Fig. 5 : Œdème papillaire et plis chorio-rétiniens maculaires révélateurs d'un ostéoméningiome du sinus caverneux avec extension sphéno-orbitaire droit. Même patiente que sur la **figure 4** (cliché angiographie fluo).

La prise en charge est multidisciplinaire. Un suivi neuro-radiologique et neuro-chirurgical est indispensable. Le suivi ophtalmologique tous les 4 à 6 mois permet de vérifier l'évolutivité et d'affirmer le lien avec le développement de la tumeur sur l'IRM. Un geste de réduction tumorale neurochirurgicale est proposé en cas de volumineux ostéo-méningiome sphéno-orbitaire avec importante exophtalmie et réalisé par voie supéro-latérale le plus souvent. L'abord direct du canal optique est plus difficile avec un risque de blessure directe ou indirecte (vibrations, échauffement...) du nerf optique et donc réservé à des compressions intracanales. Des approches par voies endonasale, transsphénoïdale et au niveau du sourcil sont également utilisées pour des méningiomes de la région supra-sellaire. Une chimio- ou une radiothérapie complémentaire sont souvent nécessaires [7].

Le traitement des méningiomes de la gaine du nerf optique n'est pas chirurgical en raison de l'impossibilité de dissection sans lésion vasculaire délétère. Il repose sur la radiothérapie fractionnée stéréotaxique et justifie une surveillance prolongée compte tenu du risque de survenue secondaire d'une rétinopathie radique ischémique [2].

>>> Lésions osseuses et tumeurs

L'hypertrophie osseuse, les déformations osseuses (mucocèle de cellule d'Onodi, mucocèle du sphénoïde, maladie de Paget, dysplasie fibreuse...) ou encore le développement de diverses tumeurs (sinusiennes avec extension orbitaire, tumeurs au niveau du cli-vus ou du sinus caverneux avec compression chiasmatique ou au niveau du canal) entraînent des neuropathies optiques sévères volontiers bilatérales et justifient une décompression chirurgicale rapide [8, 9].

>>> Lymphomes

La localisation orbitaire d'un lymphome peut entraîner une neuropathie compressive ou infiltrative. Quelques cas de lymphome des muscles oculomoteurs sans épargne tendineuse sont rapportés. La biopsie est indispensable pour affirmer le diagnostic et guider la chimiothérapie [10].

2. Les atteintes inflammatoires

>>> Orbitopathie dysthyroïdienne (OD) (**tableau II**)

Toute dysthyroïdie peut se compliquer d'une atteinte inflammatoire

Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte

auto-immune orbitaire de la graisse et des muscles. La rétraction palpébrale est très évocatrice, d'abord supérieure puis inférieure, associée à une exophtalmie et responsable de lagophtalmie. Une compression à l'apex orbitaire survient volontiers en cas d'augmentation majeure du volume des muscles oculomoteurs [11] (**fig. 6 à 8**). Bien que l'atteinte concerne préférentiellement les muscles droits inférieurs puis droits médiaux, les cas de neuropathies compressives sont rapportés dans 5-10 % des orbitopathies dysthyroïdiennes en lien avec l'augmentation de volume du droit médial, droit latéral ou encore de l'association de l'atteinte isolée du releveur et du droit supérieur [12]. L'orbitopathie est en général bilatérale, volontiers asymétrique, les tendons sont épargnés.



Fig. 6 : Ostéoménioïdome du sinus caverneux droit avec extension sphéno-orbitaire et rétrécissement du canal optique. Scanner coupe axiale. Même patiente que sur la **figure 4**.

Le traitement dépend de l'activité de la maladie et de sa sévérité. Sont indispensables l'arrêt du tabac, des larmes artificielles et de la pommade la nuit,

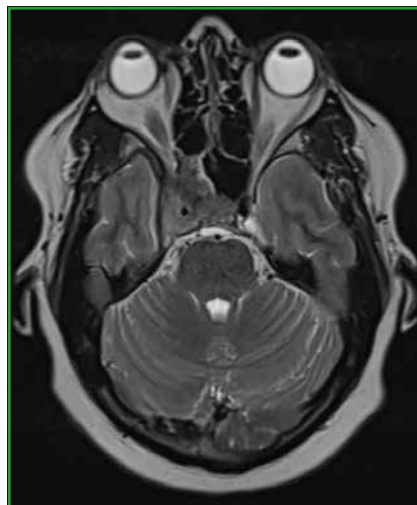


Fig. 7 : IRM coupe axiale T2. Méningiome du sinus caverneux droit avec extension sphéno-orbitaire (même patiente).

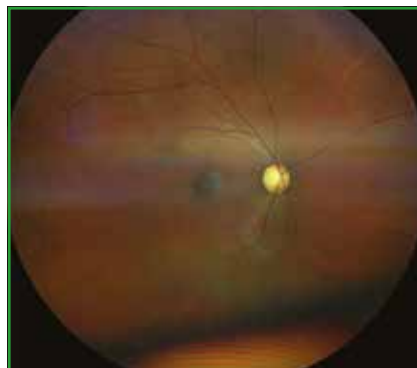


Fig. 8 : Atrophie optique liée à une compression par un macroadénome hypophysaire. Rétinophotographie grand champ OD.

le contrôle de la pression intraoculaire. Le sommeil en position demi-assise, les lunettes de soleil et les prismes en cas de diplopie seront éventuellement proposés.

Les bilans réguliers et les traitements visent à rétablir et maintenir l'euthyroïdie. Dans les formes légères, du sélénium (100 mg × 2 par jour) peut être prescrit.

Le traitement des formes actives modérées à sévères repose sur la corticothérapie IV hebdomadaire (500 mg pendant 6 semaines, puis 250 mg pendant 6 semaines). En cas de réponse partielle, insuffisante, l'irradiation, la ciclosporine, les immunosuppresseurs (rituximab...) seront discutés en complément des corticoïdes.

En cas de forme active avec menace sur le nerf optique sont réalisés 3 jours de bolus de corticoïdes IV (750 mg-1 g) parfois répétés puis une décompression chirurgicale. Le teprotumumab est en cours d'évaluation dans les NO compressives et les formes séquellaires [13].

Les séquelles en phase inactive sont traitées chirurgicalement, en commençant par l'orbite puis les muscles et enfin les paupières [14].

Quant au score d'activité clinique de l'OD, on note 1 point pour chaque item. L'OD est considérée active si le score est supérieur ou égal à 3 :

– douleur ou pression au niveau du globe ou derrière l'œil ;

Modérée à sévère Traitement nécessaire anti-inflammatoire en phase active Chirurgie en phase de séquelle	Légère Un ou plusieurs signes associés	Très sévère avec menace visuelle Prise en charge urgente
Rétraction palpébrale > 2 mm	Rétraction palpébrale ≤ 2 mm	Rétraction ++++
Atteinte modérée à sévère des tissus mous	Cédème, érythème minime des tissus mous	Plis choroïdiens
Exophtalmie ≥ 3 mm	Exophtalmie < 3 mm	Exophtalmie majeure Subluxation du globe Neuropathie optique
Diplopie avec impact sur la qualité de vie	Diplopie absente ou transitoire	Limitation oculo-motrice importante
Exposition cornéenne	Exposition cornéenne minime répondant au traitement lubrifiant	Ulcère cornéen

Tableau II : Classification de la sévérité des orbitopathies dysthyroïdiennes.

- douleurs lors des mouvements oculaires ;
- rougeur palpébrale ;
- rougeur conjonctivale ;
- œdème palpébral ;
- œdème conjonctival (chémosis) ;
- œdème de la caroncule ou du repli semi-lunaire.

Il existe 3 items supplémentaires de suivi (note sur 10) entre 1 et 3 mois :

- aggravation de l'exophtalmie de plus de 2 mm ;
- diminution des mouvements de plus de 8° dans au moins une direction ;
- baisse d'acuité visuelle d'au moins une ligne de l'échelle de Snellen.

>>> Maladie à IgG4

L'atteinte orbitaire est fréquente dans la maladie à IgG4. Elle est le plus souvent bilatérale, indolore : dacryoadénite, avec œdème et ptosis bilatéraux, plus ou moins syndrome sec, myosite de l'ensemble des muscles oculomoteurs, atteinte des tissus mous. L'élargissement des nerfs infra-orbitaires sur l'IRM est très caractéristique. La recherche d'une

atteinte polyviscérale est indispensable : sialadénite avec œdème des glandes salivaires et sécheresse buccale, atteintes pancréatique, bronchique (avec asthme) et rénale, fibrose rétropéritonéale, polyadénopathies. Une hypophysite et une pachyméningite peuvent également être retrouvées. Compression et infiltration du nerf optique sont possibles [15, 16].

Les biopsies retrouvent une infiltration lymphocytaire et plasmocytaire à IgG4 et une fibrose en rayon de roue "storiform pattern". Le traitement repose sur la corticothérapie (0,5-1 mg/kg/j) puis le rituximab en cas de récurrence ou résistance à la corticothérapie.

3. Les atteintes suprasellaires

>>> Adénomes hypophysaires

Les tumeurs hypophysaires sont la cause la plus fréquente de compression des voies visuelles antérieures. Les macroadénomes hypophysaires peuvent devenir compressifs en cours d'évolution de façon progressive, volontiers asymétrique mais aussi brutale (saignement,

apoplexie pituitaire...). L'IRM met en évidence une masse dans la loge hypophysaire en isosignal T1, hypersignal T2 sans prise de contraste. L'OCT met en évidence une atteinte du faisceau temporal en RNFL et binasal ou diffuse sur le GCC. L'atteinte du champ visuel est systématique en quadrantanopsie supéro-bitemporale ou hémianopsie bitemporale (fig. 9 à 12).



Fig. 9 : Macroadénome hypophysaire compressif. IRM coronale T2.

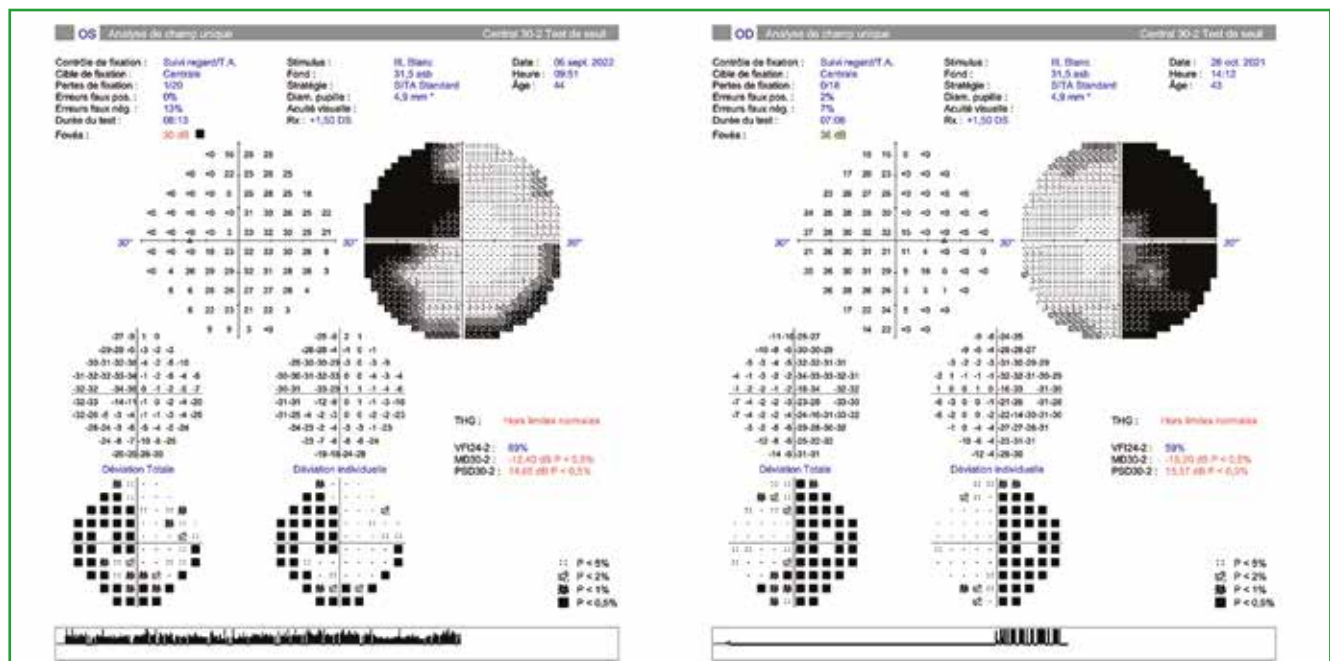


Fig. 10 : Champ visuel Humphrey 30/2 : hémianopsie bitemporale asymétrique en lien avec une compression chiasmatique par adénome hypophysaire.

Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte

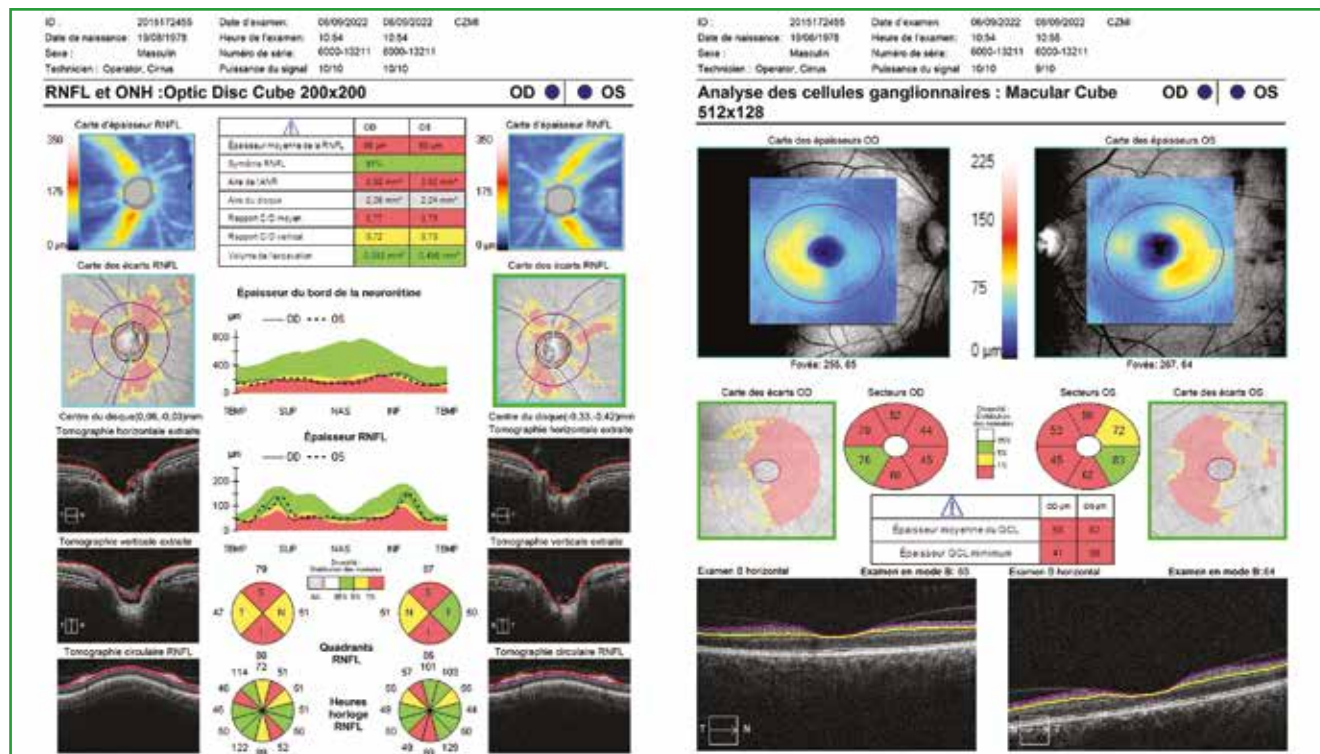


Fig. 11 : OCT RNFL et GCC (atteinte binasale) d'une compression des voies visuelles au niveau chiasmatique. Même patient que sur la figure 10.

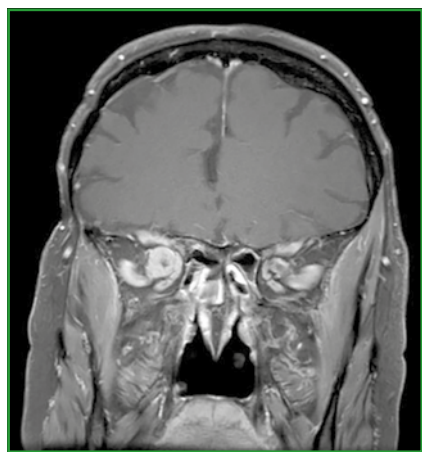


Fig. 12 : IRM coupe coronale T1. Méningiome de la gaine du nerf optique droit.

>>> Craniopharyngiome

Volontiers retrouvé chez l'enfant, il est kystique et calcifié et entraîne une baisse d'acuité visuelle, des céphalées, des troubles endocriniens et du comportement ainsi qu'une atteinte du champ visuel souvent bitemporale, prédominant en infé-

rieur. Le traitement est neurochirurgical ± radiothérapie. Les kystes de la poche de Rathke peuvent donner un tableau proche avec compression des voies visuelles par lésion sus-chiasmatique (atteinte du CV prédominant en inférieur).

Conclusion

Les étiologies des NO compressives sont multiples et leur évolution volontiers insidieuse. Savoir y penser permet d'éviter une perte de fonction visuelle par atrophie optique. Le bilan repose sur une imagerie de qualité, une prise en charge multidisciplinaire et un traitement adapté à l'étiologie (avec biopsie si besoin).

BIBLIOGRAPHIE

1. RODRIGUEZ-BEATO FY, DE JESUS O. Compressive Optic Neuropathy. 2022 Jul 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
2. LAOWANAPIBAN P, SATHIANVICHITR K, CHIRAPAPAIAN N. Structural and functional differentiation between compressive and glaucomatous optic neuropathy. *Sci Rep*, 2022;12:6795.
3. HAGE R, LECLERC A, CHAUVET D *et al*. Neuropathies optiques compressives et infiltratives – orbitopathie dysthyroïdienne. *Neuro-Ophtalmologie pratique*. Elsevier Masson; Rapport SFO 2020; 4:169-177.
4. TOUZÉ R, BREMOND-GIGNAC D, ROBERT MP. Chiasmatic syndrome. *J Fr Ophtalmol*, 2021;44:84-98.
5. JACOBSON DM. Symptomatic compression of the optic nerve by the carotid artery: clinical profile of 18 patients with 24 affected eyes identified by magnetic resonance imaging. *Ophthalmology*, 1999;106:1994-2004.
6. TSUEI YS, FU YY, CHEN WH *et al*. Compressive optic neuropathy caused by a 4low-diverter-occluded-but-still-growing supraclinoid internal carotid aneurysm: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons*, 2022; 4:CASE22139.
7. ECHALIER EL, BUBRAMANIAN PS. Meningiomas of the planum sphenoidale and tuberculum sellae. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2021;82:72-80.

Ophtesic®

20 MG/G

Chlorhydrate de Lidocaïne | Gel ophtalmique en récipient unidose

L'atout anesthésic en gel



SANS
CONSERVATEUR



- Appliquer 5 minutes avant la procédure, 1 g de gel sur la surface de l'œil après désinfection
- Boîte de 20 tubes - Prix catalogue : **99,80 € HT**
- Agréé aux collectivités
- Liste I
- Médicament réservé à l'usage professionnel selon l'article R.5121-80 du code de la santé publique
- Code CIP : 34009 550 682 8 0

 **Horus**
PHARMA
APPORTEUR DE SOLUTIONS

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur internet : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

148, Avenue G. Guynemer, 06700 Saint-Laurent-du-Var
Tél. : 04 93 19 54 03 • Fax : 04 93 19 54 09 - www.horus-pharma.fr



 **SCANNEZ MOI**

■ Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte

8. LI KK, LUCARELLI MJ, BILYK JR *et al.* Optic nerve decompression for compressive neuropathy secondary to neoplasia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997;123:425-429.
9. BERHOUMA M, JACQUESSON T, ABOUAF L *et al.* Endoscopic endonasal optic nerve and orbital apex decompression for nontraumatic optic neuropathy: surgical nuances and review of the literature. *Neurosurg Focus*, 2014;37:E19.
10. VALENCIA MRP, TAKAHASHI Y, ISHIKAWA E *et al.* Compressive optic neuropathy in non-thyroidal lymphocytic infiltrative disorders of the extraocular muscles. *Can J Ophthalmol*, 2019;54:e81-e84.
11. DOLMAN PJ. Dysthyroid optic neuropathy: evaluation and management. *J Endocrinol Invest*, 2021;44:421-429.
12. OROPESA S, DUNBAR KE, GODFREY KJ *et al.* Predominant Contribution of Superior Rectus-Levator Complex Enlargement to Optic Neuropathy and Inferior Visual Field Defects in Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2019;35:262-265.
13. TEO HM, SMITH TJ, JOSEPH SS. Efficacy and Safety of Teprotumumab in Thyroid eye disease. *Ther Clin Risk Manag*, 2021;17:1219-1230.
14. PARRILLA C, MELE DA, GELLI S *et al.* Multidisciplinary approach to orbital decompression. A review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2021;41(Suppl.1): S90-S101.
15. YAMAMOTO M, HASHIMOTO M, TAKAHASHI H *et al.* IgG4 Disease. *J Neuroophthalmol*, 2014;34:393-394.
16. KASHII S. IgG4-related Disease: A Neuro-Ophtalmological Perspective. *J Neuroophthalmol*, 2014;34:400-407.

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

■ Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Les névrites optiques

- Une neuropathie optique inflammatoire (NOI) typique est une neuropathie optique unilatérale, douloureuse, progressive en moins de 2 semaines, chez une femme jeune, caucasienne, sans œdème papillaire.
- Une NOI active se caractérise par un hypersignal T2 rehaussé par le produit de contraste.
- Une NOI doit faire rechercher avant tout une SEP ou d'autres maladies démyélinisantes associées à des anticorps anti-MOG ou AQP4. Rarement, une NOI peut être révélatrice d'une maladie inflammatoire systémique ou infectieuse.

Neuropathies optiques ischémiques

- Devant une neuropathie optique ischémique antérieure aiguë, il faut toujours chercher une maladie de Horton dont la prise en charge thérapeutique est une urgence.
- Le diagnostic de la maladie de Horton repose sur la biologie (CRP, VS, NFS et plaquettes), l'échographie Doppler ou l'IRM des parois vasculaires, avec en cas de doute une biopsie de l'artère temporale.
- La prise en charge de la neuropathie optique ischémique antérieure aiguë non artéritique repose sur l'équilibre des facteurs de risque cardiovasculaire.

Neuropathies optiques héréditaires

- Penser à une neuropathie optique héréditaire de Leber devant toute baisse d'acuité visuelle indolore, rapidement progressive, bilatérale d'emblée ou en quelques semaines, associée à un aspect de pseudo-œdème papillaire avec augmentation modérée de la pRNFL.
- Face à une neuropathie optique bilatérale associée à une baisse visuelle progressive difficile à dater, se renseigner sur les antécédents familiaux de malvoyance et examiner les apparentés.

Neuropathies optiques compressives

- En cas d'aggravation d'un glaucome à angle ouvert, malgré une pression intraoculaire bien contrôlée ou devant une suspicion de glaucome à pression normale, une IRM devra être réalisée pour éliminer une compression.
- Une baisse d'acuité visuelle et/ou une atteinte du champ visuel associées à des céphalées intenses, des troubles oculomoteurs et éventuellement des troubles de la conscience doivent faire éliminer une apoplexie hypophysaire en urgence.
- L'augmentation du volume musculaire dans les orbitopathies dysthyroïdiennes épargne les tendons. En cas d'élargissement tendineux, une autre cause doit être évoquée.
- Une atteinte orbitaire bilatérale est évocatrice de maladie à IgG4 en cas d'association à une dacryoadénite et/ou un élargissement des nerfs infraorbitaires.
- L'OCT avec analyse du pRNFL et du GCC est un marqueur pronostique. L'atteinte des fibres binasales sur les mesures du GCC oriente vers une localisation chiasmatique.

I Toxicités médicamenteuses rétinienne

Maculopathie au tamoxifène



C. ROHART

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

Le tamoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes présents dans le tissu mammaire. Il a une action antihormonale, principalement antiestrogène en bloquant l'action stimulante des estrogènes sur les seins. Il a également, de façon paradoxale, des effets de stimulation sur l'utérus, le tissu osseux et la synthèse des graisses. Il est très utilisé chez la femme dans le traitement des cancers du sein, ou en prévention chez les femmes à haut risque. Il peut également être utilisé dans les gliomes malins à très fortes doses (200 mg/j). La dose habituelle dans les cancers du sein est de 20 mg/j pendant 5 à 10 ans [1].

Les principaux effets secondaires généraux sont une augmentation du risque thromboembolique ainsi que des cancers de l'endomètre. Sur le plan ophtalmologique, des cas de cataracte, kératopathie et névrite optique ont été décrits mais la toxicité la plus connue est la toxicité rétinienne. Initialement, elle a été décrite pour de fortes doses de tamoxifène mais il est bien connu actuellement qu'elle peut survenir à faibles doses. Des études

récentes ont évalué la prévalence de cette rétinopathie au tamoxifène (appelée en anglais "TAR" pour *Tamoxifen-associated retinopathy*) à environ 12 % [2].

Selon les stades, cette toxicité rétinienne peut être asymptomatique ou entraîner une baisse d'acuité visuelle, le plus souvent bilatérale.

Elle est caractérisée au fond d'œil par des dépôts cristallins jaunâtres maculaires et

superficiels d'aspect réfringent (**fig. 1**). L'OCT retrouve au début de cette atteinte des microkystes de la rétine externe (**fig. 2**) puis des cavitations kystiques fovéales hyporéfléctives avec interruption de la ligne de photorécepteurs. Il n'y a pas de diffusion en angiographie. Sur les clichés en autofluorescence, il peut exister une hyperautofluorescence fovéale ou parafovéale. Dans les formes sévères à fortes doses, des cas de véritable œdème maculaire et des formes périphériques ont été rapportés. Plusieurs études

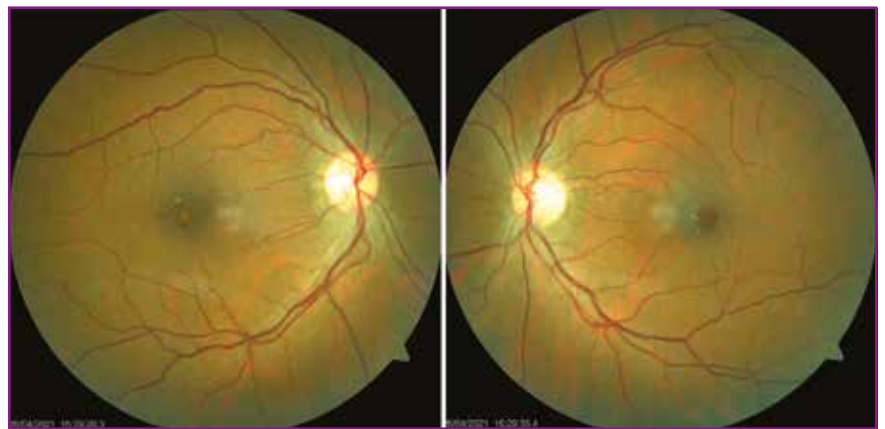


Fig. 1 : Fond d'œil : cristaux jaunâtres réfringents maculaires (© Dr Allieu).

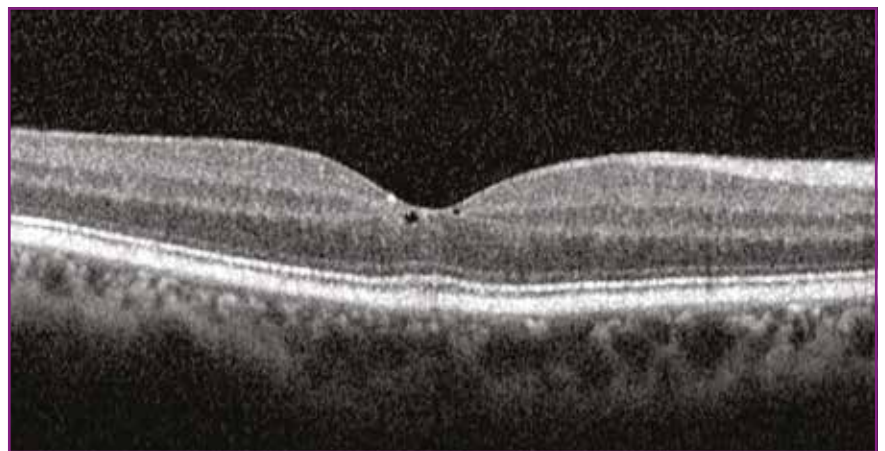


Fig. 2 : OCT forme débutante : microkystes de la rétine interne.

ont retrouvé de fortes similitudes entre l'aspect OCT et OCTA de cette toxicité au tamoxifène et les télangiectasies maculaires de type 2 (**fig. 3 à 5**) [3].

La physiopathologie de cette toxicité n'est pas claire. Plusieurs mécanismes seraient impliqués : une atteinte secondaire des cellules de Müller (alors que

dans les télangiectasies maculaires de type 2 il s'agit d'une atteinte primitive), un dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire et/ou une hypoperfusion choroïdienne.

L'évolution est variable après arrêt du traitement. Une amélioration est possible en cas d'atteinte peu évoluée avec régression du pseudo-œdème maculaire. Les lésions peuvent se stabiliser ou s'aggraver avec atrophie et disparition de la couche externe des photorécepteurs. Certains auteurs ont utilisé les injections intravitréennes d'anti-VEGF hors AMM avec des résultats variables [5].

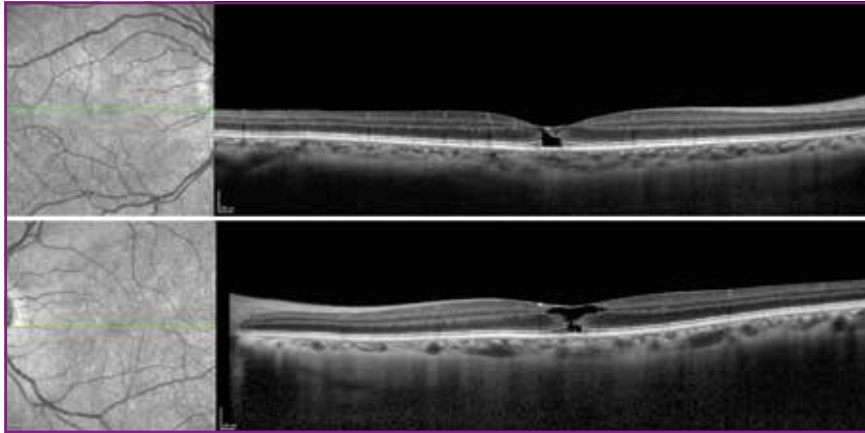


Fig. 3 : Formes évoluées avec défaut de la rétine externe. Aspect de pseudo-télangiectasies maculaires (© Dr Allieu).

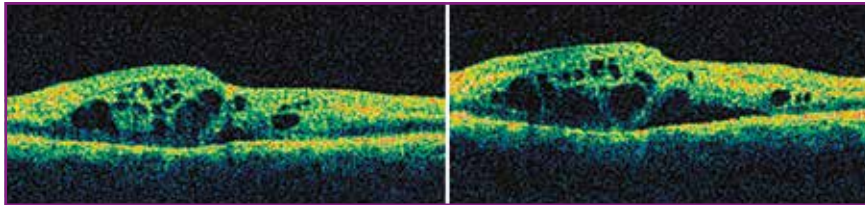


Fig. 4 : Formes sévères à fortes doses de tamoxifène.



Fig. 5 : Œdème maculaire sévère.

BIBLIOGRAPHIE

1. DAVIES C, PAN H, GODWIN J *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*, 2013;381:805-816.
2. KIM HA, LEE S, EAH KS *et al.* Prevalence and risk factors of tamoxifen retinopathy. *Ophthalmology*, 2020;127:555-557.
3. CRISÓSTOMO S, VIEIRA L, CARDIGOS J *et al.* Tamoxifene-induced chorioretinal changes: an optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography study. *Retina*, 2020;40:1185-1190.
4. ARORA S, SURAKIATCHANUKUL T, ARORA T *et al.* Retinal toxicities of systemic anticancer drugs. *Surv Ophthalmol*, 2022;67:97-148.
5. RAHIMY E, SARRAF D. Bevacizumab therapy for tamoxifen-induced crystalline retinopathy and severe cystoid macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2012;130:931-932.

I Revues générales

Biothérapies et conjonctivites allergiques

RÉSUMÉ : Les biothérapies représentent un vaste groupe de traitements ciblés de plus en plus utilisés en ophtalmologie. Elles ont des indications dans le cadre des allergies oculaires sévères telles que les kératoconjonctivites vernales (KCV) et les kératoconjonctivites atopiques (KCA) afin d'éviter l'installation d'une corticodépendance et les complications qui en découlent. Ces traitements sont utilisés en l'absence d'AMM, à l'exception de la ciclosporine collyre, et requièrent fréquemment la collaboration avec d'autres spécialistes.

Prescrites de manière locale ou par voie générale, les biothérapies sont généralement bien tolérées et comportent globalement peu d'effets secondaires. Cependant, il faut rester vigilant devant le risque relativement fréquent de conjonctivites induites par le dupilumab.

Les biothérapies représentent de nouvelles armes thérapeutiques prometteuses, avec probablement des nouveautés dans les années à venir.



B. GARNOTEL, B. MORTEMOUSQUE
Cabinet d'ophtalmologie Foch, BORDEAUX.

Introduction aux biothérapies [1]

Les biothérapies représentent un vaste groupe de traitements issus de l'utilisation d'organismes vivants ou d'animaux modifiés. En pratique, lorsque l'on évoque les biothérapies, on désigne essentiellement les médicaments issus des biotechnologies et donc l'utilisation thérapeutique de substances d'origine biologique, moléculaire (ADN, protéines dont anticorps) ou cellulaire. Le mode de production des biothérapies est complexe et coûteux, leur principe d'action est ciblé.

Ces traitements ont bouleversé la prise en charge de pathologies oculaires inflammatoires sévères résistantes aux traitements conventionnels, parmi lesquelles certaines formes de conjonctivites allergiques. En allergo-ophtalmologie, ils sont utilisés en l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM), à l'exception de la ciclosporine collyre. C'est la raison pour laquelle il s'avère essen-

tiel de collaborer avec d'autres spécialistes (allergologues, dermatologues, pédiatres...) afin de discuter et de valider les indications de traitement.

Les différentes formes de conjonctivites allergiques [2-3]

Les phénomènes oculaires allergiques sont très fréquents au sein de la population. Ils touchent toutes les tranches d'âge mais de préférence les enfants et les sujets jeunes (incidence d'allergies oculaires très variable, oscillant entre 24 et 42 % chez l'adolescent).

L'appellation "conjonctivite allergique" n'est pas constituée d'une simple entité clinique mais regroupe des formes de conjonctivites aux mécanismes, évolutions, pronostics et traitements très différents.

Il existe d'une part des conjonctivites plutôt bénignes, d'autre part des formes sévères.

 **Verkazia®**
ciclosporine 1mg/ml,
collyre en émulsion

**Avec Verkazia®,
pour qu'un patient
atteint de KCV*
reste un enfant**



Verkazia®, collyre en émulsion de 1 mg/mL de ciclosporine est indiqué dans le traitement de la kératoconjonctivite vernale (KCV) sévère chez les enfants à partir de 4 ans et chez les adolescents¹.



Verkazia® est un traitement de seconde intention dans la KCV sévère de l'enfant et l'adolescent, en échec des collyres antiallergiques et corticodépendante².



Le seul collyre à base de ciclosporine, disponible en pharmacie de ville, indiqué dans la KCV sévère ayant obtenu une AMM en Europe².



* KCV : KératoConjonctivite Vernale

1 - Résumé des Caractéristiques du Produit Verkazia®. 2 - Avis HAS Verkazia® du 22 janvier 2020. Liste I - Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie - Remb. Sec. Soc. à 65 % et agréé aux collectivités. Pour une information complète, vous pouvez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit et l'avis de la Commission de la Transparence sur la Base de Données Publique du Médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

VKC-FR-220018 - Octobre 2022 - 22/10/66421434/PM/008

Santen

■ Revues générales

1. Conjonctivites plutôt bénignes

Les conjonctivites saisonnières, per-
anuelles et giganto-papillaires répondent
à des traitements de première intention
(lavages oculaires, anti-H1, antidégranu-
lants mastocytaires, désensibilisation...)

2. Formes sévères

Les kératoconjonctivites atopiques et
les kératoconjonctivites vernaes sont
fréquemment résistantes aux traitements
de première intention et corticodépen-
dantes. Diverses biothérapies permettent
alors une épargne cortisonique.

>>> La kératoconjonctivite vernale (KCV)
est une forme rare d'allergie oculaire
survenant principalement chez l'enfant,
avec une prédominance masculine, dans
les pays à climat chaud. Il s'agit d'une
pathologie lourde, déscolarisante et affec-
tant la qualité de vie de l'enfant. Elle se
traduit par une inflammation chronique
de la surface oculaire associée à des exa-
cerbations saisonnières au printemps et
en été (forte association entre l'exposition
solaire et la survenue des crises).

Les signes caractéristiques sont une
injection conjonctivale, des papilles
géantes principalement sur la conjonc-
tive tarsale supérieure (aspect de pavé),
des infiltrats gélatineux limbiques
(points de Horner-Trantas) et des signes
variables d'atteinte cornéenne.

L'examen clinique permet de déterminer
s'il s'agit d'une forme tarsale, limbique
ou mixte. L'atteinte cornéenne doit être
recherchée car elle fait toute la gravité
de la maladie. Elle est la conséquence
de la libération par une conjonctive
pathologique de nombreux médiateurs
de l'inflammation qui se retrouvent en
concentration importante à la surface
de l'épithélium cornéen et peuvent
provoquer la survenue d'ulcères puis
de plaques.

>>> La kératoconjonctivite atopique
(KCA) est également une maladie aller-

gique chronique rare (moins de 1 % des
patients souffrant d'allergie oculaire) de
la cornée et de la conjonctive. Il s'agit de
formes sévères pouvant mettre en jeu le
pronostic visuel, le plus souvent asso-
ciées à une dermatite atopique (DA). La
KCA touche en moyenne 25 à 40 % des
patients souffrant de DA.

Bien que plus fréquente chez l'adulte
jeune de sexe masculin, elle peut surve-
nir dans tous les groupes d'âge, notam-
ment chez l'enfant. Elle se caractérise par
de fortes démangeaisons, une sensation
de brûlure, une injection conjonctivale,
une photophobie, un épaississement
palpébral avec des cas graves provoquant
une ulcération de la cornée, une fibrose
conjonctivale voire des symblépharons
pouvant entraîner la cécité.

■ Rôle des corticoïdes et indications de biothérapie [4]

Certains patients atteints des patho-
logies ophtalmologiques allergiques
sévères et potentiellement cécitantes
précédemment citées ne répondent pas
aux traitements classiques. Il convient
pour ces patients d'éviter les cures de
corticoïdes locaux à répétition qui sont
la principale cause de complications
iatrogènes oculaires.

La cataracte peut être provoquée par tous
les corticoïdes. Son risque d'apparition
est d'environ 10 à 15 %. Son délai d'ap-
parition varie selon la dose cumulée et
la durée d'application. Typiquement
sous-capsulaire postérieure, elle peut
également apparaître à distance de la
corticothérapie et requiert une prise en
charge chirurgicale.

L'élévation de la pression intraoculaire
(PIO) est l'autre complication redoutée
avec l'usage des corticoïdes, et ce d'au-
tant plus avec l'application topique qui
est une des principales voies d'admis-
sion responsables de ces complications
pressionnelles en raison des fortes
concentrations de principe actif locale-

ment délivrées. Ces hausses pressio-
nnelles sont liées à une modification de
la maille trabéculaire (dépôts de maté-
riel extracellulaire et inhibition de la
phagocytose des cellules trabéculaires)
et surviennent typiquement 10 à 20 jours
après l'initiation de la corticothérapie.
Ces variations pressionnelles peuvent
être importantes et être responsables
à terme de l'apparition d'un glaucome
cortico-induit.

L'usage répété de corticoïdes fait éga-
lement le lit d'infections bactériennes,
viraes et fongiques en diminuant la
réponse immunitaire locale.

Par ailleurs, des complications chorio-
rétiniennes à type de chorioretinopathie
sérouse centrale (CRSC) sont couram-
ment associées à l'usage répété des
corticoïdes, notamment chez des sujets
jeunes de sexe masculin qui sont plus
fréquemment associés aux manifesta-
tions oculaires allergiques sévères.

Les biothérapies mises sur le marché
trouvent leurs indications chez un
nombre relativement important de
patients ne répondant pas aux traite-
ments conventionnels et chez lesquels
on souhaite éviter les phénomènes iatro-
gènes potentiellement cécitants liés à
une corticodépendance.

Ces dernières années, un nombre crois-
sant de biothérapies a été étudié à travers
de nombreuses publications. En pra-
tique, elles peuvent être prescrites soit
de manière locale, soit par voie générale.

■ Les biothérapies locales

1. La ciclosporine [5-7]

En collyre, la ciclosporine reste le trai-
tement de référence dans ces formes de
conjonctivites allergiques corticodépen-
dantes et corticorésistantes. Il s'agit d'un
inhibiteur de la calcineurine qui agit spé-
cifiquement sur les lymphocytes T en
inhibant principalement la transcription

d'interleukine 2 (IL2), mais aussi d'IL3 et de TNF α . Elle supprime ainsi les coopérations cellulaires médiées par les lymphocytes T.

La ciclosporine topique induit une immunodépression locale, sans effet systémique, ce qui permet le contrôle de l'inflammation de la KCV et de la KCA dans bon nombre de cas. Elle inhibe en outre la libération d'histamine par les mastocytes et les basophiles en diminuant la production de l'IL5 ; elle réduit ainsi le recrutement des éosinophiles et protège la surface oculaire.

La ciclosporine est aussi fréquemment utilisée dans d'autres pathologies inflammatoires oculaires (syndrome sec, rejet, kératoconjonctivite...).

Elle présente globalement une bonne tolérance avec tout de même quelques effets indésirables plutôt bénins (irritation, larmoiement, hyperémie oculaire, érythème palpébral) et de rares contre-indications (hypersensibilité, tumeurs oculaires/périoculaires malignes ou lésions précancéreuses, infection oculaire/périoculaire active ou suspectée).

Il existe des formes commerciales :

- **Verkazia 0,1 %** : émulsion cationique en unidoses, sans conservateur. Il s'agit de la première spécialité de ciclosporine en collyre disposant d'une AMM depuis 2020 pour traiter les KCV sévères chez les enfants et les adolescents. Utilisable dès 4 ans jusqu'à 18 ans maximum, en traitement d'attaque à raison de 4 gouttes par jour au moins 6 semaines, puis 2 gouttes par jour au long cours, elle est délivrable dans toutes les pharmacies et remboursée à 65 %.

- **Ikervis** : il s'agit d'une émulsion commerciale à 0,1 % initialement destinée à la sécheresse oculaire, hors AMM, en unidoses, non remboursée depuis 2021.

- Il existe également des formes produites par certaines pharmacies hospi-

talières à partir de ciclosporine orale ou intraveineuse diluée, obtenues à l'aide d'huile de ricin (Paris) ou par procédé physique (Clermont-Ferrand) avec des concentrations variant de 0,05 à 2 %.

De nombreuses études, avec des cohortes variables, ont mis en évidence une réelle efficacité de cet immunosuppresseur local dans les allergies oculaires sévères. Mais dans des formes d'extrêmes résistances de KCV et de KCA, la ciclosporine collyre peut tout de même s'avérer insuffisante.

2. Tacrolimus [8-10]

Le tacrolimus appartient également à la famille des inhibiteurs de la calcineurine, mais avec une puissance supérieure. Il est utilisé par voie générale en prévention du rejet des greffes et en application cutanée pour la dermatite atopique.

Deux formes présentent un intérêt en ophtalmologie :

- **Tacrolimus 0,1 % collyre** : soumis à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative dans la kératoconjonctivite vernale corticodépendante et résistante à la ciclosporine. La posologie est de 1 goutte dans chaque œil affecté

POINTS FORTS

- Vaste groupe de traitements ciblés et novateurs, avec un usage de plus en plus courant en ophtalmologie.
- Alternative dans le cadre des allergies oculaires sévères (KCV, KCA) résistantes aux traitements de première intention.
- Ils évitent l'installation d'une corticodépendance et les complications qui en découlent (glaucome, cataracte...).
- Usage hors AMM nécessitant une étroite collaboration avec d'autres spécialistes, à l'exception de la ciclosporine collyre.
- Risque relativement fréquent de conjonctivites induites par le dupilumab.

2 fois par jour. Dans une méta-analyse étudiant l'utilisation du tacrolimus dans la kératoconjonctivite vernale, tous les articles ont mis en évidence une efficacité significative de l'immunosuppresseur topique avec l'importance capitale de l'épargne cortisonique.

- **Tacrolimus pommade cutanée 0,03 % et 0,1 %** : traitement de la dermatite atopique de l'enfant et de l'adulte en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements tels que les dermocorticoïdes. La posologie est de 2 applications par jour en traitement d'attaque, puis 1 application 2 fois par semaine en entretien. Ce médicament ne doit jamais être utilisé au long cours en continu. Sa prescription est restreinte, il s'agit d'un médicament d'exception, obligatoirement prescrit par un médecin spécialiste en dermatologie ou en pédiatrie. En cas d'eczéma palpébral sévère corticodépendant, le tacrolimus en pommade cutanée est très efficace sur l'eczéma mais aussi sur l'atteinte oculaire.

Une étude comparative ciclosporine topique 2 % *versus* tacrolimus pommade 0,03 % chez des enfants atteints de KCV réfractaire rapporte une diminution plus importante des symptômes et des signes inflammatoires oculaires dans le groupe tacrolimus 0,03 % pommade oculaire *versus* ciclosporine 2 % collyre.

Revue générale

Doté d'effets plus puissants que la ciclosporine, le tacrolimus a son intérêt dans la KCV réfractaire mais surtout dans la KCA puisqu'il agit sur l'eczéma palpébral. Généralement bien toléré, il comporte tout de même quelques effets secondaires : irritation ou éruption cutanée, sensation de brûlure, rougeur, démangeaisons, sensibilité accrue au chaud et au froid.

Les biothérapies systémiques

Aucune n'a d'AMM dans le traitement des allergies oculaires même sévères, mais elles sont tout de même de plus en plus utilisées en pratique clinique.

1. L'omalizumab [11-14]

Il s'agit d'anticorps monoclonaux humanisés anti-IgE. Ceux-ci se lient au domaine du C3 des IgE circulants puis forment un complexe immunitaire inactif dans le plasma qui est éliminé. Ce traitement permet de réduire jusqu'à 99 % des IgE libres.

L'omalizumab s'oppose ainsi à l'activation des mastocytes, des basophiles, des cellules présentatrices d'antigènes, ce qui limite la libération de médiateurs inflammatoires et l'infiltration tissulaire par les éosinophiles. Il bénéficie d'une AMM en France depuis 2005 pour l'asthme persistant sévère d'origine allergique, puis secondairement en traitement additionnel de l'urticaire chronique spontanée et de la polyposse naso-sinusienne réfractaires aux traitements habituels. Il s'administre par voie sous-cutanée toutes les 2 à 4 semaines avec un dosage adapté au poids et au taux d'IgE total.

De nombreuses études ont mis en évidence l'efficacité de l'omalizumab chez les patients atteints de KCV résistante aux thérapeutiques conventionnelles. La prescription est hospitalière et réservée aux pneumologues, pédiatres, dermatologues, internistes et allergologues hors AMM pour la KCV.

Pour certaines KCV, ce traitement peut s'avérer insuffisant (car le mécanisme prédominant peut être non IgE médié) voire même inducteur d'effets secondaires non négligeables (céphalées, douleurs abdominales et articulaires, fièvre, thrombopénie). L'omalizumab fait donc figure d'alternative de dernier recours en cas de KCV sévère et résistante, administré à titre exceptionnel hors AMM, notamment en cas de pathologie asthmatique sévère associée.

2. Le dupilumab [15-17]

Il s'agit d'anticorps monoclonaux inhibant la signalisation de l'IL4 et de l'IL13 (cytokines majeures de l'inflammation Th2). Le dupilumab est utilisé pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère mais aussi dans certains asthmes ou polyposes naso-sinusiennes sévères. Il s'administre par voie sous-cutanée, avec 2 injections initiales puis 1 injection toutes les 2 semaines à partir de 6 ans.

Quelques articles révèlent une efficacité du dupilumab chez les patients atteints de KCA associée à la dermatite atopique.

La prescription initiale en tant que médicament d'exception est hospitalière, réservée aux spécialistes en dermatologie, pneumologie, pédiatrie ou médecine interne. Les principaux événements indésirables sont des rhinopharyngites, des réactions au site d'injection, des infections herpétiques et une hyperéosinophilie transitoire.

Un effet secondaire concerne cependant plus particulièrement les ophtalmologistes puisqu'il s'agit de conjonctivites induites par le dupilumab ± associées à une kératite et une blépharite (fig. 1 et 2). Ces manifestations oculaires concerneraient tout de même 11 à 38 % des patients selon différentes études rétrospectives de vraie vie et seraient plus marquées chez les patients aux antécédents de conjonctivite. Elles sont observées chez les patients traités avec le dupilumab pour une DA,

mais pas pour un asthme ni une polyposse naso-sinusienne. Elles apparaissent classiquement dans les 4 premiers mois, faisant évoquer à tort une réactivation atopique. Elles peuvent être de localisation conjonctivale ou limbique.

Les facteurs influençant le risque de conjonctivite seraient la sévérité de la maladie, la préexistence d'une conjonctivite et de faibles concentrations de dupilumab. Heureusement, elles répondent habituellement aux corticoïdes, à la ciclosporine collyre voire au tacrolimus en cas d'eczéma palpébral associé, ce qui rend l'arrêt du dupilumab exceptionnel dans ces cas.

L'association de la dermatite atopique et du dupilumab avec des manifestations ophtalmologiques potentiellement graves souligne l'importance du rôle de l'ophtalmologiste chez ces patients.

3. La ciclosporine [18]

Il s'agit de la ciclosporine utilisée cette fois par voie orale ou injectable. Ses



Fig. 1 : Conjonctivite induite par le dupilumab.



Fig. 2 : Blépharo-conjonctivite induite par le dupilumab.

indications habituelles sont la prévention du rejet de greffe, certaines uvéites non infectieuses sévères (menaçant la vision, en cas d'échec de la corticothérapie), le syndrome néphrotique, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis... Elle peut également être utilisée pour les kérato-conjonctivites atopiques sévères associées à l'eczéma.

Son usage par voie systémique présente cependant beaucoup plus d'effets indésirables et de contre-indications, nécessitant entre autres un contrôle rapproché de la fonction rénale, hépatique et de la pression artérielle.

Du fait du risque accru de survenue de cancer cutané, il est fortement déconseillé aux patients traités de s'exposer de façon prolongée au soleil sans protection.

Une attention particulière doit être portée chez les patients atopiques au risque d'infections herpétiques sous immunosuppresseurs qui peuvent s'avérer particulièrement sévères.

4. Des nouveautés à venir ? [19]

L'interleukine 5 (IL5) est la principale cytokine impliquée dans la prolifération, la maturation, l'activation et la survie des éosinophiles, qui provoquent une inflammation des voies respiratoires et sont une caractéristique classique de l'asthme.

Dix ans après l'enregistrement de l'anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab) dans l'asthme allergique sévère persistant, les anticorps monoclonaux anti-IL5 (mépilizumab, reslizumab ou benralizumab) offriraient une nouvelle option thérapeutique prometteuse aux patients atteints d'asthme éosinophilique sévère non contrôlé. Les études n'ont pas signalé de problèmes d'innocuité ni aucun excès d'événements indésirables graves avec ces traitements. Des recherches supplémentaires sont encore nécessaires pour évaluer de nombreux

paramètres et pour comparer les traitements anti-IL5 entre eux.

Étant donné le rôle des éosinophiles et l'impact de l'omalizumab dans les allergies oculaires graves, ces traitements pourraient-ils représenter une nouvelle piste prometteuse ? Des travaux dans les années à venir permettront peut-être de répondre à cette question...

■ Conclusion

Les biothérapies représentent donc de nouvelles armes thérapeutiques, pleines d'avenir pour les pathologies ophtalmologiques inflammatoires. Dans le cadre des conjonctivites allergiques, leur intérêt est important dans le traitement des kératoconjonctivites atopiques et vernales car elles permettent, avec peu d'effets secondaires, une épargne cortisonique limitant les complications cortico-induites (cataracte, glaucome...). Prudence cependant chez les patients sous dupilumab avec le risque de conjonctivites induites par le traitement !

BIBLIOGRAPHIE

1. Tout savoir sur les biothérapies [Internet]. [cited 2022 Oct 18]. Available from: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/biotherapies/tout-savoir-sur-les-biotherapies>
2. CHIAMBARETTA F, LAZREG S. *Kératoconjonctivite vernale*. In: PISELLA PJ, BAUDOUIN C, HOANG-XUAN T Eds. Surface oculaire. Rapport SFO 2015. Elsevier, 247-252.
3. CHIAMBARETTA F, LAZREG S. *Kératoconjonctivite atopique*. In: PISELLA PJ, BAUDOUIN C, HOANG-XUAN T Eds. Surface oculaire. Rapport SFO 2015. Elsevier, 253-258.
4. LEBRETON O, WEBER M. Complications ophtalmologiques des corticoïdes systémiques. *Rev Med Int*, 2011;32:506-512.
5. LEONARDI A, DOAN S, AMRANE M *et al.*; VEKTIS Study Group. A Randomized, Controlled Trial of Cyclosporine A Cationic Emulsion in Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis: The VEKTIS Study. *Ophthalmology*, 2019;126:671-681.
6. PUCCI N, CAPUTO R, MORI F *et al.* Long-term safety and efficacy of topical cyclosporine in 156 children with vernal keratoconjunctivitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2010;23:865-71.
7. Kératoconjonctivite vernale de l'enfant : VERKAZIA, premier collyre à base de ciclosporine [Internet]. VIDAL. [cited 2022 Oct 2]. Available from: <https://www.vidal.fr/actualites/26007-keratoconjonctivite-vernale-de-l-enfant-verkazia-premier-collyre-a-base-de-ciclosporine.html>
8. ZHAO M, HE F, YANG Y *et al.* Therapeutic efficacy of tacrolimus in vernal keratoconjunctivitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Hosp Pharm*, 2020;ejhpharm-2020-002447.
9. HEIKAL MA, SOLIMAN TT, ABUSAFI WS *et al.* A comparative study between ciclosporine A eye drop (2%) and tacrolimus eye ointment (0.03%) in management of children with refractory vernal keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022;260:353-361.
10. TALYMUS 1 mg/ml, collyre en suspension - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2022 Oct 4]. Available from: <https://archiveansm.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/TALYMUS-1-mg-ml-collyre-en-suspension>
11. HEFFLER E, PICARDI G, LIUZZO MT *et al.* Omalizumab treatment of vernal keratoconjunctivitis. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:461-463.
12. DOAN S, AMAT F, GABISON E *et al.* Omalizumab in severe refractory vernal keratoconjunctivitis in children: case series and review of the literature. *Ophthalmol Ther*, 2017;6:195-206.
13. SIMPSON RS, LEE JK. Omalizumab as single-dose therapy for vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019;122:119-120.
14. CALLET M, STOLOWY N, ZANIN E *et al.* Intérêt de l'omalizumab dans le traitement de la kérato-conjonctivite vernale sévère. Quand une kératoconjonctivite vernale résiste aux traitements classiques. *J Fr Ophtalmol*, 2018;41:e499-e500.
15. FUKUDA K, EBIHARA N, KISHIMOTO T *et al.* Amelioration of conjunctival giant papillae by dupilumab in patients with atopic keratoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:1152-1155.

easyret®

TECHNOLOGIE LASER
À FIBRE 577nm

SFO
Stand F08



Photocoagulation périphérique et maculaire

- Modes SubLiminal®, MultiSpot, MonoSpot
- Longueur d'onde pure jaune
- Répartition homogène des impacts laser
- Cavité laser garantie 5 ans

moSar®

SYSTÈME D'IMAGERIE
HAUTE DÉFINITION

Option compatible avec le laser Easylaser®

QUANTEL MEDICAL
Une marque du groupe



LUMIBIRD®
MEDICAL

www.lumibird-medical.com

Le laser Easylaser est un laser pour applications ophtalmologiques et est un dispositif médical de classe IIb fabriqué par QUANTEL MEDICAL et dont l'évaluation de conformité a été réalisée par l'organisme LNE/G-MED « CE 0459 ». Il est destiné aux professionnels de santé dans le cadre du traitement de certaines affections oculaires. Lire attentivement la notice d'utilisation. Pour le bon usage de ce produit, il est recommandé de suivre les indications et contre-indications détaillées dans la notice d'utilisation du produit. Document publicitaire à destination des professionnels de santé. 19/11/QUANTEL MED/PM/006

Date de réalisation : Novembre 2019

XL_Easylaser_PUB_FR_230316

- AKINLADE B, GUTTMAN-YASSKY E, DE BRUIN-WELLER M *et al.* Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*, 2019;181:459-473.
- DOAN S, ARNOULD L, FEBVAY C *et al.* Blépharo-conjonctivites sous dupilumab : recommandations du groupe CEDRE. Dermatite atopique, conjonctivites et dupilumab : quelle prise en charge ? *J Fr Ophtalmol*, 2022;45:277-287.
- Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2022 Oct 19]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0197414.htm>
- FARNE HA, WILSON A, MILAN S *et al.* Anti-IL-5 therapies for asthma. Cochrane Airways Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2022 Jul 12 [cited 2022 Oct 18];2022(7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010834.pub4>

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Revues générales

La prise en charge du futur de la rétinopathie diabétique et de l'œdème maculaire diabétique

RÉSUMÉ : La prise en charge de l'œdème maculaire diabétique (OMD) a été révolutionnée par l'apport des traitements anti-VEGF et corticoïdes injectables par voie intravitréenne. Après leur mise à disposition, nous avons connu une période de calme relatif dans ce domaine, avec malgré les bons résultats fonctionnels obtenus, environ 30 à 50 % des patients ne parvenant pas à un assèchement complet après 1 an de traitement ou perdant en vision sur le long terme du fait de difficultés d'adhésion au traitement. En 2023, deux nouvelles molécules élargiront notre arsenal thérapeutique, le faricimab et le brolucizumab, et d'autres suivront. De même, le traitement laser dans les OMD est loin d'être obsolète et est actuellement en cours d'évaluation en présence de lésions vasculaires particulières (télangiectasies capillaires). Dans l'indication de la rétinopathie diabétique, les anti-VEGF ont également été évalués. Ils permettent, dans certains cas complexes, de faciliter la prise en charge thérapeutique mais s'accompagnent d'une réduction artificielle du stade de RD qui peut faussement rassurer et donc doivent conduire à une extrême vigilance en cas d'utilisation. Là encore, l'avenir proche nous réserve des surprises, avec une forte implication de l'intelligence artificielle.



A. GIOCANTI-AURÉGAN
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Avicenne,
BOBIGNY.

Les patients diabétiques traités au long cours pour un œdème maculaire diabétique (OMD) affichent des taux d'adhésion au traitement largement inférieurs à ceux observés au cours des autres maladies chroniques de la rétine. L'objectif du traitement de l'œdème est donc actuellement de trouver un traitement efficace, qui permette d'espacer les rendez-vous afin de maintenir le patient adhérent dans un circuit thérapeutique.

Concernant la rétinopathie diabétique (RD) proliférante, le traitement définitif par panphotocoagulation rétinienne reste d'actualité alors que les traitements injectables ne sont que suspensifs et conduisent à des complications extrêmement sévères en cas de rupture de suivi.

■ Prise en charge de l'œdème maculaire diabétique

En 2022, la voie pharmacologique par injection intravitréenne (IVT) reste la base de la prise en charge des patients ayant un OMD sévère affectant la vision. Les injections intravitréennes demeurent au cœur de nos pratiques. Les traitements anti-VEGF et corticostéroïdes sont actuellement les classes thérapeutiques exclusives dans cette indication.

Concernant les anti-VEGF, malgré leur efficacité dans les essais cliniques, il est difficile avec ces molécules de maintenir dans la durée des résultats optimaux dans la pratique clinique. Les meilleures réponses aux traitements anti-VEGF nécessitent souvent des injections toutes

Revue générale

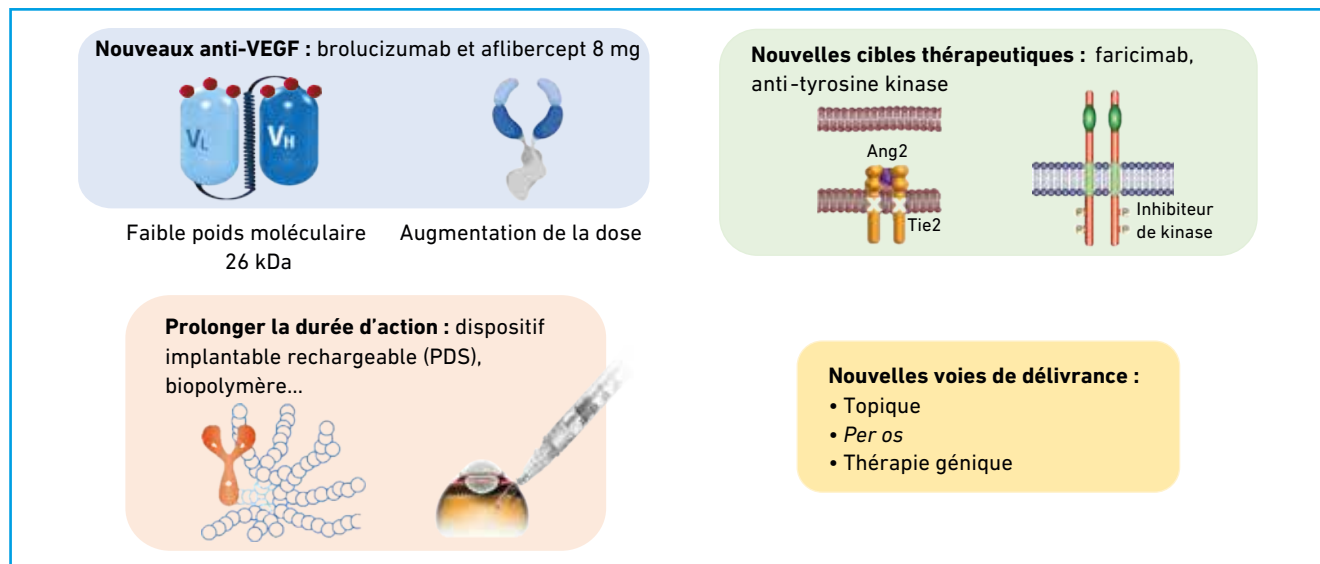


Fig. 1 : Nouvelles stratégies thérapeutiques en cours de développement.

les 4 à 8 semaines. Or, il est compliqué en pratique d'imposer à un patient diabétique une telle charge et les fréquences d'injection en pratique clinique réelle sont systématiquement inférieures aux protocoles des essais cliniques. Par ailleurs, l'adhésion au traitement est inférieure à celle des patients atteints d'autres maladies rétinienne nécessitant des traitements réguliers. La proportion de perdus de vue est de 44 % chez les patients atteints d'OMD à 1 an, quand les taux sont deux fois inférieurs chez les patients atteints d'occlusion veineuse ou de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [1].

Les mois et années passés ont fait l'objet d'une effervescence en matière de recherche clinique et développement. Ainsi, de nouveaux agents (**fig. 1**) et systèmes d'administration sont sur le point d'intégrer notre arsenal thérapeutique. Un de leurs objectifs est d'allonger la durabilité de traitements anti-VEGF et d'espacer les injections afin de réduire le fardeau thérapeutique.

L'année 2023 marquera également l'arrivée sur le marché des traitements biosimilaires dont le premier disponible sera un biosimilaire du ranibizumab.

Les nouvelles molécules ou systèmes bientôt à notre disposition sont décrits ci-dessous.

1. Le faricimab

Le faricimab, développé par Genentech/Roche, est un anticorps bispécifique conçu pour une utilisation intraoculaire. Ses fragments de liaison à l'antigène ciblent et inhibent deux voies distinctes : le VEGF-A et l'angiopoïétine 2 (Ang-2) avec une affinité et une spécificité élevées. L'Ang-2 et le VEGF-A entraînent en synergie la fuite vasculaire et l'inflammation au cours de l'OMD, et l'inhibition de la double voie pourrait favoriser la stabilité vasculaire et améliorer les résultats de durabilité des traitements au-delà de ce que l'on peut attendre des anti-VEGF actuellement disponibles.

L'efficacité et la sécurité de la molécule ont été évaluées dans deux études de phase III : les études YOSEMITE et RHINE [2]. Le schéma thérapeutique évalué dans ces études est le suivant : 4 IVT initiales puis extension par paliers de 4 semaines sans dépasser 16 semaines. Les résultats fonctionnels retrouvent un traitement par faricimab non inférieur à l'aflibercept 2 mg concernant l'acuité

visuelle et un effet asséchant supérieur. À 1 an, plus de 70 % des patients ont un intervalle d'au moins 12 semaines entre les injections et plus de la moitié ont un intervalle de 16 semaines entre deux injections. À 2 ans, plus de 60 % des patients ont un intervalle de traitement de 16 semaines. Le faricimab a été bien toléré, avec un profil de sécurité acceptable comparable à celui de l'aflibercept. L'autorisation européenne de mise sur le marché (AMM) a été obtenue le 15 septembre 2022 pour le faricimab. Il faut compter ensuite 9 à 12 mois pour une mise sur le marché en France.

2. Le brolucizumab

Le brolucizumab est un fragment d'anticorps à chaîne unique qui présente une forte affinité pour le VEGF. Son faible poids moléculaire (26 kDa) permet de délivrer plus de médicament par injection que les anti-VEGF actuellement disponibles et offre la possibilité d'une pénétration tissulaire plus efficace.

L'efficacité et la sécurité de la molécule ont été évaluées dans deux études de phase III : les études KITE et KESTREL [3]. Une non-infériorité a été retrouvée sur le critère d'acuité visuelle comparative-

ment à l'aflibercept 2 mg. Les patients du groupe brolucizumab 6 mg reçoivent une médiane de 10 IVT dans le groupe brolucizumab *versus* 15 dans le groupe aflibercept 2 mg. L'effet asséchant semble supérieur dans le groupe brolucizumab : 54,2 % des patients avec du fluide sous- ou intrarétinien dans le groupe brolucizumab 6 mg *versus* 72,9 % dans le groupe aflibercept 2 mg à 1 an.

La tolérance est toutefois le facteur limitant de ce nouveau traitement avec une alarme sur la survenue de cas d'inflammation intraoculaire (dans 2,2 à 4,2 % des cas dans le groupe brolucizumab 6 mg *vs* 1,1 à 1,7 % des cas dans le groupe aflibercept 2 mg) et de vascularites occlusives (0,6 à 1,6 % des cas *vs* 0,5 à 0,6 % des cas). Ces cas semblent toutefois plus rares concernant l'utilisation du brolucizumab dans l'indication de l'OMD (par rapport à son utilisation dans le traitement de la dégénérescence liée à l'âge exsudative ou des œdèmes maculaires secondaires à une occlusion veineuse), ce qui a valu l'obtention de l'AMM dans cette indication uniquement pour l'instant.

Par ailleurs, l'étude KINGFISHER évaluant l'utilisation mensuelle du brolucizumab à la dose de 6 mg retrouve une incidence d'inflammation intraoculaire de 4,0 % *versus* 2,9 %, de vascularites rétiniennes de 0,9 % *versus* 0,6 % et occlusives de 0,3 % *versus* 0,6 %, dans le groupe brolucizumab *versus* aflibercept 2 mg respectivement. Aucun cas d'endophtalmie n'a été reporté. Les données de cette étude évaluant une utilisation mensuelle du brolucizumab 6 mg – donc supérieure à ce qui est prévu dans l'utilisation de cette molécule – sont plutôt rassurantes mais n'éviteront pas une information du patient sur les signes d'alarme (apparition d'une vision floue ou de myodésopsies) devant le conduire à consulter en urgence, et une surveillance clinique accrue comprenant un examen à la lampe à fente systématique en cas de signe fonctionnel ou avant toute nouvelle injection ainsi que l'examen de la périphérie rétinienne afin

d'éliminer une vascularite occlusive soit par fond d'œil dilaté, soit par rétinographie ultra-grand champ.

3. Le ranibizumab-Port delivery system (PDS)

Il s'agit d'un système à type de réservoir rempli de ranibizumab implanté chirurgicalement à l'*ora serrata* et permettant des remplissages réguliers à distance de l'implantation en salle d'IVT. Dans la foulée de son approbation pour le traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge, les essais de phase III PAGODA et PAVILION évaluent son utilisation pour l'OMD et la RD, respectivement.

Ces essais comparent le ranibizumab mensuel à un PDS rempli de ranibizumab renouvelé toutes les 24 semaines. Les recrutements sont terminés, les premiers résultats seront présentés mi-2023

4. L'aflibercept à haute dose (8 mg)

Comme pour les autres agents anti-VEGF, de nombreux spécialistes de la rétine ont observé de manière anecdotique qu'une dose plus élevée d'aflibercept intravitréen semble améliorer son efficacité dans l'OMD par rapport à la dose de 2 mg approuvée.

L'étude de phase II/III PHOTON sur l'OMD compare des injections d'aflibercept 8 mg toutes les 12 ou 16 semaines (chacune dans des bras séparés) à des injections de 2 mg toutes les 8 semaines. L'aflibercept 8 mg atteint le critère d'évaluation principal avec une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée non inférieure à l'aflibercept 2 mg (à la semaine 48). 89 % des patients ont maintenu des injections à 16 semaines d'intervalle avec seulement 5 injections la première année. Les résultats de tolérance sont conformes au profil de sécurité bien établi de l'aflibercept 2 mg. L'aflibercept 8 mg apparaît comme le premier anti-VEGF à atteindre des intervalles d'injection

prolongés de 16 semaines chez 89 % des patients à 1 an.

5. Injections intravitréennes de corticostéroïdes

Tous les patients ne répondent pas au traitement par anti-VEGF, les injections de corticostéroïdes sont une alternative autorisée en première intention ou après échec d'un traitement anti-VEGF.

L'implant de dexaméthasone, chez les patients dont le terrain l'autorise, en association à une surveillance de la tolérance de pression intraoculaire et du développement d'une cataracte après 2 à 3 injections, permet des intervalles de retraitement compris entre 3 et 6 mois chez la plupart des patients. On retrouve dans la littérature un intervalle de réinjection en Allemagne similaire à celui de l'Italie (6,7 mois) tandis que celui de la Suisse était similaire à celui de la France (4,9 mois) [4].

L'implant de fluocinolone est un implant permettant une délivrance prolongée d'acétonide de fluocinolone à faible dose. Parmi les patients ayant terminé les 36 mois de l'étude de phase III, le nombre médian de traitements liés à l'OMD requis par an est passé de 3,4 avant l'implantation à 1 après l'implantation d'implant de fluocinolone, soit une diminution de 70,5 % [5]. Pour ce traitement, la tolérance pressionnelle intraoculaire ainsi que l'efficacité doivent être testées avant administration par des injections préalables d'implants de dexaméthasone.

6. Traitement des télangiectasies capillaires

Des lésions vasculaires appelées télangiectasies capillaires ou Telcaps ont été identifiées au cours de l'OMD et des OM secondaires à des occlusions veineuses. Ces lésions sont présentes chez environ 60 % des patients atteints d'OMD et lorsque leur localisation est accessible à la photocoagulation, leur traitement

Revue générale

POINTS FORTS

- Le traitement des œdèmes maculaires diabétiques sévères responsables d'une baisse de vision est basé actuellement sur des injections intravitréennes d'anti-VEGF ou de corticostéroïdes en fonction du terrain du patient.
- De nouveaux traitements injectables par voie intravitréenne seront disponibles en 2023 : le faricimab, le brolucizumab et les biosimilaires du ranibizumab.
- La présence de télangiectasies capillaires (ou TelCaps) doit être suspectée en présence d'exsudats au fond d'œil au cours d'un œdème maculaire diabétique et identifiée par OCT maculaire et angiographie au vert d'indocyanine.
- La photocoagulation des télangiectasies capillaires au cours de l'œdème maculaire diabétique pourrait permettre d'assécher certains œdèmes réfractaires et de diminuer le nombre d'injections intravitréennes.
- Le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante est la pan-photocoagulation rétinienne.
- Les anti-VEGF couplés à la réalisation d'une pan-photocoagulation rétinienne en cas de formes à très haut risque permettent la réalisation de celle-ci plus confortablement ainsi qu'une amélioration du pronostic visuel.

permettrait d'assécher certains OMD réfractaires ou de diminuer le nombre d'IVT nécessaires afin de les assécher.

Elles sont suspectées par la présence d'exsudats sur les rétino-graphies en couleur, où elles sont parfois à peine visibles. L'OCT permet d'identifier une lésion arrondie à paroi hyperréfléctive et à contenu hyporéfléctif au sein d'un œdème intrarétinien. Enfin, c'est l'angiographie au vert d'indocyanine qui permet de confirmer leur existence avec un comportement hyperfluorescent persistant sur les temps intermédiaires contrairement aux microanévrismes classiques.

Habituellement, leur taille est supérieure à 150 µm, mais parfois les Telcaps peuvent être plus petites et groupées en amas. L'évaluation de leur traitement par photocoagulation en association à des IVT d'anti-VEGF comparativement à

des IVT seules est actuellement en cours dans le cadre d'une étude de phase III appelée TalaDME. Ainsi, si vous avez des patients qui présentent ces lésions et que vous souhaitez les voir bénéficier de ce protocole, vous pouvez les adresser à l'un des centres investigateurs [6]).

7. Autres traitements en développement

D'autres traitements sont actuellement en phase II ou III dans cette indication : un biopolymère couplé à un anti-VEGF afin de prolonger sa présence dans le vitré, des traitements topiques de corticostéroïdes avec une formulation permettant une augmentation de leur pénétration intraoculaire, une thérapie génique couplée à un AAV permettant une production au long cours d'anti-VEGF et des traitements anti-tyrosine kinase. Le futur est prometteur dans cette indication !

Prise en charge de la rétinopathie diabétique

1. Dépistage

L'intelligence artificielle (IA) s'intègre progressivement dans notre pratique pour le dépistage de la rétinopathie diabétique. Différents outils sont disponibles : la première société ayant obtenu le marquage FDA (Food and Drug Administration) est IDX. Aux États-Unis, les ophtalmologistes ne relisent plus les rétino-graphies qualifiées comme normales par l'algorithme et ainsi seuls les patients avec des anomalies diagnostiquées par l'algorithme sont adressés à l'ophtalmologiste. La sensibilité de l'IA pour le dépistage de la RD est élevée, toutefois le principal problème est l'absence à l'heure actuelle de dépistage exhaustif d'autres anomalies du fond d'œil.

En France, l'algorithme développé par OphtAIa obtenu le marquage CE dans trois pathologies avec un temps de réponse par image inférieur à 3 secondes : la RD (sensibilité de 99 %, spécificité de 87 %), la DMLA (sensibilité de 92,5 %, spécificité de 87 %) et le glaucome (sensibilité de 92,5 %, spécificité de 95,4 %). Il est utilisable en pratique courante et notamment dans le cadre du RNO (renouvellement d'optique) réalisé par les orthoptistes.

2. Diagnostic de sévérité

L'étude Evired (Evaluation intelligente de la rétinopathie diabétique) est un projet français porté l'équipe du Pr Ramin Tadayoni, à Lariboisière. Les données de 5 000 patients en cours d'inclusion dans cette étude vont permettre d'entraîner un algorithme d'intelligence artificielle. Ces données comprennent à la fois des éléments cliniques et des données d'imagerie (rétino-graphie grand champ, OCT-angiographie, OCT). L'étude a pour objectif de répondre à la question de la prédiction du risque évolutif vers une RD à haut risque ou un OMD. Ces données cruciales pour notre pratique permettront de modifier la classification

actuelle de la RD uniquement basée sur l'examen des rétino-graphies couleur des 7 champs ETDRS. Cette classification ne tient pas compte de l'existence d'anomalies périphériques situées en dehors de ces champs, du degré de non-perfusion rétinienne alors que ces données sont actuellement disponibles grâce aux nouveaux appareils d'imagerie.

3. Traitement de la rétinopathie diabétique

Le traitement de la RD proliférante a fait l'objet d'études récentes comparatives entre la classique pan-photocoagulation rétinienne (PPR) et un traitement répété par IVT d'anti-VEGF. Le rationnel de ces études vient de la diminution des signes indirects d'ischémie sur les clichés rétino-graphiques couleur lorsque les yeux sont régulièrement injectés par anti-VEGF ainsi que la régression des néovaisseaux avec ce traitement (fig. 2). Dans les études, cette diminution conduit donc à une "amélioration" artificielle du stade de sévérité de la RD, appelé stade induit de RD.

Le protocole S [7] s'est ainsi intéressé à comparer anti-VEGF et PPR dans cette indication, retrouvant une non-infériorité des injections intravitréennes d'anti-VEGF par rapport à la PPR sur le critère principal d'acuité visuelle. Cependant,

les patients perdus de vue issus du groupe IVT [8] évoluent beaucoup moins bien que ceux issus du groupe PPR, avec un taux plus élevé de complications graves. Par ailleurs, les PPR réalisées dans ces études comportent 2 à 3 fois moins d'impacts que les PPR que nous réalisons en Europe et qui comprennent 4 000 à 5 000 impacts dans les formes graves.

Dans notre pratique quotidienne, le traitement de la RD proliférante ne change pas et reste la PPR. Cependant, la valeur ajoutée des IVT d'anti-VEGF au cours de la PPR est capitale dans le traitement des formes de RD proliférantes à haut risque ou de RD florides, permettant ainsi de réaliser la PPR avec plus de sérénité.

Conclusion

De nombreux nouveaux traitements ont le potentiel d'améliorer la durabilité d'assèchement rétinien chez les patients atteints d'OMD. Même s'il convient de faire preuve de prudence car de nouvelles complications peuvent accompagner les thérapies récentes, l'avenir est prometteur et notre arsenal thérapeutique pour les patients atteints d'OMD et de RD va s'élargir dès 2023.

Par ailleurs, l'IA déjà présente dans nos esprits devrait vraiment s'intégrer dans

notre pratique courante, non seulement pour le dépistage des RD mais également pour la prédiction du risque évolutif des patient diabétiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. EHLKEN C, HELMS M, BÖHRINGER D *et al.* Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol*, 2017;12:13-20.
2. WYKOFF CC, ABREU F, ADAMIS AP *et al.* Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet*, 2022;399:741-755.
3. BROWN DM, EMMANUELLI A, BANDELLO F *et al.* KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*, 2022;238:157-172.
4. QUERQUES G, DARVIZEH F, QUERQUES L *et al.* Assessment of the Real-Life Usage of Intravitreal Dexamethasone Implant in the Treatment of Chronic Diabetic Macular Edema in France. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016;32:383-389.
5. SINGER MA, SHETH V, MANSOUR SE *et al.* Three-Year Safety and Efficacy of the 0.19-mg Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant for Diabetic Macular Edema: The PALADIN Study. *Ophthalmology*, 2022;129:605-613.
6. TalaDME: investigateur coordinateur: Pr Michel Pâques au CHNO des 15/20; responsable scientifique: Dr Bénédicte Dupas.
7. GROSS JG, GLASSMAN AR, LIU D *et al.* Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:1138-1148.
8. OBEID A, SU D, PATEL SN *et al.* Outcomes of eyes lost to follow-up with proliferative diabetic retinopathy that received panretinal photocoagulation versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. *Ophthalmology*, 2019;126:407-413.
9. NGUYEN QD, BROWN DM, MARCUS DM *et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 2012;119:789-801.

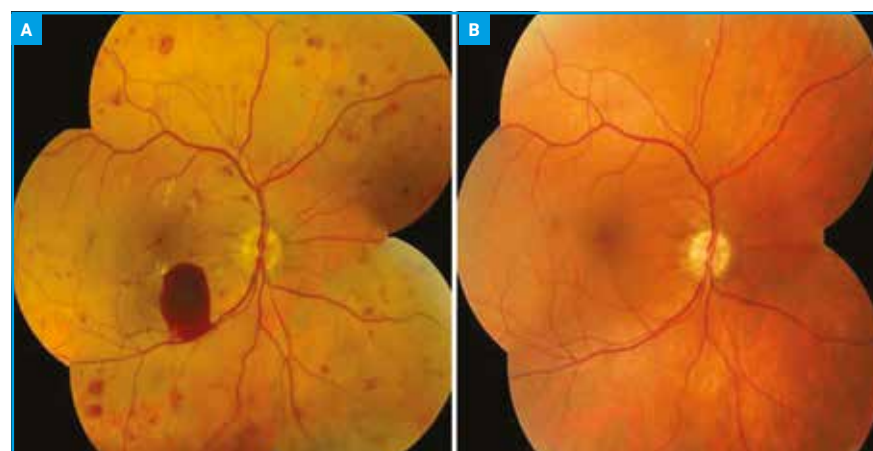


Fig. 2 : Rétino-graphie (extraite de [9] avant (A) et après (B) traitement mensuel par anti-VEGF pendant 3 ans. On peut noter la nette régression des signes de rétinopathie diabétique correspondant en B à un stade induit de rétinopathie diabétique largement moins sévère qu'en A.

L'auteure a déclaré être consultante pour AbbVie, Alcon, Bayer, Horus, Novartis, Roche et Théma.

I Revues générales

La surface oculaire passe l'examen : virtuel ou présentiel ?

RÉSUMÉ : La télémedecine se développe depuis plusieurs années et a connu une véritable croissance pendant l'épidémie de COVID-19. Ses applications sont multiples : dépistage, suivi des patients, avis spécialisé à distance. Elle se base sur l'analyse de clichés et l'interrogatoire des patients.

Ainsi, si la télémedecine a déjà des applications très concrètes dans les pathologies rétinienues, le développement récent de techniques d'imagerie de haute qualité, les algorithmes d'intelligence artificielle et l'amélioration constante des moyens de communication à haut débit permettent d'entrevoir un futur proche pour l'examen distanciel de la surface oculaire.



A. AUGER^{1,2}, P.-J. PISELLA^{1,2}

¹ Université François Rabelais, TOURS ;

² Centre Hospitalier Régional Universitaire de TOURS.

Les dernières années ont vu l'émergence du travail à distance. Si cette modalité se développe à grande vitesse dans des professions non médicales, la médecine à distance se met en place également. La télémedecine consiste à prodiguer des soins alors que le patient et le médecin se trouvent géographiquement à distance l'un de l'autre. Ce nouveau mode d'exercice s'appuie sur les avancées technologiques permettant une communication rapide et de qualité [1].

L'essor de la télémedecine a été accéléré par la pandémie de COVID-19. Pourtant, déjà en 2000, il était possible de réaliser l'ablation d'une tumeur orbitaire alors que le chirurgien et le patient se situaient à plus de 300 km l'un de l'autre [2]. Le développement de la télémedecine et ses applications en ophtalmologie sont en pleine évolution, notamment grâce à l'intelligence artificielle. Peut-on alors imaginer un exercice purement en distanciel si éloigné de la médecine traditionnelle dite "au lit du malade" ? L'examen de la surface oculaire est-il uniquement réalisable à distance ?

La télé-ophtalmologie : c'est-à-dire ?

La télémedecine se développe depuis plusieurs années sous trois formes, comme il est indiqué dans la **figure 1**. Ces différents exercices médicaux sont réalisables selon deux temporalités. Ainsi, la consultation a lieu au même moment *via* des moyens de communications directs comme la visioconférence. Dans ce cadre, plusieurs logiciels ont été développés et approuvés par les autorités sanitaires. En parallèle, la téléconsultation peut s'effectuer par l'intermédiaire d'une équipe médicale (non ophtalmologiste) et paramédicale, comme c'est le cas pour les unités médicalisées mobiles.

La télémedecine se déroule donc dans deux espaces distincts mais peut également se dérouler à différents temps (analyse immédiate ou différée des demandes).

La téléconsultation est l'une des possibilités de la télémedecine. Le patient bénéficie d'une consultation à distance avec son médecin. Ces consultations pouvant

NOUVEAU
DANS LA DMLAn ET L'OMD*

Roche

VEGF-A

VABYSMO

ANG-2

LORSQUE 2 MONDES SE RENCONTRENT

1^{er} et seul anticorps bispécifique
ciblant le VEGF-A et l'Ang-2 dans la DMLAn et l'OMD*¹

***Vabysmo® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de :**
• **dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (humide) (DMLAn),**
• **la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD).**

AMM obtenue le 15/09/2022. Médicament non évalué par la Commission de la Transparence.
Non agréé aux collectivités.

Liste I - Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

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



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


VABYSMO®
faricimab

Ang-2 : angiopoïétine-2 ;
VEGF-A : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A.
1. Résumé des Caractéristiques du Produit Vabysmo®.

M-FR-00006842-1.0 - 22/07/61150655/PM/004 - V09/22 - Etabli en Octobre 2022

Revue générale

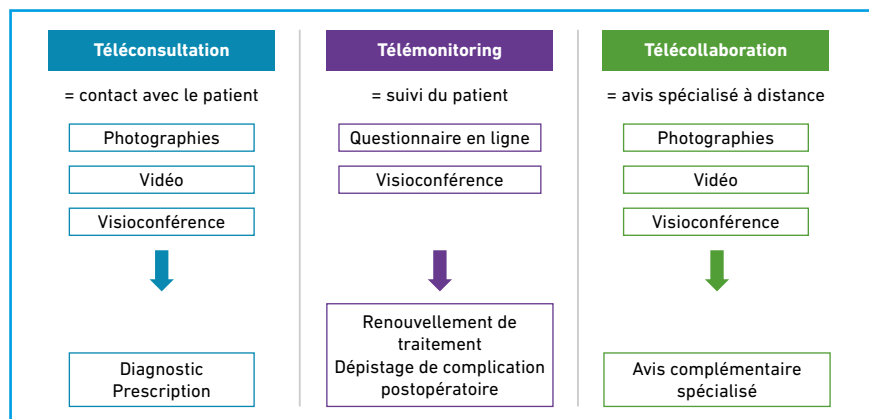


Fig. 1 : Les différents aspects de la télémedecine.

être de tout ordre, comme dans l'exercice traditionnel de la médecine. Des applications concrètes existent déjà, notamment dans le dépistage des pathologies oculaires (diabète, glaucome).

Dans une étude réalisée en zone rurale, John *et al.* ont analysé l'impact d'une unité mobile. Dans ce contexte, les patients bénéficiaient d'une réfraction, d'un examen à la lampe à fente et d'une rétinophotographie. Une téléconsultation avec un ophtalmologiste était systématiquement réalisée si le patient présentait une baisse d'acuité visuelle inexpliquée, un glaucome (confirmé ou suspecté), un diabète, une hypertension artérielle (HTA), un strabisme, des anomalies du nerf optique, une uvéite ou une pathologie rétinienne. En 18 mois, 50 000 patients sur 872 sites ont pu être évalués [3].

La télémedecine permet également de réaliser un suivi à distance. Amparo *et al.* ont analysé le suivi des patients atteints de syndrome sec *via* internet. Dans cette étude, le suivi des patients était assuré par les questionnaires OSDI et SANDE pendant 3 mois. La majorité des patients a complété les questionnaires une fois par mois, comme il était demandé [4].

Les évolutions technologiques ont facilité les échanges entre professionnels de santé. La télécollaboration fait le lien entre les médecins pour demander des

avis complémentaires. Ces applications sont en cours d'évaluation aux urgences ou pour les médecins généralistes. TeleOph est une plateforme destinée aux médecins non ophtalmologistes pour obtenir une consultation en direct [5].

En Australie, les optométristes ont la possibilité de contacter des ophtalmologistes *via* les plateformes de visioconférence. Dans ce cadre, 35 % des patients ont été adressés pour une évaluation sans urgence, 3 ont été référés en urgence dans le service le plus proche (baisse d'acuité visuelle inexpliquée, déchirure rétinienne, hypertension intracrânienne [HTIC] nécessitant un avis neurochirurgical) [6].

Si un ophtalmologiste n'est pas disponible, des logiciels se développent pour aider les professionnels non ophtalmologistes à travers une série de questions à réponses fermées : c'est le cas de l'application OphthalDSS [7].

Outre l'aspect technologique, la mise en place de la télémedecine dépend essentiellement de l'adhésion des patients. Les études sont très rassurantes sur ce sujet avec en moyenne 90 % de satisfaction en fonction des études [8]. Schallhorn *et al.* ont étudié la mise en place de la téléconsultation préopératoire pour les chirurgies réfractives. Dans cette étude, les patients étaient reçus par un optométriste puis ils avaient le choix de

bénéficier d'une consultation en face à face avec le chirurgien ou d'une téléconsultation. 80 % des patients ayant une chirurgie laser optaient pour la téléconsultation, 98 % d'entre eux étaient satisfaits à 1 mois postopératoire [9].

Par ces trois formes, la télémedecine offre de nombreux intérêts dans la prise en charge des malades. Le dépistage est généralisé, notamment dans les zones sous-dotées médicalement, facilitant ainsi l'accès aux soins. À l'avenir, le développement de ces pratiques pourrait jouer un rôle dans la gestion des urgences ophtalmologiques et dans le suivi postopératoire des patients. Par ce biais, l'accès aux soins pourrait être facilité, gommant les inégalités géographiques. Le nombre de consultations pourrait être diminué, optimisant le temps de travail des ophtalmologistes. Enfin, le dépistage précoce des pathologies et la diminution des consultations favorisent la baisse du coût des soins.

L'engouement pour la télémedecine est tout de même à nuancer. Son développement est limité par ses coûts, l'ensemble des équipements étant onéreux. De plus, le système de Sécurité sociale ne définit pas de cotation pour chaque acte de télémedecine. Bien que l'utilisation d'internet soit globalement très développée, il persiste une proportion importante de personnes âgées ne l'utilisant pas [10].

Il s'agit également d'un tournant dans l'exercice médical comprenant de nouveaux enjeux médico-légaux. En télémedecine, la confidentialité, la qualité et la fiabilité des images transmises doivent être assurées et surtout sécurisées. La confidentialité est une question clé de la télémedecine, notamment au vu des nombreuses brèches et attaques informatiques récentes. De plus, la responsabilité en cas d'erreur n'est pas encore clairement établie [11].

Enfin, toutes les assurances ne couvrent pas spécifiquement ce nouveau mode d'exercice. La télémedecine est une évo-

lution intéressante pour les ophtalmologistes mais elle nécessite des moyens humains également au contact du patient. Or, la multiplication des consultations de télémedecine dans des zones à faible densité médicale pourrait induire une surcharge de travail pour les praticiens et donc saturer le système de soins local. Enfin, les patients restent attachés au contact direct avec leur médecin, l'art de la médecine étant basé sur l'examen du patient mais surtout sur le dialogue avec ce dernier.

Le développement de l'imagerie pour l'examen de la surface oculaire

L'évolution des technologies disponibles est la pierre angulaire de la téléophtalmologie. L'amélioration des techniques d'imagerie et des outils de communication a permis l'examen distanciel des malades et la confrontation d'avis sur les cas complexes.

1. Photographie du segment antérieur

L'analyse clinique de la surface oculaire, et plus généralement du segment antérieur, est possible à distance par des photographies de qualité. Ces clichés peuvent être obtenus par différents moyens : appareil photo intégré à la lampe à fente, smartphone, etc. Woodward *et al.* ont comparé les photographies obtenues à partir d'un smartphone au Nidek VersaCam pour le diagnostic de pathologies cornéennes. Les performances diagnostiques variaient en fonction de la pathologie, mais on retrouvait une sensibilité oscillant entre 54 et 71 % pour le smartphone et 66-75 % pour le Nidek VersaCam ; la spécificité était comprise entre 82-96 % pour le smartphone et 91-96 % pour l'appareil Nidek [12].

D'autres dispositifs existent, notamment le Pictor Plus chez Volk. Il s'agit d'un appareil photographique non mydriatique avec des modules pour le segment antérieur et postérieur. Ce dispositif a

été étudié aux urgences concernant les pathologies du segment antérieur. La sensibilité était de 88 % lorsque l'histoire clinique était renseignée en plus des clichés [13].

On peut également citer les modules à attacher sur un smartphone comme le Corneal CellScope, dont les performances diagnostiques sont comparables aux dispositifs précédemment cités [14].

2. Noninvasive break-up time

L'analyse du film lacrymal est une étape clé de l'examen de la surface oculaire. Le *break-up time* analyse la stabilité du film lacrymal, son examen est traditionnellement réalisé après l'instillation d'une goutte de fluorescéine. La quantité de collyre, le délai d'analyse après instillation sont des facteurs qui influencent le résultat [15]. Le *noninvasive break-up time* (NIBUT) se base sur l'analyse des disruptions d'un *pattern* projeté sur le film lacrymal pour identifier les zones de rupture du film lacrymal. Cette analyse est désormais automatisée par des logiciels dédiés.

Le DEWS II estime qu'un NIBUT inférieur ou égal à 10 secondes est un indicateur de syndrome sec avec une sensibilité de 82-84 % et une spécificité de 76-94 % [16]. Les études suggèrent que le NIBUT permettrait un monitoring des patients puisqu'il s'améliore avec le traitement [17].

3. Ménisque lacrymal

La mesure de la hauteur du ménisque lacrymal peut être réduite dans les déficits aqueux du film lacrymal. Cette mesure est réalisable par différentes modalités, notamment l'OCT de segment antérieur ou la lampe à fente. Les normes varient en fonction de la modalité de la mesure. La mesure de la hauteur du ménisque lacrymal semble particulièrement intéressante pour les patients présentant un déficit aqueux dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren [18].

4. Meibographie

La sécheresse oculaire peut également résulter d'une altération du film lipidique produit par les glandes de Meibomius. L'évaluation anatomique des glandes de Meibomius est possible par l'intermédiaire de la meibographie infrarouge. Cet examen non-contact permet une analyse du nombre et de l'aspect des glandes [19].

5. Inflammation de surface

L'inflammation de la surface oculaire peut être cliniquement évidente à la lampe à fente. Elle peut également être infraclinique, en particulier au début de la maladie. Les photographies à la lampe à fente permettent de suivre l'évolution de l'inflammation, dont l'examen peut être fait à distance. Plusieurs échelles d'évaluation existent (Efron, CCLRU, Vistakon et Annunziato). L'analyse des photographies n'est actuellement pas standardisée car de nombreux facteurs lors de l'acquisition influent sur la qualité des clichés [19].

6. Microscopie confocale *in vivo*

La microscopie confocale *in vivo* est un examen non invasif offrant une imagerie microscopique de la surface oculaire et de ses différents composants cellulaires.

La densité des cellules dendritiques a notamment été étudiée comme biomarqueur de la surface. L'augmentation de la densité des cellules dendritiques peut être considérée comme un indicateur de la réaction immunitaire ou inflammatoire intracornéenne. L'augmentation de la densité en cellules dendritiques a été retrouvée dans le cadre de kératoconjonctivite allergique, kératite infectieuse, port de lentilles de contact, post-LASIK, liée à l'utilisation de collyres hypotonisants, orbitopathie dysthyroïdienne et autres maladies systémiques [19]. Dans le cadre de la sécheresse oculaire, Kheirkhah *et al.* ont démontré que les sécheresses oculaires

Revue générale

POINTS FORTS

- La télémedecine se décline sous plusieurs modes : dépistage, suivi, consultation préopératoire, avis spécialisé.
- Les patients adhèrent facilement à ce type de prise en charge.
- Les nouvelles techniques d'imagerie permettent une analyse de plus en plus fine de la surface oculaire.
- Le contact humain et l'examen "au lit du malade" restent toujours d'actualité, pouvant s'associer à une téléconsultation au préalable.

par déficit aqueux présentaient une plus grande densité en cellules dendritiques par rapport aux sécheresses évaporatives. Dans leur étude, les sécheresses liées à des pathologies inflammatoires systémiques présentaient également une plus grande densité de cellules dendritiques par rapport aux sécheresses non inflammatoires [20]. Au-delà de l'aspect immunitaire, la microscopie confocale permet aussi une étude des nerfs cornéens. L'analyse du nombre, de la tortuosité, de la réflectivité et de l'épaisseur des nerfs cornéens reflète l'homéostasie cornéenne.

Les pathogènes sont également identifiables par microscopie confocale. Chidambaram *et al.* ont retrouvé des résultats comparables aux identifications par cultures et PCR concernant les kératites bactériennes, fongiques et amibiennes [21]. Pour les kératites amibiennes, les kystes et les trophozoïtes peuvent être visualisés. Les performances diagnostiques de la microscopie confocale *in vivo* dans le diagnostic des kératites amibiennes varient de 69,7-100 % pour la sensibilité et 84-100 % pour la spécificité [22]. Il s'agit donc d'un biomarqueur pouvant permettre une identification rapide et donc une prise en charge adaptée dans les plus brefs délais. Les kératites fongiques peuvent également être identifiées par cette technique, notamment pour les pathogènes *Aspergillus sp.* et *Fusarium sp.* La microscopie confocale ne fournit pas seulement une aide au diagnostic ini-

tial, elle peut également documenter et monitorer la réponse thérapeutique [23]. Outre les agents infectieux cornéens, la microscopie confocale peut mettre en évidence le Demodex (*Demodex folliculorum* et *brevis*) dans les cils, étayant ainsi le diagnostic de la blépharite à Demodex. Dans leur étude, Wang *et al.* ont retrouvé une sensibilité de 100 % et une spécificité de 98 % pour la détection du Demodex lorsque le praticien était expérimenté [24].

7. Épaisseur cornéenne et épithéliale

L'analyse par OCT de segment antérieur est utilisée dans le diagnostic et la prise en charge des ectasies cornéennes, mais également pour l'analyse du syndrome sec et les insuffisances limbiques. L'analyse du *mapping* épithélial est un élément discriminant les formes frustes de kératocônes, l'épithélium étant le plus fin en regard des zones de bombement cornéen avec une sensibilité de 88,9 % pour un seuil de 52 μm [25]. Concernant l'insuffisance limbique, l'analyse du *mapping* épithélial est corrélée à la visualisation des palissades de Vogt [26].

Qu'en est-il de l'intelligence artificielle ?

Tout comme la télémedecine, l'intelligence artificielle (IA) est en plein essor mais elle sert également le développement de la médecine à distance. Bien que l'IA ne puisse pas remplacer la relation

humaine médecin-patient, elle favorise l'accès aux soins, la performance diagnostique et permet d'avancer des éléments pronostiques [27]. Des logiciels d'IA sont déjà certifiés en ophtalmologie, comme par exemple dans le dépistage de la rétinopathie diabétique. Le segment antérieur et la surface oculaire offrent des perspectives intéressantes pour développer des applications d'intelligence artificielle en télé-ophtalmologie, notamment par l'imagerie de plus en plus développée en matière de segment antérieur.

1. Kératites infectieuses

Les abcès de cornée nécessitent, dans les formes graves, une prise en charge en urgence. Ils peuvent grever le pronostic visuel voire anatomique des patients atteints. Leur identification est donc un enjeu diagnostique important. Plusieurs algorithmes ont été développés pour identifier les abcès et leurs diagnostics différentiels (taie cornéenne, dystrophie, lésion néoplasique). Outre le diagnostic, l'identification de l'agent permet d'adapter le traitement. Dans une étude récente, un logiciel de *deep learning* était étudié pour identifier les abcès fongiques. Les performances diagnostiques ont été comparées à celles d'ophtalmologistes spécialisés en cornée et ceux non spécialisés dans ce domaine. Si le logiciel avait de moins bonnes performances diagnostiques chez les spécialistes de la cornée, il obtenait de meilleurs scores que les non-spécialistes [28].

2. Kératocône

Le dépistage précoce du kératocône dans les formes débutantes est un enjeu diagnostique particulièrement important lors des consultations préopératoires de chirurgie réfractive. Dans ce domaine, plusieurs logiciels se développent pour épauler les praticiens dans leurs consultations. Lopes *et al.* ont récemment développé un logiciel avec le Pentacam dont la sensibilité et la spécificité sont supérieures au score Belin/Ambrósio [29].

Saad et Gatinel ont décrit un modèle utilisant l'Orbscan [30]. Parallèlement au diagnostic des formes précoces, l'IA pourrait guider la mise en place des anneaux intracornéens. Par cette méthode, les études mettent en évidence une meilleure récupération visuelle pour les patients ayant bénéficié de la mise en place guidée par IA.

3. Chirurgie réfractive

Mis à part la détection des formes frustes de kératocônes (cf. supra), l'IA pourrait aider les praticiens dans le choix de la technique chirurgicale, pour la prédiction de la réfraction postopératoire. Yoo *et al.* ont développé un modèle permettant d'optimiser le choix de la technique chirurgicale (LASIK, SMILE, etc.) [31]. Cui *et al.* ont développé un logiciel permettant d'améliorer le plan de traitement lors des SMILE en fonction des besoins des patients [32]. Kamiya *et al.* ont développé un algorithme pour prévoir le vault postopératoire pour les patients bénéficiant d'un implant phaque intra-oculaire, en analysant les données obtenues par OCT [33].

Développement de la télémedecine en période de pandémie COVID et avenir

Il est difficile de parler de télémedecine sans évoquer l'actuelle pandémie de COVID-19 et les récents confinements. Si la télémedecine se développait déjà avant 2019, la pandémie a été un catalyseur. En France, 60 % des cliniques ophtalmologiques sont restées en activité (lors des premiers temps de la pandémie) tout en réduisant significativement leur activité [10]. Au cours des différents confinements, les pratiques médicales ont donc dû s'adapter pour conserver la qualité des soins avec les obligations de distanciation sociale. La télémedecine et plus particulièrement la téléconsultation se sont imposées comme une alternative de qualité pour suivre les patients et le *screening* des urgences. En fonction des

régions, la téléconsultation a connu une croissance de 257 à 700 % [34].

Comme dit plus haut, des filières de télémedecine existaient déjà en ophtalmologie, essentiellement pour le dépistage de pathologies rétinienues. Le confinement a permis une accélération de la généralisation des techniques de télémedecine. En Inde, pendant le confinement, 72,5 % des ophtalmologistes libéraux ont arrêté leur activité médicale et ne voyaient donc aucun patient. Parmi les médecins ayant poursuivi leurs activités, 82 % ne recevaient que les urgences. Parmi ces médecins, 77,5 % ont commencé à réaliser des consultations par téléphone, visioconférence, email [35].

Bourdon *et al.* ont réalisé un retour d'expérience des patients ayant bénéficié d'une téléconsultation d'urgence par smartphone à Paris pendant le confine-

ment. Les résultats sont encourageants : 73 % des patients ont pu être traités uniquement en téléconsultation, 80 % des patients recommenceraient une consultation à distance en dehors de la pandémie [36].

Comme il est mentionné dans cet article, les modalités d'imagerie en matière de surface oculaire sont en plein développement mais son appréciation clinique à distance demeure plus délicate. Labetoulle *et al.* ont proposé plusieurs algorithmes applicables en téléconsultation pour déterminer le degré d'urgence des patients à distance, notamment s'ils présentent des symptômes respiratoires (**tableau 1 et fig. 2**). Enfin, la téléconsultation peut être une solution totalement adaptée pour évaluer la tolérance et la compliance du traitement. Par ce biais, elle peut renforcer l'adhésion des patients au traitement.

Délai de rendez-vous	Urgent (< 10 jours)	Rapide (< 1 mois)	Sans urgence
Baisse d'acuité visuelle	Vision de loin + près	De près Fluctuante	Non
Douleur	Oculaire et orbitaire	Oculaire	Non
Photophobie	+++	Photophobie sans blépharospasme	Non
Rougeur	Cercle périskératique	Hyperhémie conjonctivale diffuse ou supérieure	Non

Tableau 1 : Évaluation du délai de consultation présenteielle lors d'une téléconsultation.

Délai de rendez-vous	Urgent (< 10 jours)	Rapide (< 1 mois)	Sans urgence
	Sclérite		
Si suspicion épisclérite	ATCD pathologie collagène	ATCD herpétique	
Si suspicion conjonctivite	Signe de gravité	Chronique + BAV récente	Chronique + sans BAV
Si suspicion kératite	Infectieuse	ATCD Gougerot ou polyarthrite rhumatoïde	Chronique + sans BAV

Fig. 2 : Diagnostics à évoquer. BAV : baisse d'acuité visuelle.

Revue générale

Conclusion

L'analyse de la surface oculaire et même la chirurgie cornéenne sont d'ores et déjà possibles en distanciel. La télémedecine offre une aide supplémentaire à chaque praticien dans les soins prodigués aux patients que ce soit en termes de dépistage, de suivi ou de consultation préopératoire. Si l'analyse à distance de la surface oculaire est possible par l'évolution technologique, plusieurs facteurs en limitent sa diffusion bien que les patients adhèrent à cette nouvelle pratique.

BIBLIOGRAPHIE

1. NG SJ, ONG HS, TONG L. A practical framework for telemedicine in dry eye disease. *Ocul Surf*, 2022;23:143-145.
2. CAMARA JG, ZABALA RR, HENSON RD *et al*. Teleophthalmology: the use of real-time telementoring to remove an orbital tumor. *Ophthalmology*, 2000;107:1468-1471.
3. JOHN S, SENGUPTA S, REDDY SJ *et al*. The Sankara Nethralaya mobile teleophthalmology model for comprehensive eye care delivery in rural India. *Telemed J E Health*, 2012;18:382-387.
4. AMPARO F, DANA R. Web-based longitudinal remote assessment of dry eye symptoms. *Ocul Surf*, 2018;16:249-253.
5. WU Y, WEI Z, YAO H *et al*. TeleOph: a secure real-time teleophthalmology system. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, 2010;14:1259-1266.
6. JOHNSON KA, MEYER J, YAZAR S *et al*. Real-time teleophthalmology in rural Western Australia. *Aust J Rural Health*, 2015;23:142-149.
7. LÓPEZ MM, LÓPEZ MM, DE LA TORRE DÍEZ I *et al*. mHealth App for iOS to Help in Diagnostic Decision in Ophthalmology to Primary Care Physicians. *J Med Syst*, 2017;41:81.
8. HU WF, LORCH AC. Teleophthalmology For Anterior Segment Disease. *Int Ophthalmol Clin*, 2019;59:55-67.
9. SCHALLHORN SC, HANNAN SJ, TEENAN D *et al*. Informed consent in refractive surgery. *Clin Ophthalmol*, 2018;12:2459-2470.
10. LABETOUILLE M, SAHYOUN M, ROUSSEAU A *et al*. Ocular surface assessment in times of sanitary crisis. *Eur J Ophthalmol*, 2021;31:807-816.
11. PARIMBELLI E, BOTTALICO B, LOSIOUK E *et al*. Trusting telemedicine: A discussion on risks, safety, legal implications and liability of involved stakeholders. *Int J Med Inform*, 2018;112:90-98.
12. WOODWARD MA, MUSCH DC, HOOD CT *et al*. Teleophthalmic Approach for Detection of Corneal Diseases: Accuracy and Reliability. *Cornea*, 2017;36:1159-1165.
13. WOODWARD MA, BAVINGER JC, AMIN S *et al*. Telemedicine for ophthalmic consultation services: use of a portable device and layering information for graders. *J Telemed Telecare*, 2017;23:365-370.
14. MAAMARI RN, AUSAYAKHUN S, MARGOLIS TP *et al*. Novel telemedicine device for diagnosis of corneal abrasions and ulcers in resource-poor settings. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:894-895.
15. CHO P, BROWN B, CHAN I *et al*. Reliability of the tear break-up time technique of assessing tear stability and the locations of the tear break-up in Hong Kong Chinese. *Optom Vis Sci*, 1992;69:879-885.
16. WOLFFSOHN JS, ARITA R, CHALMERS R *et al*. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf*, 2017;15:539-574.
17. WANG MTM, XUE AL, CRAIG JP. Screening utility of a rapid non-invasive dry eye assessment algorithm. *Cont Lens Anterior Eye*, 2019;42:497-501.
18. QIU X, GONG L, LU Y, JIN H *et al*. The diagnostic significance of Fourier-domain optical coherence tomography in Sjögren syndrome, aqueous tear deficiency and lipid tear deficiency patients. *Acta Ophthalmol*, 2012;90:e359-366.
19. BINOTTI WW, BAYRAKTUTAR B, OZMEN MC *et al*. A Review of Imaging Biomarkers of the Ocular Surface. *Eye Contact Lens*, 2020;46 Suppl 2:S84-S105.
20. KHEIRKHAH A, RAHIMI DARABAD R, CRUZAT A *et al*. Corneal Epithelial Immune Dendritic Cell Alterations in Subtypes of Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:7179-7185.
21. CHIDAMBARAM JD, PRAJNA NV, PALEPU S *et al*. In vivo Confocal Microscopy Cellular Features of Host and Organism in Bacterial, Fungal, and Acanthamoeba Keratitis. *Am J Ophthalmol*, 2018;190:24-33.
22. GOH JWY, HARRISON R, HAU S *et al*. Comparison of In vivo Confocal Microscopy, PCR and Culture of Corneal Scrapes in the Diagnosis of Acanthamoeba Keratitis. *Cornea*, 2018;37:480-485.
23. CHIDAMBARAM JD, PRAJNA NV, LARKE N *et al*. In vivo confocal microscopy appearance of Fusarium and Aspergillus species in fungal keratitis. *Br J Ophthalmol*, 2017;101:1119-1123.
24. WANG YJ, KE M, CHEN XM. Prospective Study of the Diagnostic Accuracy of the In vivo Laser Scanning Confocal Microscopy for Ocular Demodicosis. *Am J Ophthalmol*, 2019;203:46-52.
25. TEMSTET C, SANDALI O, BOUHERAOUA N *et al*. Corneal epithelial thickness mapping using Fourier-domain optical coherence tomography for detection of form fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 2015;41:812-820.
26. BANAYAN N, GEORGEON C, GRIEVE K *et al*. Spectral-domain Optical Coherence Tomography in Limbal Stem Cell Deficiency. *Am J Ophthalmol*, 2018;190:179-190.
27. AHUJA AS, HALPERIN LS. Understanding the advent of artificial intelligence in ophthalmology. *J Curr Ophthalmol*, 2019;31:115-117.
28. KUO MT, HSU BWY, YIN YK *et al*. A deep learning approach in diagnosing fungal keratitis based on corneal photographs. *Sci Rep*, 2020;10:14424.
29. LOPES BT, RAMOS IC, SALOMÃO MQ *et al*. Enhanced Tomographic Assessment to Detect Corneal Ectasia Based on Artificial Intelligence. *Am J Ophthalmol*, 2018;195:223-232.
30. SAAD A, GATINEL D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:5546-5555.
31. YOO TK, RYU IH, CHOI H *et al*. Explainable Machine Learning Approach as a Tool to Understand Factors Used to Select the Refractive Surgery Technique on the Expert Level. *Transl Vis Sci Technol*, 2020;9:8.
32. CUI T, WANG Y, JI S *et al*. Applying Machine Learning Techniques in Nomogram Prediction and Analysis for SMILE Treatment. *Am J Ophthalmol*, 2020;210:71-77.
33. KAMIYA K, RYU IH, YOO TK *et al*. Prediction of Phakic Intraocular Lens Vault Using Machine Learning of Anterior Segment Optical Coherence Tomography Metrics. *Am J Ophthalmol*, 2021;226:90-99.
34. SALEEM SM, PASQUALE LR, SIDOTI PA *et al*. Virtual Ophthalmology: Telemedicine in a COVID-19 Era. *Am J Ophthalmol*, 2020;216:237-242.
35. NAIR AG, GANDHI RA, NATARAJAN S. Effect of COVID-19 related lockdown on ophthalmic practice and patient care in India: Results of a survey. *Indian J Ophthalmol*, 2020;68:725-730.
36. BOURDON H, JAILLANT R, BALLINO A *et al*. Teleconsultation in primary ophthalmic emergencies during the COVID-19 lockdown in Paris: Patients' point of view. *J Fr Ophtalmol*, 2021;44:e127-e129.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Revues générales

E-bulle et délivrance de l'information au patient

RÉSUMÉ : Optimiser la gestion de l'attente est essentiel pour donner une première impression positive au patient avant son arrivée en consultation. Les outils digitaux constituent une aide utile pour y parvenir. La mise en place d'écrans d'information en salle d'attente et d'une e-bulle détaillée dans cet article a permis de renforcer la satisfaction des patients de notre centre.



P.-L. CORNUT
CENTRE PÔLE VISION,
Clinique du Val d'Ouest, ECULLY.

La délivrance d'une information de qualité est un des enjeux majeurs de toute consultation médicale. La diffusion des outils digitaux et l'accélération du développement des usages numériques entre les patients et les professionnels de santé peuvent être mises à contribution pour compléter l'information du patient. C'est à la suite d'un projet collaboratif intitulé "La Clinique du futur", initié par les laboratoires Bayer, que nous avons testé l'apport d'une e-bulle d'information au sein du centre Pôle Vision Val d'Ouest qui accueille en moyenne 200 consultants quotidiennement.

■ L'information due au patient

L'information du patient est un élément fondamental dans la relation de confiance réciproque entre le professionnel de santé et la personne soignée. L'article 35 du code de déontologie médicale précise que cette information doit être claire, loyale et appropriée. La délivrance de l'information doit être effectuée dans le cadre d'un entretien individuel permettant un dialogue avec le patient.

En complément de cette information orale, la Haute Autorité de santé (HAS) recommande de remettre un document écrit au patient pour lui permettre de s'y reporter et/ou d'en discuter avec toute

personne de confiance. La HAS indique également dans son rapport de 2012 intitulé "Délivrance de l'information à la personne sur son état de santé" que l'utilisation de supports multimédias peut éventuellement compléter l'information orale et écrite sans s'y substituer.

L'élaboration des documents mis à disposition doit reposer sur une méthodologie définie par la HAS et associer des représentants des destinataires. Comme tout acte de soins, l'information doit faire l'objet d'une traçabilité dans le dossier du patient. La satisfaction du patient à l'égard de l'information dont il a bénéficié doit enfin faire l'objet d'une évaluation.

■ Le principe de l'e-bulle

Il s'agit d'un outil numérique innovant permettant la diffusion d'informations personnalisées dans un espace de surface réduite. L'e-bulle est un espace immersif en forme d'œuf au design futuriste, constitué d'un fauteuil muni d'une visière rabattable équipée d'un écran tactile 23 pouces et de haut-parleurs, commercialisé par la société Leet Design (*fig. 1*).

Une fois installé dans l'intimité de l'e-bulle, l'utilisateur se retrouve au calme, isolé des nuisances de l'environnement extérieur par la coque tapissée de maté-

Revue générale



Fig. 1 : E-bulle installée au centre Pôle Vision visière rabattue.

riaux isolants et absorbants (fig. 2). Le contenu vidéo et sonore délivré par l'e-bulle est piloté *via* la connexion de l'écran à une Chrome box.

À la différence d'un écran de salle d'attente diffusant en continu une information non individualisée, l'e-bulle permet la diffusion d'un contenu personnalisable pour chaque patient à partir d'un choix effectué par le patient lui-même (en mode libre-service) ou l'équipe de soins au sein de la bibliothèque de documents disponibles.

L'e-bulle a été positionnée à l'entrée du centre en amont de la zone d'accueil. Une signalétique adaptée a été mise en place dans le couloir d'accès au centre au niveau de l'e-bulle.

Les objectifs

Les objectifs poursuivis lors de la mise en place du système en juin 2022 étaient de tester l'intérêt des patients suivis pour une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) pour ce type d'outil d'information en comparaison des moyens habituellement mis à leur disposition (écrans de salle d'attente, fiches d'information



Fig. 2 : E-bulle installée au centre Pôle Vision visière relevée laissant apparaître le siège et l'écran.

imprimées, lien vers les pages d'information du site internet du centre) et de recueillir leurs retours d'expériences.

Les résultats

Nous avons pu quantifier l'apport de la mise en place de ce système *via* la réalisation de questionnaires de satisfaction effectués auprès des patients du centre.

Les questionnaires patients ont été réalisés en novembre 2022 en face à face auprès d'un échantillon représentatif de 45 patients âgés de 59 à 94 ans (17 hommes et 28 femmes) qui consultaient pour le suivi d'une maladie rétinienne. Il s'agissait pour la plupart de patients régulièrement suivis au centre depuis longtemps (91 % des patients interrogés étaient déjà venus plus de 10 fois) pour une atteinte à type de DMLA dans 74 % des cas, des complications rétinienues du diabète (13 %), une occlusion veineuse rétinienne (7 %) ou une myopie forte (4 %).

La moitié des patients interrogés déclarait utiliser tous les jours des outils numériques type smartphone, tablette ou ordinateur, dans 13 % des cas cet

usage n'était pas quotidien mais ponctuel et près de 36 % des patients n'y avaient jamais recours. 55 % des répondants se servaient régulièrement d'internet et un peu moins de la moitié des utilisateurs du web déclaraient s'en servir pour s'informer sur leur pathologie. Le niveau d'acuité visuelle des 2/3 des patients interrogés (68 %) leur permettait de lire facilement un texte affiché sur un écran et dans 23 % des cas cela était possible à condition que les caractères soient suffisamment grands. Moins d'un patient interrogé sur 10 (9 %) ne pouvait pas utiliser un écran du fait d'un niveau d'acuité visuelle insuffisant.

Environ 1/3 des patients jugeaient le retentissement de leur trouble visuel dans leur vie quotidienne non handicapant (31 %), 1/3 peu handicapant (35 %) et 1/3 handicapant ou très handicapant (respectivement 29 et 4 %).

Lorsque l'on demandait aux patients d'estimer leur niveau d'information sur leurs pathologies, 9 % le jugeaient très bon, 69 % bon, 9 % ni bon ni faible, 9 % assez faible et 4 % très faible.

Parmi les canaux d'information *via* lesquels les patients souhaitaient idéalement recevoir des informations sur leur pathologie (plusieurs choix étaient possibles), l'échange verbal était le plus plébiscité (69 %) mais ne faisait paradoxalement pas l'unanimité, venaient ensuite la consultation d'informations défilant sur un écran en salle d'attente (49 %) et la remise d'une fiche d'information papier (38 %). L'attrait pour les supports numériques de diffusion plus récente (lien numérique à consulter avant ou après la consultation, newsletter, e-bulle) était moins marqué mais suscitait malgré tout l'intérêt pour chacun des trois supports chez près de 1/3 des patients. Enfin, 1 patient sur 6 préférait ne pas recevoir trop d'informations du fait d'un stress accru engendré.

Pendant les temps d'attente, la diffusion d'informations pédagogiques délivrées

par un écran en salle d'attente était souhaitée par plus de la moitié des patients (56 %) qui appréciaient également la diffusion d'un fond sonore musical (35 %). En dépit des évolutions induites par la pandémie, 1 patient sur 4 souhaitait toujours la mise à disposition de revues en salle d'attente.

Malgré son aspect futuriste et sa situation à l'entrée du centre à proximité immédiate de la borne d'accueil interactive, moins de 1 patient sur 2 (44 %) avait repéré l'e-bulle à l'arrivée. Les 3/4 des personnes interrogées rapportaient une signalétique insuffisante quant à l'existence et à la fonction de l'e-bulle. Seul un des patients interrogés avait tenté d'utiliser l'e-bulle accessible en libre-service et n'avait pas réussi à s'en servir seul. Près de la moitié des patients (43 %) souhaitaient expérimenter l'usage de l'e-bulle à l'issue du questionnaire avec un membre de l'équipe du centre Pôle Vision si cela était proposé. Ceux qui ne le souhaitaient pas indiquaient dans la plupart des cas manquer ce jour-là de temps pour en faire l'expérience.

Parmi les 45 patients initialement interrogés, 21 patients ont ainsi pu tester l'e-bulle. L'expérience a été vécue comme satisfaisante ou très satisfaisante dans 95 % des cas (respectivement 52 et 43 %). La facilité d'installation dans l'e-bulle et le niveau de confort rapportés étaient systématiquement très bons. La qualité de l'information délivrée l'était également. La mise à disposition d'un tel dispositif était perçue comme un signe valorisant l'attention du praticien pour ses patients et le dynamisme du centre. Aucun patient n'est ressorti de l'e-bulle en déclarant n'avoir rien appris et 1 patient sur 5 déclarait avoir beaucoup appris à l'issue. L'anxiété en lien avec la pathologie n'était pas accrue mais au contraire réduite par l'expérience. Tous les patients interrogés recommanderaient à leur entourage d'en faire l'expérience.

POINTS FORTS

- La qualité de l'information délivrée au patient est un des enjeux majeurs de toute consultation médicale.
- Le développement des solutions numériques et le contexte sanitaire actuel accélèrent la diffusion des outils de communication digitaux.
- La mise en place d'écran d'information en salle d'attente et d'une e-bulle interactive permet au patient de mettre à profit son temps d'attente pour s'informer sur sa pathologie et les modalités de traitement.
- L'utilisation de ces solutions contribue à augmenter le niveau de satisfaction lors des enquêtes que nous avons pu mener.
- Le lien entre les partenaires industriels et les utilisateurs est indispensable au développement de ces nouveaux outils.

Perspectives

Les modalités d'information souhaitées par le patient ne se limitent plus à l'échange verbal partagé lors de la consultation. La mise à profit des temps d'attente *via* la diffusion d'informations défilant sur des écrans en salle d'attente et la remise d'une fiche d'informations à l'issue de l'établissement d'un nouveau diagnostic ou de l'instauration d'un traitement complètent utilement le dialogue oral. Les résultats du questionnaire effectué démontrent que ces éléments sont attendus et appréciés par le patient. Ils peuvent être délivrés facilement *via* la mise à disposition de fascicules rédigés par des comités d'experts ou des sociétés savantes.

La création de supports internes et spécifiques au praticien est également possible. Cette démarche permet de pousser plus loin la personnalisation du message délivré, en l'adaptant en particulier aux habitudes organisationnelles du parcours patient. Cette démarche créative qui nécessite d'y consacrer initialement un temps important contribue ensuite à

fluidifier la prise en charge en s'appuyant sur des supports pédagogiques d'aide à la compréhension et à l'adhésion.

De plus en plus utilisés, y compris par les personnes âgées, les outils numériques au premier rang desquels figurent les écrans tactiles interactifs constituent les supports de diffusion de l'information de demain. Les résultats de notre questionnaire indiquent que leur usage n'est pas encore bien établi dans le domaine de la transmission d'informations sur les pathologies rétinienne mais qu'il progresse. L'attrait pour l'e-bulle n'était pas évident aux yeux des patients *a priori*, avec moins de la moitié des personnes interrogées qui souhaitaient l'essayer lorsqu'on leur proposait de le faire. L'intérêt était cependant démontré *a posteriori* lorsque les utilisateurs en ressortaient tous en ayant appris quelque chose et en déclarant recommander l'expérience à autrui.

L'auteur remercie les laboratoires Bayer et l'ensemble de l'équipe du centre Pôle Vision Val d'Ouest.

I Revues générales

Intérêt de l'IRM fonctionnelle en chirurgie de la presbytie

RÉSUMÉ : L'imagerie de l'activation corticale par IRM fonctionnelle ouvre des perspectives en ophtalmologie pour mieux comprendre les phénomènes de neuroadaptation mis en jeu. En particulier, il est intéressant d'explorer la réaction cérébrale des patients porteurs de dispositifs intraoculaires diffractifs pour compensation de la presbytie. Un exemple de patient intolérant explanté et étudié en IRM fonctionnelle est ici proposé pour fil conducteur de la réflexion.



D. TOUBOUL

Service d'Ophtalmologie, CHU de BORDEAUX.

La chirurgie de la presbytie repose sur un phénomène de compensation et non de restitution de l'accommodation. Dans tous les cas de figure, la qualité de vision doit être dégradée pour "prendre" à la vision de loin et "donner" à la vision de près. Un subtil équilibre doit être trouvé afin d'obtenir un compromis acceptable pour le quotidien des patients, entre indépendance vis-à-vis des aides optiques et diminution de la qualité optique (vari- ou multifocalité) et/ou la stéréoscopie (monovision) au niveau rétinien puis cérébral.

Dans la majorité des cas, si le patient est bien sélectionné sur les bases favorables de son conditionnement, de ses capacités cognitives, de son profil réfractif et occupationnel, il sera satisfait et parviendra à s'adapter. Dans certains cas, cette neuroadaptation, reposant sur la sommation et la neutralisation des images parasites et autres effets photiques, ne se fait pas et le patient peut être fortement gêné. Les procédures restant assez peu réversibles, la relation patient-chirurgien peut devenir tendue.

La connaissance des critères prédictifs de neuro-adaptabilité est assez limitée dans la littérature et repose sur quelques études postopératoires d'implants diffractifs pour la cataracte, avec un suivi relativement court (cf. bibliographie).

Les progrès de l'imagerie cérébrale, dite fonctionnelle, permettent de toucher du doigt un nouveau champ d'investigation et de critères diagnostiques. De nombreuses études sont nécessaires pour commencer à appréhender véritablement la sémiologie de la réponse corticale lors de la neuroadaptation après introduction de la compensation chirurgicale de la presbytie.

Nous verrons dans cet article de vulgarisation un exemple concret de patient suivi au CHU de Bordeaux ayant fait l'objet d'investigations en neuro-imagerie fonctionnelle en raison d'une intolérance sévère à des implants diffractifs en postopératoire de la cataracte. Une brève discussion sur les enseignements et les perspectives sera ensuite ouverte.

■ Cas clinique

Un homme de 72 ans consulte au CHU de Bordeaux pour des troubles photiques très invalidants évoluant depuis 7 ans, déclenchés selon lui à la suite d'une chirurgie bilatérale de la cataracte avec pose, sans complication, d'implants bifocaux toriques diffractifs (Restor Add +3,5). Des capsulotomies au laser Nd:YAG et des iridotomies supérieures sont présentes, le patient a été vitrectomisé, à sa demande, en raison de corps flottants

aux deux yeux. Il entretient une prise régulière de pilocarpine collyre pour “améliorer sa vision” et demande une explantation car il ne supporte plus sa vision ni sa vie avec ses troubles visuels.

Une IRM cérébro-orbitaire récente n'avait rien retrouvé d'anormal. L'examen réfractif trouve une acuité sans correction de 10/10 P2 ODG avec $-0,25$ ($-0,50$) 175/ $-0,25$ ($-0,50$) 15. Un examen de la transparence des milieux, du centrage de l'implant, de la surface oculaire, du vitré et du nerf optique ne retrouve rien d'anormal ; la pression est de 13 mmHg aux deux yeux.

Le profil obsessionnel du patient paraît évident. Celui-ci décrit un retentissement social majeur, avec une difficulté

pour la conduite automobile, une photophobie (il porte une casquette), une dépression et un divorce. Devant l'état de profond désespoir du patient, potentiellement relié à la pose des implants, il est sérieusement envisagé de les échanger contre des implants monofocaux non toriques emmétropisants. Le patient accepte de pratiquer des tests de stimulation visuelle dans le cadre d'IRM fonctionnelles (IRMf) réalisées avant la chirurgie, puis un mois après le premier et le deuxième œil opéré.

L'IRMf appartient à un champ d'application peu connu en ophtalmologie, fondé sur l'analyse du contraste de signal IRM dépendant du niveau d'oxygénation du sang qui suit l'activité neuronale. Lorsque les neurones deviennent actifs,

le système vasculaire fournit plus d'hémoglobine (Hb) oxygénée et l'Hb désoxygénée est déplacée, ce qui entraîne une diminution du rapport désoxyHb/oxyHb et une augmentation du signal IRM des images pondérées en T2. Cette modulation est illustrée par une zone colorée dans la zone activée, figurée en coupe ou en trois dimensions.

Notre protocole d'examen impliquait trois tests réalisés en vision bi-oculaire de loin, sans correction, avec lecture mentale de mots successivement affichés, observation de lumières rapidement scintillantes et de damiers également clignotants en inversion de couleurs noir et blanc (**fig. 1**). La réponse des aires d'activation visuelles était enregistrée et illustrée par des images



Fig. 1 : Stimulations proposées au patient pendant l'IRM fonctionnelle (© D. Touboul).

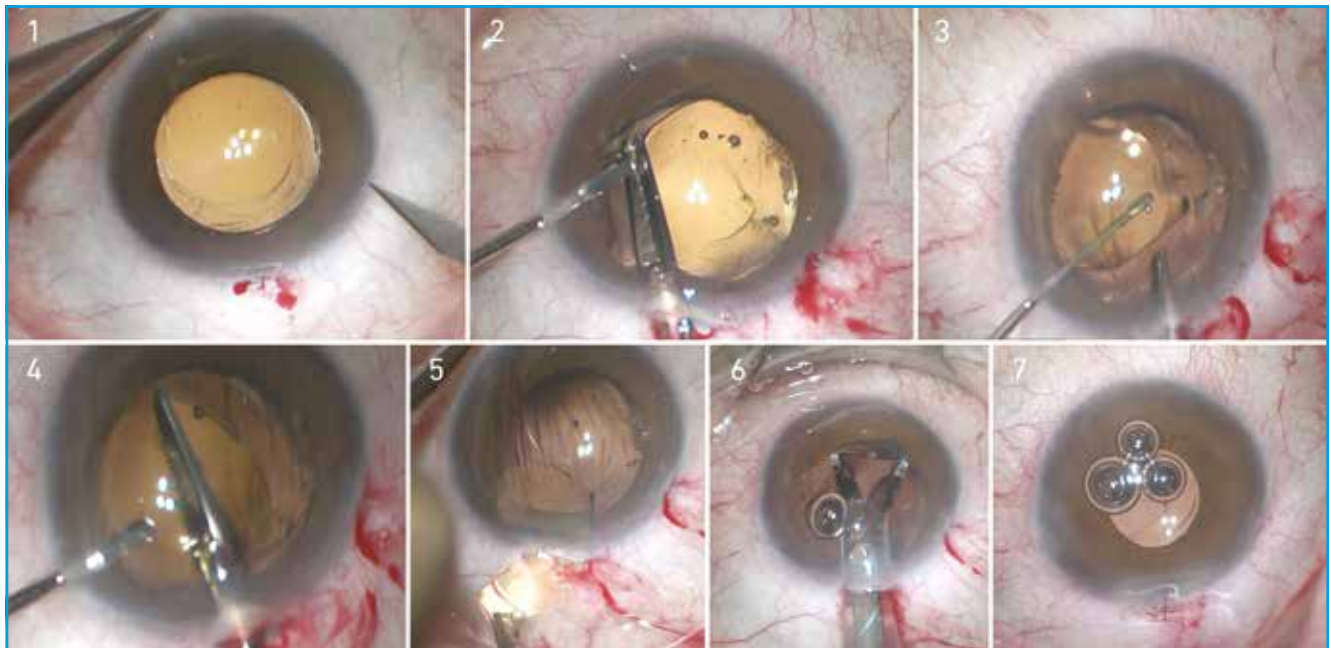


Fig. 2 : Temps chirurgicaux importants pour l'échange de l'implant multifocal de sac pour un implant monofocal de sulcus (© D. Touboul).

Revue générale

superposées aux structures des voies visuelles corticales.

Le patient fut ainsi opéré des deux yeux avec succès et sans perte de meilleure acuité de loin et de près (**fig. 2**). Le principal résultat constaté sur l'IRMf concernait la diminution puis la disparition presque totale des aires d'activation pour la stimulation aux damiers et aux scintillements, sans diminution de l'activation à la lecture de lettres (**fig. 3**). De son côté, le patient décrivait une diminution postopératoire importante des troubles photiques mais gardait un discours très obsessionnel, un comportement anormal et "auto-centré" sur la qualité de vision.

Discussion

Il est difficile de donner des recommandations ou de tirer des conclusions sur l'expérience d'un seul cas. Cependant, il est possible d'imaginer élaborer un

examen de référence pour définir la normalité aux tests de stimulation proposés et de valider la déviation pour les patients intolérants aux procédures visant la compensation de la pseudoaccommodation en défaut de neuroadaptation. Cet outil permettrait de confirmer le diagnostic avant tout geste potentiellement risqué et invasif, évitant

POINTS FORTS

- La compensation de la presbytie nécessite une période de neuroadaptation.
- Certains profils sensoriels de patients sont peu "neuroadaptables".
- L'explantation d'implants diffractifs n'est pas toujours facile et doit faire poser le diagnostic d'intolérance corticale sur les arguments les plus tangibles possibles.
- L'IRM fonctionnelle est une piste d'avenir.

par exemple de confondre l'intolérance corticale avec d'autres problématiques purement oculaires.

Rien n'est préalablement décrit au sujet des intolérances corticales aux procédures chirurgicales de la presbytie. Très peu d'études sur la neuroadaptation sont disponibles mais il est démontré

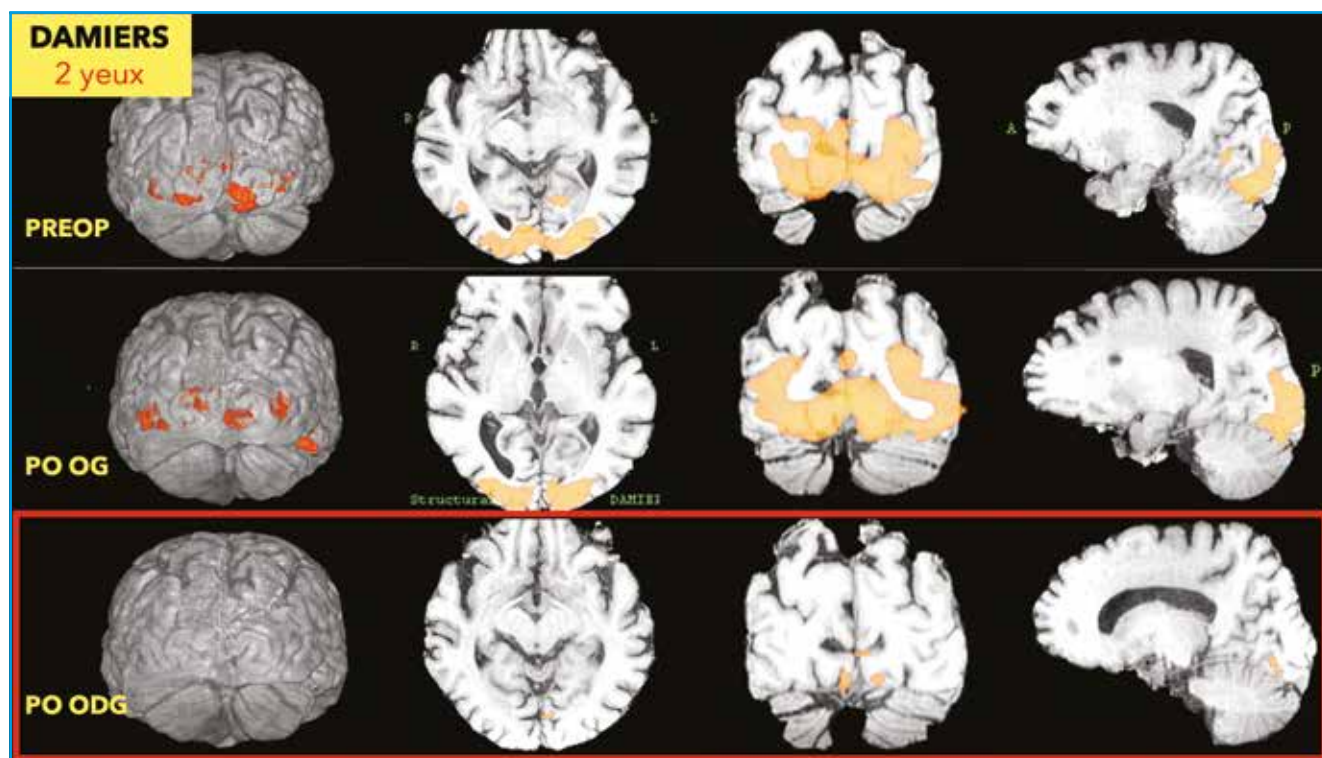


Fig. 3 : Images IRMf avant chirurgie d'explantation, après premier et deuxième œil opérés (**en bas**) montrant la différence d'activation des zones corticales stimulées par le test aux damiers (© D. Touboul, M. Ollivier).

dans certaines une diminution de l'activation corticale (par neuroadaptation) après 1 mois postopératoire pour des implants diffractifs, ce qui est consensuel avec notre expérience clinique d'explantation. Il pourrait ainsi exister pour certains patients une "suractivation corticale" liée aux troubles photiques non "neuroadaptés", éventuellement persistante dans le temps et peut être au-delà même de l'explantation, expliquant en particulier les doléances de ces patients qui arrivent facilement à lire de près et de loin sans correction mais qui ne voient pas bien "avec leur cerveau".

■ Conclusion

Ce cas clinique illustre une première description du genre, comparant l'ac-

tivation corticale d'un même individu pseudophaque mesuré en IRM fonctionnelle avec et sans filtre diffractif intraoculaire. Un travail collaboratif de plus large ampleur est en gestation et pourrait un jour aboutir à de nouveaux outils de caractérisation et de prescription, nous l'espérons, utiles pour la compensation optique de la presbytie.

Remerciements au Dr Morgane Ollivier, neuroradiologue au CHU de Bordeaux.

POUR EN SAVOIR PLUS

- ZHANG L, LIN D, WANG Y *et al.* Comparison of Visual Neuroadaptations After Multifocal and Monofocal Intraocular Lens Implantation. *Front Neurosci*, 2021;15:648863.

- ROSA AM, MIRANDA AC, PATRICIO M *et al.* Functional Magnetic Resonance Imaging to Assess the Neurobehavioral Impact of Dysphotopsia with Multifocal Intraocular Lenses. *Ophthalmology*, 2017;124:1280-1289.

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

SÉCHERESSE OCULAIRE MODÉRÉE À SÉVÈRE

Elixya®

booster
de bien-être



L'acide hyaluronique,
autrement

AH 0,15% + PEG 8000
+ Vit B12 + Electrolytes essentiels

Ce dispositif médical de classe IIb est un produit de santé réglementé qui porte à ce titre le marquage CE délivré par l'organisme habilité MDC (0483). Fabricant : Dr Gerhard Mann GmbH – Allemagne. Remboursement dans le cadre du Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (type carbomères). Modalités de prescription et d'utilisation : Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. A l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription. (avis de la CNEDIMTS ELIXYA® : 10 ml du 25/05/2021)

Laboratoire Chauvin SAS au capital de 3 030 060 €, immatriculée au RCS de Montpellier sous le n° 321 748 063 dont le siège social est sis 416, rue Samuel Morse CS 99535 - 34961 Montpellier.

BAUSCH + LOMB