

réalités

■ Mensuel
Octobre 2023
Cahier 2

n° 304

OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone
des Spécialistes de la Rétine

n° 38



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

Avec le soutien de

BAUSCH+LOMB
Mieux voir. Mieux vivre.

 **NOVARTIS**



Beovu[®] brolucizumab

120mg/ml solution injectable
en seringue pré-remplie

Patients atteints de DMLA humide et de baisse visuelle due à l'OMD¹

LEUR VISION EST PRÉCIEUSE



BEOVU[®] est indiqué chez l'adulte
dans le traitement de :



la forme néovasculaire
(humide) de la
dégénérescence maculaire
liée à l'âge (DMLA),¹



la baisse visuelle due à
l'œdème maculaire
diabétique (OMD).¹

Avant de prescrire, consulter les places dans la stratégie thérapeutique de Beovu[®] sur www.has-sante.fr.

Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de Juillet 2023 (demande d'admission à l'étude)
- Non disponible.

Retrouvez les principaux documents relatifs à BEOVU[®] en flashant ce QR code :

▼ 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/>.



Conditions de prescription et de délivrance :

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

**Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit Beovu[®]
sur le site de l'European Medicines Agency (EMA) en flashant ce QR code :**

Ou directement sur le site internet : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beovu>



1. Résumé des Caractéristiques du Produit Beovu[®].

Éditorial

Nous revoilà en automne : période de la chute des feuilles mais aussi période propice à la lecture pour se mettre à jour, se motiver ou se détendre. La Revue du CFSR, en proposant une lecture facile et condensée de l'actualité du plus haut niveau scientifique, est donc parfaite.

Il fallait tout le talent et le savoir d'une grande spécialiste comme **Audrey Giocanti-Aurégan** pour résumer clairement les dernières publications du DRCCR.net, réseau des plus prolifiques. En effet, ce réseau a été ces dernières années un contributeur très actif à la connaissance dans le domaine de la rétinopathie diabétique, montrant au passage le pouvoir de la collaboration et de l'union pour aider à trouver les réponses aux questions médicales. L'article d'Audrey nous offre en quelques pages le substratum de nombreuses grandes publications de ce réseau : à lire et à relire.

En 2023, il n'y a pas une seule méthode de correction de l'aphakie mais plusieurs et, si elles sont si nombreuses, c'est qu'aucune n'est parfaite et que cette chirurgie et le choix de la meilleure stratégie restent encore souvent problématiques. **Nathalie Bataille** associée à Vincent Soler et à Vincent Gualino, chirurgiens des plus habiles, partagent généreusement toutes les possibilités existantes et les critères pour faire le meilleur choix et avoir l'esprit clair pour la prise en charge du prochain patient.

Le vitré, zone transparente de l'œil, souvent oubliée ou pire, comparée à du blanc d'œuf amorphe, a bel et bien une anatomie, des anomalies et aujourd'hui enfin son imagerie. **Adil El Maftouhi** nous offre ici un beau rappel de l'anatomie du vitré et un aperçu de son imagerie moderne : domaine de progrès à suivre absolument.

Si la rétine est souvent vue comme une fenêtre vers le cerveau, elle est aussi un témoin de l'état de santé. La présence de dépôt dans la rétine peut, dans certains cas, témoigner de toxicité ou de maladie systémique. Il est indispensable de ne pas passer à côté, et donc de lire le superbe article de **Sylvia Nghiêm-Buffet** et d'**Yves Cohen**.

On peut continuer sous la rétine avec la nouvelle frontière du progrès actuel : l'épithélium pigmentaire. Pourquoi cette zone, jadis considérée comme simple support pour les photorécepteurs, est devenue objet d'étude et zone de traitement ? **Sam Razavi**, grand spécialiste du sujet et passionné avant-gardiste, nous donne la réponse à toutes ces questions dans son article.

Nous avons vraiment beaucoup chance d'être dans une spécialité et une période où le progrès, que ce soit en belle imagerie ou en thérapeutique de plus en plus efficace, ne cesse de s'amplifier au grand profit de nos patients. Ce désir de faire mieux, de sauver et d'aider ses prochains contraste impitoyablement avec la cruauté de l'actualité de ces derniers jours : incontestablement, les humains sont capables du meilleur comme du pire. Pour oublier le pire quelques instants, plongeons-nous dans cette belle revue. Bonne lecture !



R. TADAYONI

Université Paris Cité, AP-HP,
Hôpitaux Lariboisière,
Saint-Louis et Fondation
Adolphe de Rothschild,
PARIS.

Comité scientifique

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

Comité éditorial

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

Rédacteur en chef

R. Tadayoni

Conseiller de la rédaction

T. Desmettre

Directeur de la publication

R. Niddam

Secrétariat de rédaction

M. Pulicani

Rédacteur graphiste

M. Perazzi

Maquette, PAO

D. Plaisance

Publicité

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

Réalités Ophtalmologiques

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

est édité par Performances Médicales
65, rue d'Aguesseau
92100 Boulogne-Billancourt
Tél. 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99
info@performances-medicales.com

Imprimerie

Impression : espaceGrafic
Mutiva Baja – Espagne
Commission paritaire : 0126 T 81115
ISSN : 1242-0018
Dépôt légal : 4^e trimestre 2023



Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 38

Éditorial

R. Tadayoni

3

■ Qu'avons-nous appris des dernières études du DRCR net sur la rétinopathie diabétique ?

A. Giocanti-Aurégan

6

■ Correction de l'aphaïque par implantation secondaire

N. Bataille, V. Soler, V. Gualino

10

■ Imagerie moderne du vitré par OCT

A. El Maftouhi

15

■ Dépôts autofluorescents sous-rétiens d'origine systémique

S. Nghiêm-Buffet, S. Y. Cohen

22

■ Pourquoi l'épithélium pigmentaire semble être notre prochain front de progrès ?

S. Razavi

27

Photo de couverture : B-scan Widefield de 26 mm avec 12 mm de profondeur (*Dream OCT, Intalight*) mettant en évidence une traction avec soulèvement rétinien et un trou en cours de formation.

Cliché dû à l'amabilité du Dr Adil El Maftouhi, Centre Ophtalmologique de Rive (Genève).

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

■ Article pour tous

■ Article plus orienté pour les rétinoïques

Qu'avons-nous appris des dernières études du DRCR net sur la rétinopathie diabétique ?

RÉSUMÉ : Les protocoles cliniques du DRCR net nous permettent d'adapter nos pratiques au cours du suivi et du traitement de la rétinopathie diabétique (RD). Les études les plus récentes mettent en exergue l'importance de l'imagerie ultra-grand champ dans cette indication et notamment l'angiographie à la fluorescéine pour affiner le risque évolutif des patients. Par ailleurs, la photobiomodulation n'apparaît pas comme une option thérapeutique des œdèmes maculaires diabétiques (OMD) sans baisse visuelle, mais dans cette indication, les injections intra-vitréennes d'aflibercept n'offrent pas non plus de résultat visuel supérieur à deux ans comparativement à une simple surveillance. Enfin, dans la prévention de l'évolution de la RD, en cas de rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) sans OMD, là encore les injections d'aflibercept n'améliorent pas les résultats visuels à quatre ans.

→ A. GIOCANTI-AURÉGAN

Service d'ophtalmologie, hôpital Avicenne, Université Sorbonne Paris Nord, BOBIGNY.

Le réseau de recherche clinique nord-américain DRCR net – Diabetic Retinopathy Clinical Research Network – conduit de grands protocoles nommés alphabétiquement qui répondent chacun à une question concernant la prise en charge de la rétinopathie diabétique. Les données les plus récentes issues de ces protocoles sont résumées ci-dessous.

Impact des lésions à prédominance périphérique évaluées en imagerie ultra-grand champ (UGC) au cours de la rétinopathie diabétique (protocole AA)

Cette étude [1] a pour objectif d'évaluer l'impact de la présence de lésions rétinienues à prédominance périphérique (LPP) sur le risque évolutif de la rétinopathie

diabétique (RD). Il s'agit d'une étude prospective et longitudinale sur quatre ans. Une angiographie ultra-grand champ initiale était réalisée et le suivi des patients était annuel par rétinographie ultra-grand champ (UGC). 77 % des patients ont complété un suivi de quatre ans. Dans cette étude, les LPP sont définies comme des lésions de RD situées en dehors des sept champs ETDRS. Elles sont évaluées sur la rétinographie couleur UGC et sur l'angiographie à la fluorescéine UGC. L'objectif était de définir si la détection de LPP étaient associées à une aggravation du pronostic de la RD au cours du temps indépendamment du stade initial de RD.

En effet, si la classification de l'ETDRS est basée sur l'évaluation de seulement 30 % de la rétine par l'étude des sept champs ETDRS, l'imagerie UGC permet actuellement d'accéder à environ 82 % de la rétine et de démasquer des lésions plus périphériques situées hors de ces sept champs et appelées LPP. L'angiographie UGC permet également d'identifier ces LPP (*fig. 1*).

Le critère principal de jugement de cette étude était la proportion de patients qui aggravaient leur score de sévérité de la RD de deux stades ou plus entre l'inclusion et quatre ans de suivi, ou qui recevaient un traitement de la RD. La présence de LPP était évaluée sur les rétinographies couleur UGC et sur l'angiographie à la fluorescéine UGC. Cette étude a inclus 544 yeux de 367 participants. Les caractéristiques de la population retrouvent un sexe-ratio de 0,5, 85 % de diabétiques de type 2, et une prédominance de Caucasiens. L'HbA1C moyenne était de 7,9 % à l'inclusion. La distribution des différents stades de RD est présentée dans le **tableau 1**. Initialement, les LPP étaient présentes chez 41 % des yeux en se basant sur les clichés en couleur et 46 % en se basant sur l'angiographie fluorescéine. L'évaluation entre ces deux modalités d'imagerie était discordante dans 36 % des cas.

Les résultats du protocole AA montrent que les LPP évaluées sur des rétinographies en couleur UGC ne sont pas associées à un pronostic de la RD plus

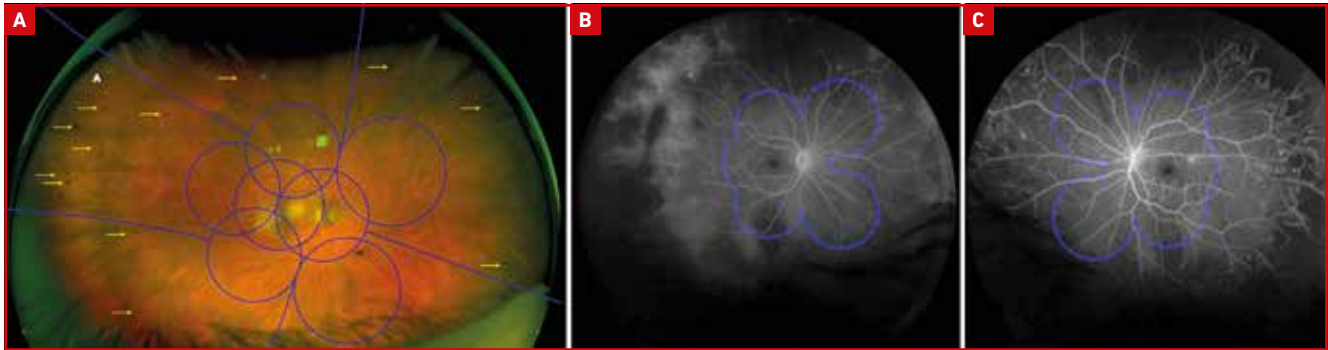


Fig. 1 : **A.** Illustration de la présence de LPP sur une rétinographie ultra-grand champ en couleur. Ces anomalies sont détectées en dehors des sept champs ETDRS. **B, C.** Diagnostic des LPP en angiographie à la fluorescéine UGC : pas de LPP (**B**), présence de LPP (**C**).

Niveau de sévérité de la rétinopathie diabétique dans les 7 champs ETDRS à partir des rétinographies ultra grand champ	n = 544 yeux
RDNP minime (35)	32 %
RDNP modérée (43)	27 %
RDNP modérément sévère (47)	15 %
RDNP sévère et très sévère (53)	26 %

Tableau I : Répartition des stades de sévérité initiaux de rétinopathie diabétique au cours du protocole AA.

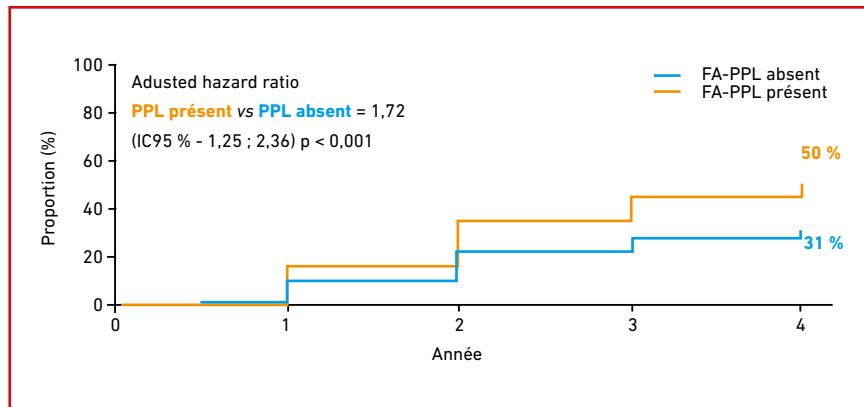


Fig. 2 : Risque évolutif de la rétinopathie diabétique en fonction de la présence initiale de LPP en angiographie à la fluorescéine UGC.

sévère. Par contre, les LPP détectées par angiographie à la fluorescéine UGC sont associées à un risque évolutif supérieur vers une forme proliférante (**fig. 2**).

En conclusion, le risque d'aggravation de la RD était significativement associé à la présence de LPP détectées par l'angiographie à la fluorescéine UGC avec un risque 1,7 fois supérieur d'évolution vers une RD proliférante à quatre ans.

Photobiomodulation dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique (protocole AE, phase II)

Les injections d'anti-VEGF ou d'implant de corticoïdes sont actuellement indiquées en cas de baisse visuelle associée à un œdème maculaire diabétique (OMD) sévère mais imposent des injections répétées augmentant le fardeau

thérapeutique des patients diabétiques avec un risque infectieux et un coût important. Le protocole AE [2] avait pour objet d'évaluer une alternative thérapeutique : la photobiomodulation (PBM). Celle-ci permet d'obtenir un effet biologique par irradiation en utilisant des longueurs d'ondes comprises entre 630 et 900 nm (entre le rouge et le proche infra-rouge). Dans la littérature, un effet bénéfique potentiel de ce traitement au cours de l'OMD est suggéré [3] : amélioration de la cicatrisation, réduction de l'apoptose, du stress oxydatif, de la leucostase et de l'expression de l'ICAM1, protéine impliquée dans la perméabilité capillaire chez l'animal diabétique.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet de la PBM *versus* placebo dans l'indication des OMD sévères (i.e. comportant un épaississement rétinien central) avec bonne acuité visuelle sur l'épaisseur rétinienne centrale (ERC). L'étude a inclus des patients souffrant d'OMD sévère avec acuité visuelle $\geq 20/25$, naïfs ou très peu traités précédemment (pas plus d'un laser et/ou quatre IVT, au moins douze mois avant l'inclusion). Le critère principal (épaisseur rétinienne centrale) était évalué à court terme (quatre mois). Les patients ont été randomisés (1:1) en deux bras, PBM *versus* placebo. Les modalités de traitement par PBM utilisant l'appareil PhotoOpTx (**fig. 3**), utilisé à domicile par les patients étaient les suivantes :

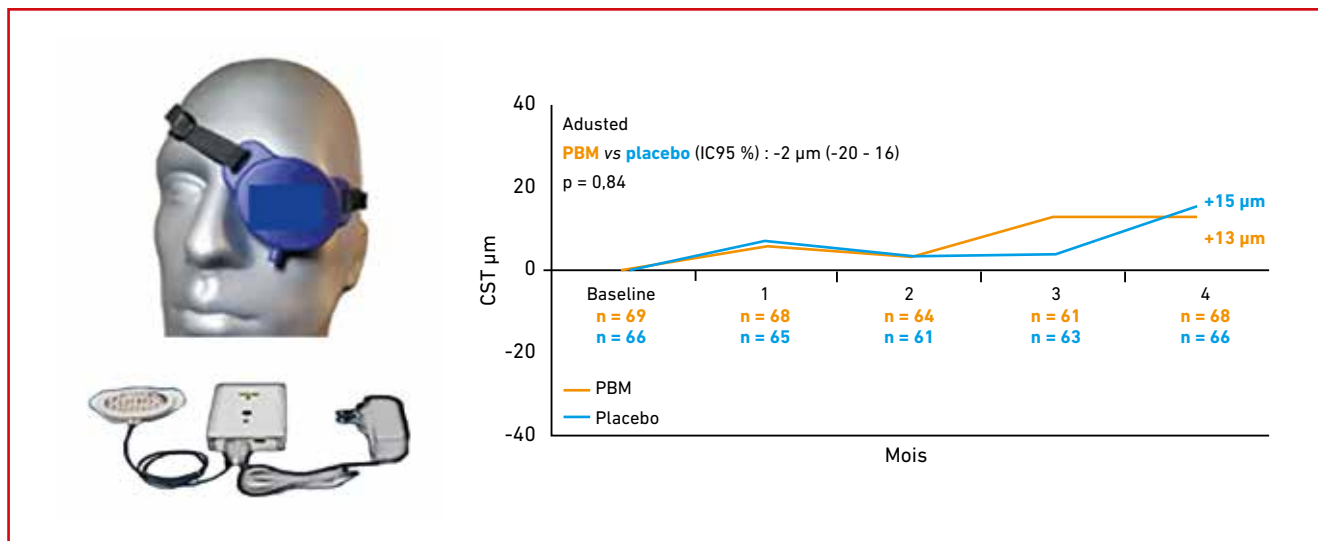


Fig. 3 : Matériel de PBM utilisé au cours de l'étude, résultats visuels comparant PBM et placebo.

traitement bi-quotidien de 90 secondes, le système associant un détecteur de compliance. Les traitements actifs émettent une longueur d'onde de 670 nm à la dose de 4,5 J/cm² avec une irradiance < 50 mW/cm². L'appareil utilisé dans le groupe placebo a un aspect identique et émet dans le spectre de la lumière blanche avec une puissance faible, largement en-dessous des seuils générant des effets anatomiques rétinien. 135 patients ont été inclus, 68 dans le bras PBM et 66 dans le groupe placebo, 98 % ont complété l'étude à huit mois.

Les résultats ne retrouvaient pas de différence anatomique à quatre mois entre les deux groupes, concernant l'épaisseur rétinienne centrale, ni le volume rétinien maculaire. La compliance était excellente au cours de cette étude. La tolérance était excellente, seul un éblouissement important était noté.

Au total, la PBM est un traitement sûr, bien toléré, mais sans effet anatomique supérieur au placebo dans l'indication de l'OMD sévère sans baisse de vision associée. Le DRCR net ne conduira pas de phase III dans ces conditions. Ces résultats ne préjugent pas d'un effet potentiel avec des paramètres différents.

Intérêt d'un traitement préventif de la rétinopathie diabétique (protocole W)

Le protocole W étudie sur quatre ans l'intérêt d'un traitement préventif de la rétinopathie diabétique afin de limiter l'évolution vers une rétinopathie diabétique proliférante ou un œdème maculaire diabétique. Cette étude randomisée [4, 5] compare deux bras : un bras injecté par aflibercept (trois injections initiales puis tous les quatre mois, et possibilité à partir du 24^e mois de ne pas faire d'IVT si ≤ RDNP minime) et un bras contrôle non injecté. 200 patients ont été inclus dans chaque bras avec des caractéristiques initiales bien équilibrées entre les deux groupes, environ 75 % des patients ont achevé le suivi.

À quatre ans, la probabilité de développer une rétinopathie diabétique proliférante (RDP) ou un œdème maculaire diabétique (OMD) sévère associé à une baisse visuelle était de 34 % dans le bras aflibercept *versus* 57 % dans le bras contrôle (hazard ratio ajusté = 0,40 ; 97,5 % CI : 0,28-0,57 ; p < 0,001). Le gain moyen d'acuité visuelle entre l'inclusion et quatre ans était de -2,7 *versus* -2,5 lettres ETDRS respectivement dans les deux bras, sans différence significative. Parmi

ces yeux, la proportion qui évoluait vers une RDP ou vers un OMD était inférieure dans le groupe traité par IVT d'aflibercept par rapport au groupe contrôle. Aucun événement indésirable supplémentaire n'est décrit dans cette étude concernant l'aflibercept, qui présente une bonne sécurité d'utilisation selon les auteurs.

En conclusion, à quatre ans, le traitement préventif par aflibercept n'est pas associé à un bénéfice visuel par rapport au groupe contrôle. L'aflibercept ne semble donc pas être une bonne stratégie de prévention pour les patients atteints de RDNP sans œdème maculaire diabétique. Par ailleurs, ces résultats incitent à la méfiance, puisque malgré un traitement par aflibercept régulier, 34 % des patients développent une RDP ou un OMD sévère.

Faut-il traiter les œdèmes maculaires diabétiques avec acuité visuelle conservée ? (protocole V)

L'objectif de ce protocole [6] est d'évaluer le bénéfice d'un traitement précoce de l'œdème maculaire diabétique avec une acuité visuelle conservée, fixée à ≥ 20/25.

POINTS FORTS

- Le risque évolutif à quatre ans de la RD est significativement associé à la présence de lésions à prédominance périphérique détectées par l'angiographie à la fluorescéine UGC initiale.
- La photobiomodulation est un traitement secure, bien toléré, mais sans effet comparativement au placebo dans l'indication de l'OMD sévère sans baisse visuelle.
- Un traitement précoce par aflibercept d'un OMD avec acuité visuelle $\geq 20/25$ n'a pas d'impact sur l'acuité visuelle à deux ans comparativement à une photocoagulation laser, ou une surveillance seule. En présence d'une épaisseur rétinienne centrale (ERC) initiale $\geq 300 \mu\text{m}$, un stade initial de rétinopathie diabétique ETDRS ≥ 47 (modérément sévère ou +), ou d'un traitement de l'œil controlatéral, le risque d'initier un traitement par aflibercept au cours des deux années à venir est statistiquement supérieur.
- Le traitement préventif par aflibercept n'est pas associé à un bénéfice visuel par rapport au groupe contrôle pour la prévention de l'évolution des RDNP sans œdème maculaire diabétique.

Cette étude clinique randomisée incluait 702 patients répartis en trois groupes homogènes : injections d'aflibercept, photocoagulation laser, ou simple surveillance. Le critère principal de jugement était le taux de patients perdant cinq lettres ou plus de vision à deux ans. L'étude retrouvait un pourcentage similaire dans les trois groupes : traitement par aflibercept (16,6 %), traitement laser (17 %) et observation seule (19 %). La meilleure acuité visuelle corrigée était également identique dans les trois groupes à deux ans : 86 L, 85,3 L et 84,2 L respectivement.

Des éléments intéressants ressortent de l'analyse des sous-groupes, et notamment celle du groupe observation. Dans ce dernier, 2/3 des patients ne nécessiteront pas de traitement au cours des deux années de l'étude et 1/3 bénéficiera d'un traitement par IVT du fait d'une dégradation visuelle. Les facteurs de risque associés à cette probabilité d'être traité sont les suivants : une épaisseur rétinienne centrale (ERC) initiale $\geq 300 \mu\text{m}$, un

stade initial de rétinopathie diabétique ETDRS ≥ 47 (modérément sévère ou +), un traitement de l'œil controlatéral en cours ou planifié.

En conclusion, un traitement précoce des OMD à acuité visuelle conservée par aflibercept n'a pas d'impact sur l'acuité visuelle à deux ans comparativement à une photocoagulation laser, ou une simple surveillance. En présence d'une épaisseur rétinienne centrale (ERC) initiale $\geq 300 \mu\text{m}$, un stade initial de rétinopathie diabétique ETDRS ≥ 47 (modérément sévère ou +), ou d'un traitement de l'œil controlatéral, le risque d'initier un traitement au cours des deux années à venir est statistiquement supérieur.

BIBLIOGRAPHIE

1. MARCUS DM, SILVA PS, LIU D *et al.* DRCR Retina Network. Association of Predominantly Peripheral Lesions on Ultra-Widefield Imaging and the Risk of Diabetic Retinopathy Worsening Over Time. *JAMA Ophthalmol*, Published

online August 18, 2022. doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.3131

2. KIM JE, GLASSMAN AR, JOSIC K *et al.* for the DRCR Retina Network. A randomized trial of photobiomodulation therapy for center-involved diabetic macular edema with good visual acuity (Protocol AE). *Ophthalmol Retina*, 2022 Apr;6(4):298-307. doi: 10.1016/j.oret.2021.10.003. Epub 2021 Oct 8
3. TANG J, HERDA A, KERN T. Photobiomodulation in the treatment of patients with non-center-involving diabetic macular oedema. *BJO*, 2014. vol 98, issue 8:1013-1015.
4. BAKER CW, GLASSMAN AR, BEAULIEU WT *et al.* DRCR Retina Network. Effect of Initial Management With Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019;321:1880-1894
5. GLASSMAN A, BAKER C, BEAULIEU T *et al.* DRCR Retina Network. Assessment of the DRCR Retina Network Approach to Management With Initial Observation for Eyes With Center-Involved Diabetic Macular Edema and Good Visual Acuity: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, 2020;138:341-349.
6. MATURI RK, GLASSMAN AR, JOSIC K *et al.* DRCR Retina Network. Four-Year Visual Outcomes in the Protocol W Randomized Trial of Intravitreal Aflibercept for Prevention of Vision-Threatening Complications of Diabetic Retinopathy. *JAMA*, 2023;329:376-385. doi:10.1001/jama.2022.25029



A. GIOCANTI-AURÉGAN
Service d'ophtalmologie,
hôpital Avicenne,
Université Sorbonne Paris
Nord, BOBIGNY.

Liens d'intérêts : consultante pour AbbVie, Bayer, Novartis, Théa, Horus, Apellis.

Correction de l'aphaquie par implantation secondaire

RÉSUMÉ : Il n'existe pas une mais plusieurs possibilités d'implantation secondaire afin de corriger l'aphaquie, notamment en cas de chirurgie de cataracte compliquée. Chacune comporte ses propres avantages et inconvénients, ce qui orientera le chirurgien en fonction de la situation clinique et de ses habitudes. L'innovation chirurgicale constante vise à favoriser l'implantation postérieure et à minimiser les gestes invasifs avec notamment des incisions de taille réduite pour limiter l'astigmatisme induit, tout en apportant un maximum de confort visuel, de sécurité et de pérennité des résultats.

→ N. BATAILLE, V. SOLER, V. GUALINO
Service d'Ophtalmologie, CHU, TOULOUSE.

Comment calculer la puissance de son implant

Une implantation secondaire pose toujours le problème de la puissance de l'implant que l'on doit mettre si l'on ne récupère pas un implant déjà présent dans l'œil. Il faut d'abord garder à l'esprit qu'il y aura toujours une imprécision plus importante que lors de la mise en place d'un implant dans le sac standard. Il vaut mieux garder une marge et myopier un peu son calcul.

Il y a deux paramètres à prendre en compte : le biomatériau de l'implant et son positionnement antéro-postérieur. Plus l'implant est positionné de façon antérieure (vers la cornée), plus sa puissance sera faible, et inversement. Il est possible de partir du calcul biométrique de l'implant avec sa constante prévue pour une position dans le sac et on enlève une demi-dioptrie sur la première valeur négative s'il est positionné dans le sulcus ou fixé à la sclère juste derrière l'iris. Cela peut être le cas par exemple pour un implant AR40 (Johnson & Johnson) ou MA60 (Alcon). Par exemple, si la biométrie pré-opératoire donne une puissance de 22,5 D pour un résultat post-opératoire théorique de -0,17, il faudra mettre un 22 D dans le sulcus. Il est aussi possible

de changer la constante de l'implant en la modifiant dans le biomètre. On enlèvera 0,3 à 0,5 pour un implant dans le sulcus ou fixé à la sclère. Il faudra faire attention de ne pas confondre la constante A échographique et biométrique. Certains implants ont des constantes prévues pour une position précise. Un implant Artisan a une constante initiale de 115,7 lorsqu'il est clippé à la face antérieure de l'iris, sa première indication, et de 116,8 lorsqu'il est clippé à la face postérieure de l'iris. Certains auteurs préfèrent même prendre 117,5 pour garder de la marge et ne pas avoir une hypermétropie post-opératoire. Une fois que ces principes sont compris, il est possible d'adapter son choix en fonction de sa technique chirurgicale (si l'on met un implant secondaire plus ou moins loin de l'iris en postérieur par exemple) et de la marge de sécurité à prendre sur le résultat réfractif que l'on souhaite (emmétropie ou petite myopie résiduelle).

Il reste un plan capsulaire

En cas de RCP simple avec un bon plan capsulaire, l'implantation dans le sulcus est la technique de choix. Une vitrectomie, au moins antérieure, est conseillée afin d'avoir un plan capsulaire propre

La chirurgie de cataracte est la chirurgie la plus pratiquée en France avec près de 800 000 procédures par an [1] et un taux de complications parmi les plus faibles. Toutefois, dans les cas de rupture capsulaire postérieure (RCP) ou d'instabilité zonulaire, une implantation primaire dans le sac cristallinien peut s'avérer impossible lors de l'intervention. Une luxation secondaire de l'implant est aussi possible, d'autant plus que la zonule est ou a été fragilisée (chirurgie vitréo-rétinienne, myopie, traumatisme, chirurgie de cataracte ancienne). Plusieurs types d'implantations secondaires existent afin de corriger l'aphaquie, répartis selon leur site d'implantation (en chambre antérieure ou postérieure) et leurs techniques d'implantation.

Le but de cet article est de comparer les différentes techniques à disposition pour corriger l'aphaquie.

sans issue de vitré. Il est préférable d'utiliser des implants 3 pièces, plus stables, de type AR40 (Johnson & Johnson) ou MA60 (Alcon). La constante de l'implant dans le sulcus doit être légèrement diminuée (cf. chapitre précédent) de 0,3 à 0,5 car l'implant se trouvera légèrement plus antérieur que s'il était dans le sac. En cas de désinsertion zonulaire, il est préférable de ne pas mettre un implant dans le sulcus car il risquerait de se luxer ou de se décentrer par le passage d'une haptique par la désinsertion. L'anneau de sac est indiqué pour une désinsertion de moins de 180° mais il faudra implanter dans le sac. Il est techniquement possible de mettre un implant monobloc dans le sulcus mais il y a davantage de probabilité qu'il se décentre.

Il n'existe plus de plan capsulaire

1. Il y a un implant dans l'œil

Si l'implant est luxé dans le segment postérieur, il est possible de le récupérer et de le suturer à la sclère ou à l'iris ou de fixer les haptiques à la sclère s'il s'agit d'un implant 3 pièces. Cette technique présente l'avantage de ne pas explanter pour réimplanter et de ne pas avoir besoin de calcul d'implant. Si l'implant est suturé à l'iris, les sutures sont réalisées avec du Monofil (polypropylène) 10/0 aiguille droite ou courbe, ou du Gore-Tex. Cette technique présente une courbe d'apprentissage non négligeable et la procédure reste assez longue. Les principales complications sont des hypertonies post-opératoires résolutives sans ou après traitement de courte durée, un syndrome de dispersion pigmentaire, des uvéites, un œdème maculaire cystoïde ou encore des dislocations ou détachements de l'implant. Les cas de décompensation endothéliale semblent faibles avec des pertes endothéliales aux alentours de 10 % à deux ans [2].

Il est aussi possible de suturer quasiment tous les types d'implants à la

sclère. L'avantage des implants avec quatre points d'appui est d'augmenter la stabilité et le centrage de l'implant en diminuant notamment le tilt du dispositif. La procédure reste cependant plus longue qu'avec deux points d'appui. Les sutures se font avec du Monofil 10/0 ou du Gore-Tex.

Du fait de la proximité du corps ciliaire lors de l'intervention, il existe un risque d'hémorragie intravitréenne et d'hypotonie au cours de la chirurgie, mais d'évolution souvent favorable. L'exposition des sutures sclérales, le lâchage de ces sutures, une hypertonie ou un décollement de rétine sont des complications potentielles. Le taux de lâchage des sutures varie entre 6,1 % et 27,9 % selon les auteurs, après un délai moyen après l'implantation initiale entre quatre et cinq ans et de façon plus marquée chez les patients jeunes. Le pourcentage de pertes endothéliales est estimé à 15,3 % à deux ans [3]. Le risque d'inflammation intraoculaire par la présence du fil de suture ou de rupture de celui-ci a poussé à développer des implants à fixation sclérale sans suture.

La technique initiale décrite par Yamane en 2014 [4] a ensuite été suivie par de nombreuses modifications. Elle consiste à extérioriser les deux haptiques à travers deux orifices de sclérotomie (espacés de 180° chacun) à l'aide d'une aiguille 25 ou 27 G. Les haptiques sont ensuite enfouies dans un tunnel à 50 % de l'épaisseur sclérale. Certains auteurs ne désinsèrent pas la conjonctive et font fondre l'extrémité des haptiques avec un stylo à cautériser dès leur sortie à travers l'orifice de sclérotomie. Cela permet de les raccourcir et de créer un épaississement terminal sur l'haptique assurant la stabilité de l'implant.

La complication la plus fréquente dans la littérature est l'hémorragie intravitréenne par lésion du tissu uvéal. Les pertes endothéliales sont estimées entre 1,6 et 5,6 % [5]. Les autres complications de ce type de chirurgie sont la rupture

traumatique de l'haptique, l'hémorragie ou l'incarcération de l'iris, une hypertonie transitoire, un œdème maculaire cystoïde voire un décentrement de l'implant. Une dispersion pigmentaire peut se produire dans 3,7 % des cas [1].

2. Il n'y a pas d'implant dans l'œil

>>> Les implants de chambre antérieure à appui angulaire

Il existe deux types d'implants de chambre antérieure (ICA) afin de corriger l'aphaïque : les implants à appui angulaire et les implants clippés à la face antérieure de l'iris. Les anciens modèles d'ICA à support angulaire développés dans les années 1970 ont été retirés du marché en raison d'un nombre élevé de complications : kératopathie bulleuse, glaucome, synéchies iriennes et déformations pupillaires, blocage pupillaire, hyphéma, uvéite, ou encore œdème maculaire cystoïde, en particulier avec les implants à anses fermées et rigides (modèles Stableflex, Leiske, Heesburg...) [6].

Parmi les implants à fixation angulaire actuellement utilisés, les plus couramment implantés sont des implants à anses ouvertes en S (type Kelman Multiflex Alcon, implants S122 UV et L122 UV, Bausch & Lomb). Les implants Kelman sont constitués de polyméthylméthacrylate (PMMA) et ont un diamètre optique de 5,5 mm pour un diamètre total variant de 12 à 14,5 mm. Il s'agit d'implants monofocaux corrigeant des puissances dioptriques de +5,00 à +30,00 D. En ce qui concerne les implants S et L 122 UV également constitués de PMMA, leur diamètre optique est de 6 mm avec une longueur de 12,5 mm (modèles S) ou de 13,75 mm (modèles L). Leur puissance dioptrique varie de +5,00 à +30,00 D avec un incrément de 0,5 D. La constante A des ICA à appui angulaire est de 115,8. La taille de l'incision cornéenne est de 6 mm. Les pertes endothéliales sont entre 6 et 8 % par an [7], avec un taux d'explantation de 16 % à 32 mois après

POINTS FORTS

- Le site d'implantation secondaire sera choisi en fonction de l'état des structures oculaires résiduelles : plan capsulaire, état irien, scléromalacie.
- La puissance de l'implant intra-oculaire choisi dépendra du biomatériau et du positionnement antéro-postérieur de l'implant.
- Il est préférable d'implanter en chambre postérieure afin de se rapprocher de la position physiologique du cristallin.
- Un implant luxé dans le segment postérieur pourra être implanté de nouveau, suturé à l'iris ou fixé à la sclère (avec ou sans sutures).
- De nouveaux implants dédiés à l'implantation secondaire à fixation sclérale sans suture ont été récemment introduits sur le marché (implant Carlevalle), augmentant ainsi la stabilité du dispositif.

l'implantation pour pertes endothéliales majeures et un taux de kératopathies bulleuses de 14 % à 32 mois [8].

>>> Les implants de chambre antérieure clippés à l'iris

Les ICA clippés à l'iris (type Artisan ou Verisyse), sont constitués de PMMA et ne peuvent être implantés que si le support irien est suffisant. Une iridectomie périphérique est recommandée afin d'éviter un blocage pupillaire surtout si les ICA sont posés en chambre antérieure (CA), mais il est possible de s'en passer en chambre postérieure en positionnant la concavité de l'implant vers le haut. Le diamètre optique est de 5 mm pour un diamètre total de 8,5. Ils corrigent des amétropies de +2,00 à +14,00 D et de +25,00 à +30,00 D avec un incrément de +1,0 D, et de +14,5 à +24,5 D avec un incrément de +0,5 D.

Ils requièrent une incision cornéenne de 5,5 mm mais peuvent également être implantés par une incision sclérale tunnélisée ce qui permet de réduire l'astigmatisme induit. L'équivalent sphérique résiduel pour les ICA clippés à la face antérieure de l'iris est de $-0,34 \pm 0,84$ D avec un astigmatisme

induit de $1,02 \pm 1,51$ D, et un taux de pertes endothéliales entre 13,5 et 26 % à un an. Le taux de décompensation endothéliale est estimé à 1,3 % à un an [3]. La constante A avec la formule SRK-T pour les implants clippés à la face antérieure de l'iris est de 115,7. Pour les incisions sclérales, l'astigmatisme induit post-opératoire est de $0,73 \pm 0,62$ D [9]. Les pertes endothéliales varient de 4,4 % à un an à 15,3 % à deux ans [9]. Les autres complications liées à ce type d'implant sont une rupture du sphincter de l'iris lors de l'implantation, l'ovalisation de la pupille, la survenue d'un œdème maculaire cystoïde, d'hypertonie ou encore d'une dispersion pigmentaire. Une haptique peut également se désenclaver de l'iris (risque de 2 à 9 % selon les études) nécessitant une nouvelle intervention chirurgicale [3, 9].

>>> Les implants de chambre postérieure clippés à l'iris

Les implants type Artisan ou Verisyse peuvent se clipper à la face postérieure de l'iris. La constante A est de 116,8 [9]. L'équivalent sphérique résiduel moyen est de $0,10 \pm 1,17$ D avec un astigmatisme induit entre $1,08$ à $2,49 \pm 1,36$ D selon les études [9, 10]. Certains auteurs

ont comparé les résultats réfractifs et les complications des deux méthodes d'implantation. Il ne semble pas y avoir de différence significative en termes de bénéfice visuel entre implantation pré et rétro-irienne. De même, le taux de perte endothéliale et de décompensation cornéenne semble similaire. Il convient de surveiller le risque d'œdème maculaire cystoïde avec l'Artisan pré-pupillaire car le taux d'incidence semble supérieur, même s'il n'apparaît pas significatif [11]. Cependant, en raison d'un risque de décompensation cornéenne et d'hypertonie oculaire, l'implantation d'une lentille intraoculaire en chambre postérieure nous semble préférable dans la mesure du possible. De plus, la position de l'implant en chambre postérieure étant plus proche de la position physiologique du cristallin, cela semble diminuer les risques de blocage pupillaire et de syndrome uvéite-glaucome-hyphéma.

>>> Les implants de chambre postérieure fixés à la sclère

● Technique de Yamane

Comme vu plus haut, de nombreux chirurgiens utilisent cette technique pour une implantation secondaire sur un œil aphaque. Un des dispositifs les plus implantés est l'implant pliable 3 pièces AR40 Tecnis ZA9003 (Johnson & Johnson), en acrylique hydrophobe et anse en PMMA. Il requiert une incision cornéenne de 2,8 mm. Il a un diamètre optique de 6 mm et une longueur de 13 mm. La constante A de ce type d'implant est 119,1. Il est possible de la diminuer de 0,2 à 0,3 mm si l'implant est positionné à 2 ou 3 mm du limbe (assez antérieur). Il corrige des amétropies de +10,00 à +30,00 D avec un incrément de 0,5 D. L'équivalent sphérique résiduel est de $0,08 \pm 0,64$ D avec un astigmatisme induit de $0,17 \pm 0,09$ D [12]. Certaines complications apparaissent fréquentes avec les implants à fixation sclérale comme la rotation ou le tilt de l'implant ou l'incarcération irienne. De plus, ces implants ne sont, le plus

souvent, pas conçus de prime abord pour être insérés dans la sclère.

● **Implant Carlevale**

Depuis 2020 un nouveau dispositif a été introduit sur le marché : l'implant Carlevale (Soleko IOL Division et MD Tech) à fixation sclérale sans sutures. Les deux fabricants n'ont pas employé les mêmes matériaux.

Soleko utilise un matériau hydrophile offrant à l'implant une plus grande souplesse, la possibilité de passer ses ancrs plus fines dans des aiguilles 25 ou 27 G et une explantation plus facile si nécessaire. Les inconvénients sont un matériau plus fragile, avec la possibilité

de casser une ancre dans le passage à travers la sclère et un risque d'opacification secondaire de l'implant. Plusieurs cas ont été rapportés, notamment un cas lors d'une chirurgie combinée avec greffe endothéliale et utilisation d'une bulle d'air en contact avec l'implant [13]. Son diamètre optique est de 6,5 mm pour un diamètre total de 13,2 mm. Il corrige les amétropies entre -5,00 et +35,00 D avec un incrément de 0,5D. Sa constante A biométrique optique (formule SRK/T) est de 118,7.

MD Tech (**fig. 1**) utilise un matériau hydrophile avec un surfaçage hydrophobe qui lui confère un risque moindre d'opacification secondaire. Le matériau est moins fragile mais nécessite



Fig. 1 : Implant Carlevale MD Tech.

Type d'implant	Site d'implantation	Constante A	Taille incision cornéenne	Astigmatisme induit	Perte endothéliale	Principales complications
ICA clippé à l'iris	CA	115,7	5,5 mm	1,02 D ± 1,51 D	13,5 à 26 % à 1 an	Atrophie de l'iris OMC Dispersion pigmentaire
ICP clippé à l'iris	CP	116,8	5,5 mm	1,08 à 2,49 D ± 1,36 D	15,3 % à 2 ans	Atrophie de l'iris OMC Dispersion pigmentaire Désenclavement d'une haptique
ICP suturé à l'iris	CP	Celle de l'implant choisi -1,5 D	3,5 mm	0,1 D ± 1,0 D	10 % à 1 an	HTO OMC Dispersion pigmentaire
ICP suturé à la sclère	CP	Celle de l'implant choisi -0,3 D	2,4 à 2,8 mm	0,60 D ± 0,50 D	15,3 % à 2 ans	HIV Hypo/hypertonie Exposition des sutures OMC
ICP fixé à la sclère sans sutures	CP	Celle de l'implant choisi -0,3 D	2,8 mm	0,17 D ± 0,09 D	1,6 à 5,6 % à 1 an	HIV Hypo/hypertonie Incarcération irienne OMC
Carlevale	CP	118,5 et 118,7	2,2 mm	0,54 et 0,72 D ± 0,52 D	3,5 % à 1 an	Rupture de l'extrémité des haptiques HTO HIV OMC

ICA : implant de chambre antérieure. ICP : implant de chambre postérieure. CA : chambre antérieure. CP : chambre postérieure. HTO : hypertension oculaire. OMC : œdème maculaire cystoïde. HIV : hémorragie intravitréenne.

Tableau I : Principales caractéristiques physiques et réfractives des implants secondaires.

des passages dans la sclère plus larges (25 ou 23 G). Il est disponible uniquement avec un filtre “Natural Yellow” pour la lumière bleue. Son diamètre optique est de 6,5 mm pour un diamètre total de 13,4 mm. Il corrige les amétropies entre +10 et +30,00 D avec un incrément de 0,5 D. Sa constante A (Ulib system formule SRK/T) est de 118,5. Ce type d’implant requiert une incision cornéenne d’au moins 2,2 mm et deux trappes sclérales de 4 mm sur 4, situées à 180° l’une de l’autre. Ses deux haptiques ont une extrémité en T lui permettant de rester ancré dans la sclère. L’équivalent sphérique résiduel est proche de $0,46 \text{ D} \pm 0,36 \text{ D}$ avec un astigmatisme induit entre 0,54 et $0,72 \text{ D} \pm 0,52 \text{ D}$ [14]. Le taux de pertes endothéliales est estimé à 3,5 % à un an [15]. Ses principales complications sont la rupture peropératoire de l’extrémité en T d’une des deux haptiques entraînant souvent le changement de l’implant (2,5 % des cas), l’hémorragie intravitréenne (entre 4 et 7 %, d’évolution favorable), les traumatismes de l’iris par les orifices de sclérotomie (2,5 %), la subluxation de l’implant (5,3 %), l’œdème maculaire cystoïde (10 %) et l’hypertonie oculaire (16,5 %, résolutive sous traitement).

Certains auteurs ont comparé la stabilité des implants Artisan et Carlevale et ont montré un bénéfice en faveur de ce dernier [14]. De nombreuses variantes quant à sa fixation sont décrites (sans désinsertion conjonctivale, avec volets scléraux, directement dans la sclère...). Il existe également des modèles toriques permettant de corriger l’astigmatisme.

Le **tableau 1** récapitule les principales caractéristiques et paramètres réfractifs des implants précédemment cités.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHARLES A, STACCINI P, MARTEL A *et al.* Cataract Surgery in One-Eyed Patients: A Cohort Study of 100 Patients. *J Ophthalmol*, 2021;20:2021:5581512.
2. CONDON GP, MASKET S, KRANEMANN C *et al.* Small-incision iris fixation of foldable intraocular lenses in the absence of capsule support. *Ophthalmology*, 2007;114:1311-1318.
3. SHAHID SM, FLORES-SÁNCHEZ BC, CHAN EW *et al.* Scleral-fixated intraocular lens implants-evolution of surgical techniques and future developments. *Eye (Lond)*, 2021;35:2930-2961.
4. YAMANE S, INOUE M, ARAKAWA A *et al.* Sutureless 27-gauge needle-guided intrascleral intraocular lens implantation with lamellar scleral dissection. *Ophthalmology*, 2014;121:61-66.
5. KUMAR DA, AGARWAL A, PRAKASH G *et al.* Glued posterior chamber IOL in eyes with deficient capsular support: a retrospective analysis of 1-year post-operative outcomes. *Eye*, 2010;24:1143-1148.
6. APPLE DJ, HANSEN SO, RICHARDS SC *et al.* Anterior chamber lenses Part I: complications and pathology and a review of design; Part II a laboratory study. *J Cataract Refract Surg*, 1987;13:157-189.
7. BELLAMY JP, QUEGUINER F, SALAMÉ N *et al.* Implantation secondaire. Techniques et complications [Secondary intraocular lens implantation: methods and complications]. *J Fr Ophtalmol*, 2000;23:73-80.
8. GIRARD A, ELLIES P, BEJJANI RA. Why are aphakic anterior chamber intraocular lenses still implanted ? Five-year incidence and implantation circumstances at the Hôtel-Dieu in Paris. *J Fr Ophtalmol*, 2003;26,4:344-349.
9. DROLSUM L, KRISTIANSUND O. Implantation of retropupillary iris-claw lenses: A review on surgical management and outcomes. *Acta Ophthalmol*, 2021;99:826-836.
10. BODIN S, BOURDON H, BENNEDJAI A *et al.* Efficacy and safety of intraocular folding sutureless scleral fixating lens versus iris-claw intraocular lens implantation. *J Fr Ophtalmol*, 2022;45:392-397.
11. LIANG IC, CHANG YH, HERNÁNDEZ MARTÍNEZ A *et al.* Iris-Claw Intraocular Lens: Anterior Chamber or Retropupillary Implantation? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*, 2021;30:57:785.
12. BENAYOUN Y, PETITPAS S, TURKI K *et al.* Implants à fixation sclérale sans suture: série de neuf cas et revue de la littérature [Sutureless scleral intraocular lens fixation: report of nine cases and literature review]. *J Fr Ophtalmol*, 2013;36:658-668.
13. COCO G, FERRARA M, BORGIA A *et al.* Carlevale intraocular lens opacification after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Eur J Ophthalmol*, 2022;26:11206721221128669.
14. SEKNAZI D, COLANTUONO D, TAHIRI R *et al.* Secondary Sutureless Posterior Chamber Lens Implantation with Two Specifically Designed IOLs: Iris Claw Lens versus Sutureless Trans-Scleral Plugs Fixated Lens. *J Clin Med*, 2021;10:2216.
15. SIDIROPOULOS G, SISKOU E, KORONIS S *et al.* Novel Sutureless Scleral Fixated IOL for Inadequate or Absent Capsular Support. *J Ophthalmol*, 2022;2022:2161003.



→ **N. BATAILLE,**
V. SOLER, V. GUALINO
Service d’Ophtalmologie, CHU,
TOULOUSE.

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

Imagerie moderne du vitré par OCT

RÉSUMÉ : Les progrès de l'OCT avec l'augmentation des fenêtres d'acquisition et de traitement de l'image, notamment avec la technologie du *Swept source*, nous ont permis de mieux individualiser les structures intravitréennes permettant d'améliorer nos connaissances sur le vitré. Ses structures anatomiques telles que la bourse pré-maculaire, l'aire de Martegiani, les cysternes, les fibres pré-vasculaires sont bien mises en évidence en OCT. Le décollement postérieur du vitré semble commencer à s'opérer dès la 3^e décennie avec des modifications schisques de la hyaloïde postérieure en région extra-maculaire, qui se poursuivent jusqu'à la 6^e décennie. Les modifications intravitréennes lors de la liquéfaction du cortex vitréen et ses rapports avec la bourse pré-maculaire sont désormais bien identifiées. Les premiers signes de décollement postérieur du vitré s'observent au niveau des arcades supérieures pour ensuite intéresser la région maculaire. Nos observations en 2D restent des extrapolations, aussi une analyse en 3D restera nécessaire pour continuer à approfondir nos connaissances sur le vitré.

→ A. EL MAFTOUHI

Centre Ophtalmologique de Rive, GENÈVE.
CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.

Les évolutions de l'imagerie OCT *Spectral domain* et *Swept source* nous ont permis de mieux illustrer l'anatomie du vitré et de préciser les rapports vitréo-rétiens au cours du décollement postérieur du vitré grâce à des fenêtres d'acquisition plus larges et plus profondes. Cependant, la visualisation du vitré en OCT reste encore difficile en raison de sa transparence et de sa faible réflectivité mais également en regard des considérations techniques requises pour en magnifier la visualisation.

Le vitré est une structure mystérieuse et les progrès en imagerie nous apportent progressivement une meilleure compréhension structurelle et physiologique, notamment lors de ses décollements postérieurs (DPV) [1].

Technique : magnifier la visualisation du vitré en OCT

1. En *Spectral domain*

La particularité du signal en OCT *Spectral domain* est que le rapport signal sur bruit (*signal-to-noise ratio*, SNR) décroît en fonction de la profondeur afin d'optimiser le signal sur la

focale de l'interface vitréo-rétinienne. À l'inverse, lorsque l'on est sur une focale choroïdienne, le signal augmente avec la profondeur pour avoir un SNR maximal sur la choroïde. Cela n'est finalement que l'expression de l'algorithme de la transformée de Fourier qui permet la transformation d'une frange spectrale en signal A-scan (*fig. 1*).

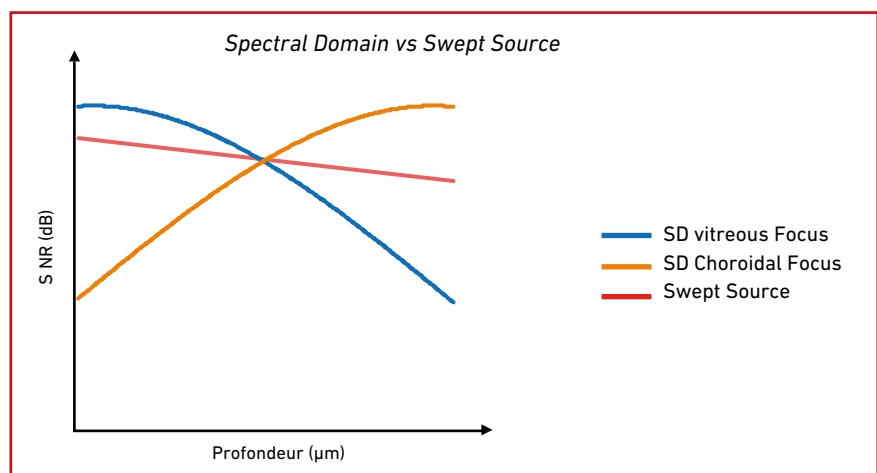


Fig. 1 : Distribution du ratio signal sur bruit (SNR) fonction de la profondeur entre les deux principales technologies OCT.

Ainsi, en pratique, pour optimiser le signal et améliorer la visualisation du contenu vitréen, on défocalise durant l'acquisition, de +1,5 à +2,00 D par rapport à la focale initiale, ce qui permet de rehausser le signal (**fig. 2**).

Des auteurs ont tenté de donner des appellations diverses au travers d'acronymes pour ces changements de focales, tels que EVI (*Enhanced Vitreous Imaging*), CDI (*Combined Depth Imaging*) ou encore EDI (*Enhanced Depth Imaging*) pour standardiser la technique d'acquisition des images en OCT [2].

L'évolution de la largeur des B-scans et de la profondeur d'acquisition grâce à la technologie *Full Range* a considérablement augmenté la fenêtre d'acquisition permettant un B-scan de 16 mm avec une profondeur de 6,25 mm (**fig. 3**). La technologie du *Full Range* est la résultante de l'exploitation d'une partie de l'image miroir OCT, propriété de la transformée de Fourier, pour améliorer la profondeur d'acquisition.

2. En *Swept source*

La particularité de la technologie *Swept source* est que son signal ou SNR subit moins de déperdition en fonction de la profondeur par opposition à la technologie *Spectral domain*. Il en résulte une image avec un rapport signal sur bruit plus uniforme du vitré à la choroïde.

Toutes les considérations d'optimisation du signal évoquées pour le *Spectral domain* sont également valables en *Swept source* pour améliorer le signal sur le vitré, tel que la modification de focus de +1,50 à +2,00 D par rapport à la focale rétinio-choroïdienne initiale.

La technologie du *Full Range* s'applique également aux dernières générations d'OCT *Swept source* offrant une acquisition pouvant aller jusqu'à 23 mm de longueur sur 5,3 mm de profondeur [3]. Plus récemment, de nouveaux OCT tels que Dream OCT de la compagnie

Intalight offrent une fenêtre d'acquisition de 26 mm sur 12 mm de profondeur.

La visualisation du vitré en *Swept source* est plus précise sur toute la profondeur de la fenêtre d'acquisition car la qualité

du signal (SNR) subit moins de déperdition (**fig. 4**).

La saturation de la luminosité de l'image permet d'accentuer la visualisation des structures vitréennes.

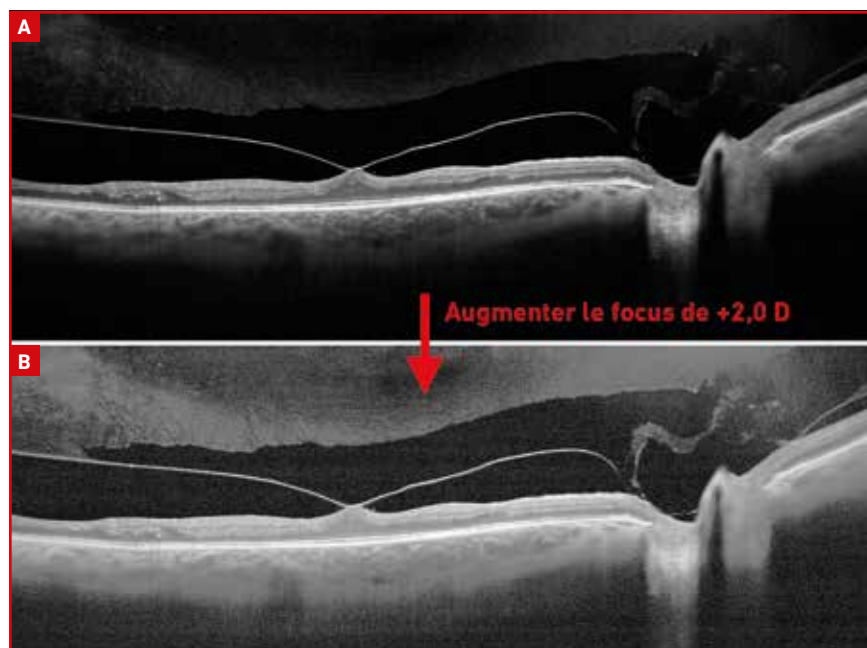


Fig. 2A : Visualisation d'une traction vitréo-fovéolaire en B-scan avec une focale sur l'interface vitréenne selon la transformée de Fourier. **B :** La défocalisation du signal de +2,00 Dioptrie permet d'augmenter la réflectivité du vitré de manière significative, autorisant la visualisation du contenu vitréen en regard de l'aire maculaire.

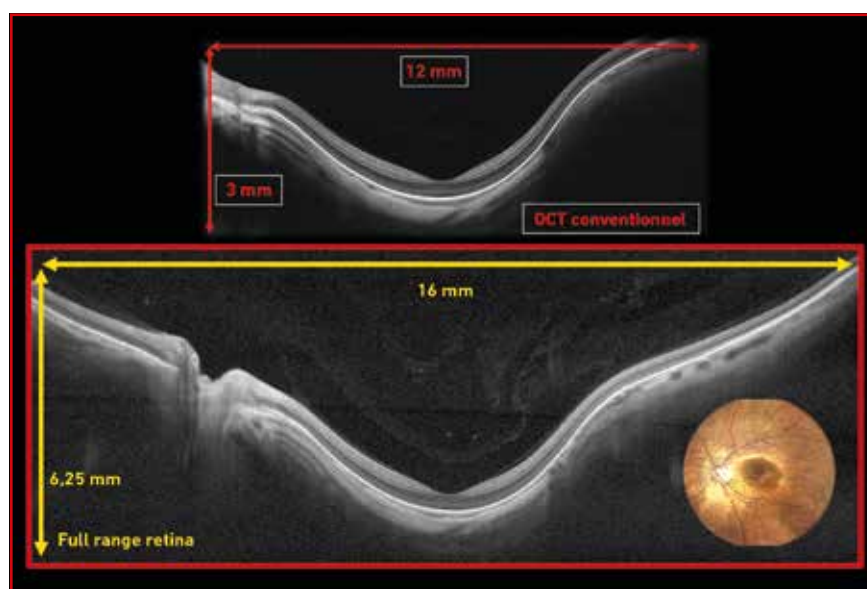


Fig. 3 : Augmentation de la fenêtre d'acquisition de 16 mm sur 6,25 grâce à la technologie OCT du *Full Range*, par opposition à la technologie conventionnelle offrant une fenêtre d'acquisition de 12 × 3 mm (B-scan de 16 mm, Solix, Optovue).

POINTS FORTS

- L'augmentation des fenêtres d'acquisition nous permet une meilleure visualisation du contenu intravitréen.
- La bourse pré-maculaire entre en contact avec l'aire de Martegiani avec l'âge.
- Lors de la synérèse, le cortex vitréen entre en connexion avec la bourse pré-maculaire.
- Le décollement postérieur du vitré commence entre la 3^e et 4^e décade pour continuer à s'opérer jusqu'à la 6^e décade.
- Les B-scans Widefield nous ont montré que le décollement postérieur du vitré commence au niveau des arcades supérieures pour ensuite intéresser la région maculaire.

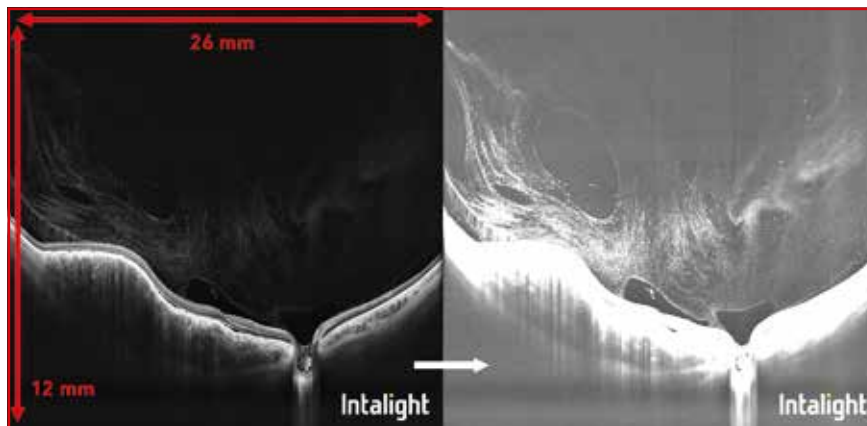


Fig. 4 : La technologie OCT *Swept source* offre une moindre déperdition du SNR en fonction de la profondeur, permettant une bonne visualisation du vitré et de la choroïde. Dernière évolution de l'OCT avec une très large fenêtre d'acquisition de 26 mm et une grande profondeur de 12 mm avec l'OCT *Swept source* Dream OCT (Intalight) permettant de visualiser avec grande précision le contenu intravitréen avec ces cysternes. L'augmentation du bruit et de la luminosité majorent les détails du vitré.

3. Nouveautés dans l'amélioration de la visualisation du vitré

Le Dr. Rick Spaide a développé récemment un nouveau traitement du signal appelé "Boosted OCT" [4] dans lequel il propose de réaliser un moyennage du signal A-scan à quatre reprises avant que celui-ci soit analysé par la transformée de Fourier afin d'augmenter le ratio du signal sur bruit. En parallèle, la vitesse d'acquisition a été diminuée à 21 000 A-scan/s permettant une meilleure sommation des images du vitré

en s'affranchissant de la dynamique vitréenne qui pourrait sinon en perturber la qualité.

Une analyse en 3D permet de souligner les modifications progressives et la liquéfaction du cortex vitréen en regard de la bourse pré-maculaire avec une réflectivité du contenu vitréen très rehaussée.

4. Limites et artefacts

Une des limites de l'OCT est un accès restreint à la portion antérieure du vitré

ou de sa base, contrairement à l'examen échographique qui présente cependant une résolution axiale insuffisante pour une analyse structurale précise.

Par ailleurs, le gel vitréen étant transparent, sa réflectivité est faible et nécessite un traitement de l'image et du signal pour l'améliorer.

La sommation des différents B-scans peut constituer également une limite dans la visualisation des structures fines du vitré. En effet, elle est en faveur d'une accentuation des interfaces à l'instar du résultat obtenu sur les couches rétinienues. Mais le contenu intravitréen est régi par une certaine dynamique et cela peut conduire à des images artéfactuelles si la vitesse d'acquisition de l'OCT n'est pas suffisamment importante. On comprend alors l'intérêt d'une vitesse d'acquisition très rapide ou lente pour limiter les décalages potentiellement générateurs d'artéfacts.

■ Anatomie du vitré en OCT

1. Anatomie normale

Le vitré est transparent et présente une structure lamellaire bien visualisée en OCT (**fig. 5**) dont les fibrilles sont parallèles à la région maculaire.

L'aspect laminaire du gel vitréen avec ses travées hyper-réfléctives n'est pas une spécificité morphologique systématique indépendamment des considérations qui peuvent être faites sur la résolution axiale des différents OCT. Cela témoigne des variabilités morphologiques inter-individuelles du vitré [5].

En OCT, la bourse pré-maculaire est visualisée de manière évidente comme une zone hypo-réfléctive en regard de la région maculaire. Sur la même incidence de coupe passant par la papille, on met en évidence l'aire de Martegiani prenant l'aspect d'une zone hyporéfléctive en regard de la région papillaire (**fig. 6A**).

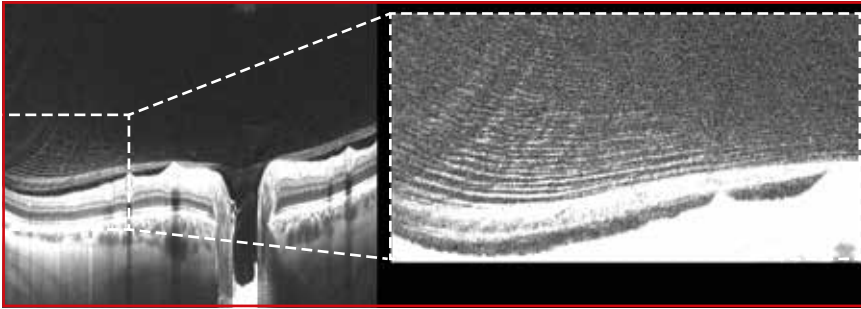


Fig. 5 : Structure lamellaire du vitré d'un patient de 56 ans avec nombreuses travées hyper-réfléctives parallèles à la rétine et aspect de vitréo-schisis en regard de la limitante interne (XR Avanti, Optovue).

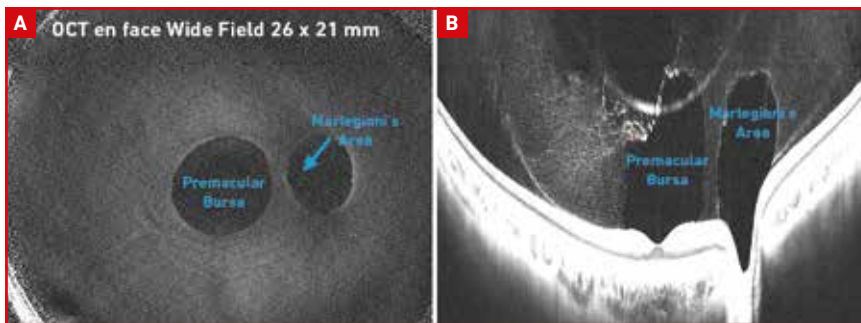


Fig. 6A : Image en B-scan de 26 mm (Dream OCT, Intalight) d'une jeune femme de 23 ans avec mise en évidence de la bourse pré-maculaire et l'aire de Martegiani prenant un aspect de deux structures hypo-réfléctives. **B :** Imagerie de la même patiente selon un mode "en face" 26 x 21 mm (Dream OCT, Intalight) où l'on retrouve ces deux poches hypo-réfléctives, la bourse pré-maculaire et l'aire de Martegiani.

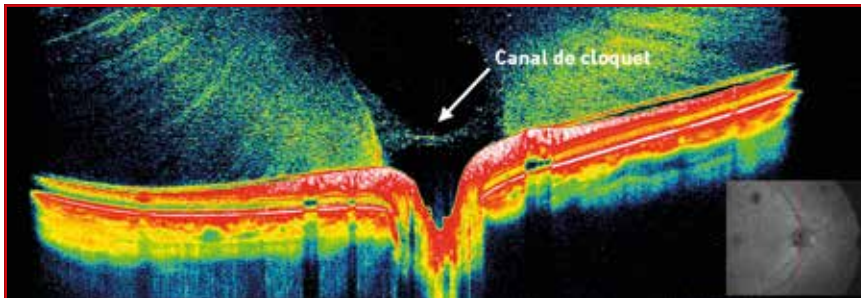


Fig. 7 : Incidence de coupe verticale en B-scan en fausses couleurs objectivant le canal de Cloquet prenant un aspect hypo-réfléctif en regard de la papille. Noter les fissures pré-vasculaires qui suivent le trajet du canal (B-scan de 12 mm, Solix, Optovue).

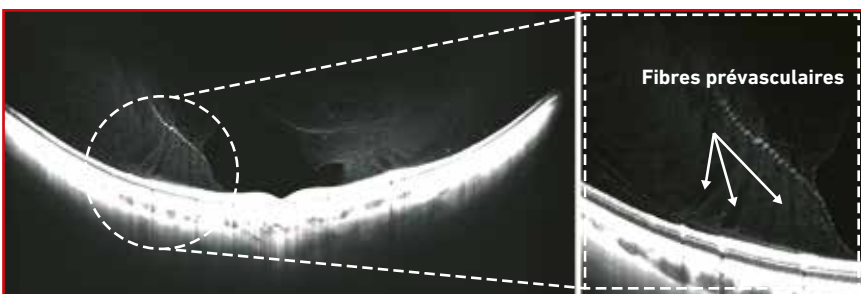


Fig. 8 : Fibres pré-vasculaires hypo-réfléctives en regard des vaisseaux rétinien et perpendiculaires à la région maculaire situés de part et d'autre de la bourse pré-maculaire (B-scan de 26 mm, profondeur de 12 mm, Dream OCT, Intalight).

L'OCT "en face" nous permet également de bien mettre en évidence ces deux poches hypo-réfléctives en regard de la région maculaire et papillaire (**fig. 6B**).

Le canal de Cloquet est également visualisé sur une incidence de coupe verticale centrée sur la papille. (**fig. 7**).

En regard des vaisseaux rétinien, on met en évidence les fissures pré-vasculaires qui présentent un aspect plus hyporéfléctif que le reste du contenu vitréen avec des trajets verticalisés semblant suivre les courbures de la bourse pré-maculaire (**fig. 8**).

En général, la bourse pré-maculaire et l'aire de Martegiani sont deux espaces bien distincts, mais avec l'âge, ils entrent en contact pour former un espace commun [6]. L'OCT nous permet également la visualisation des vacuoles intravitréennes dont l'aspect s'accroît en fonction de la liquéfaction du vitré avec une coalescence de ces différentes structures intravitréennes (**fig. 9A**).

Ces vacuolisations ou "cisterns" présentent un aspect hypo-réfléctif entouré de fines ponctuations hyper-réfléctives qui semblent augmenter avec l'âge (**fig. 4**).

En regard de la bourse pré-maculaire, on observe une vacuolisation grossissant en fonction de la liquéfaction du cortex qui s'affaisse (synérèse) pour ensuite entrer en contact avec la bourse pré-maculaire (**fig. 9B**). Parfois ces vacuolisations coalescentes semblent complètement écraser la bourse pré-maculaire avec effet sandwich jusqu'à la limitante interne, à défaut de s'interconnecter avec la bourse pré-maculaire (**fig. 9C**).

En outre, il semble exister plusieurs évolutions des modifications intravitréennes en lien avec la bourse pré-maculaire.

2. Le décollement postérieur du vitré en OCT

Le décollement postérieur du vitré est défini comme la séparation du cortex

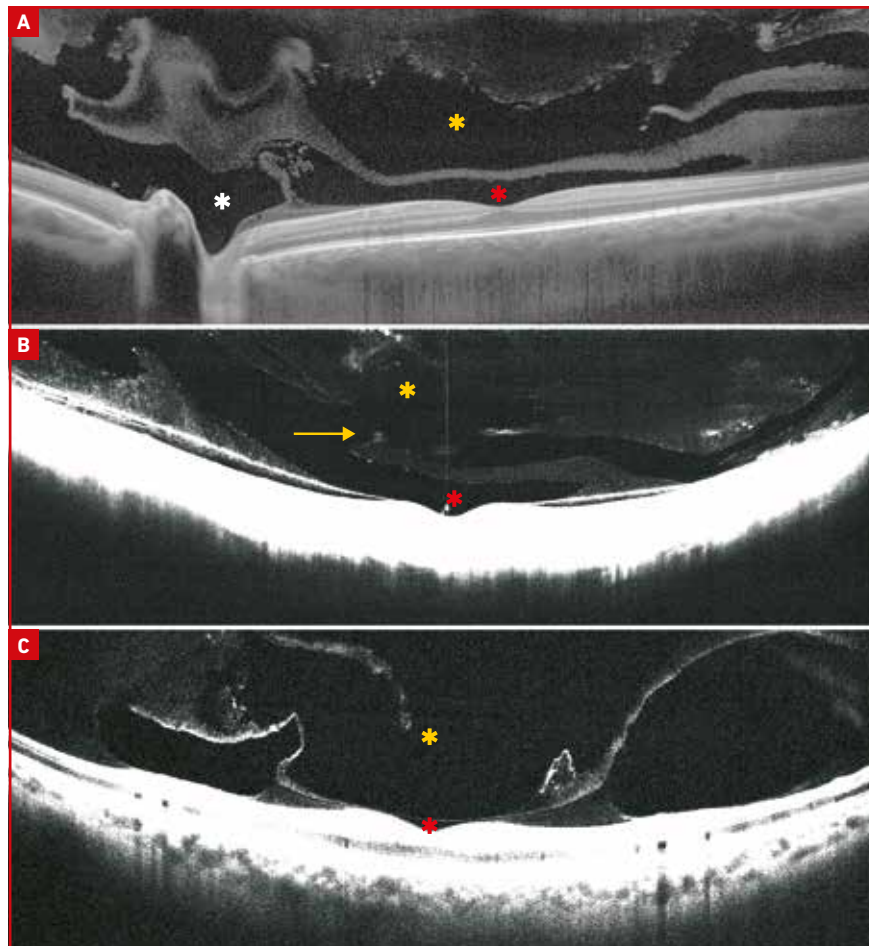


Fig. 9A : Liquéfaction du cortex vitréen postérieur avec coalescence et connexion de lacunes (Cistern) en regard de la bourse pré-maculaire (B-scan de 16 mm, Solix, Optovue). **B :** Connexion des cavitations (étoile jaune) et de la bourse pré-maculaire (étoile rouge) suite à la liquéfaction du vitré (B-scan de 23 mm, Canon, Xephilio S1). **C :** Effet sandwich entre le vitré liquéfié écrasant complètement la bourse pré-maculaire contre la région maculaire (B-scan de 23 mm, Canon, Xephilio S1).

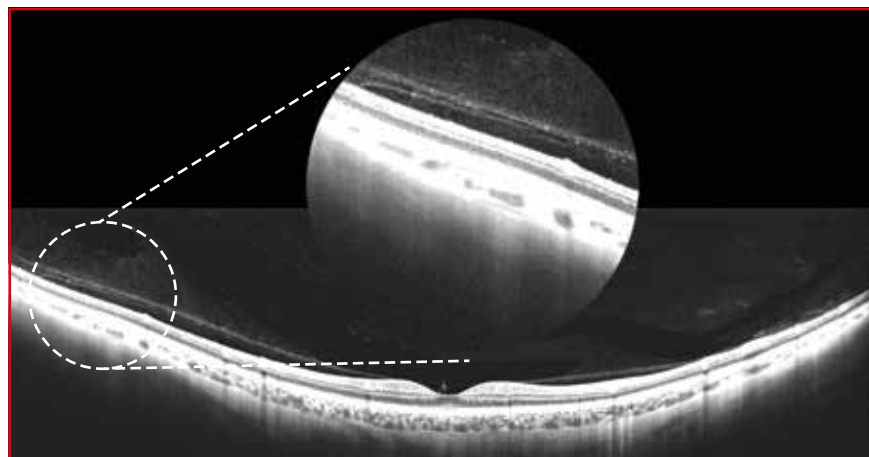


Fig. 10 : Vitréo-schisis extra-maculaire dans les prémices d'un décollement postérieur du vitré d'un patient de 52 ans.

postérieur du vitré de la limitante interne de la rétine.

Des travaux antérieurs basés sur des générations d'OCT précédentes suggéraient que le décollement postérieur du vitré s'initiait en région péri-fovéolaire et survenait au cours la 6^e décennie. L'avènement de l'OCT grand champ nous a permis de montrer que les modifications du vitré s'initient déjà au cours de la 3^e décennie pour se modifier ensuite progressivement tout au long de la vie jusqu'à la 6^e décennie. À ce stade, on commence à visualiser un DPV débutant dont les premiers signes apparaissent à la périphérie de la zone maculaire, et plus précisément au niveau des arcades, là où le gel vitréen est en contact direct avec le cortex vitréen postérieur [7].

On distingue plusieurs stades dans le processus de décollement postérieur du vitré selon la classification de Tsukahara *et al.* [7] :

- stade 0 : pas de DPV. Visualisation de ponctuations granulaires hyper-réfectives vis-à-vis de la hyaloïde postérieure ;
- stade 1a : aspect de dédoublement ou séparation lamellaire de la hyaloïde postérieure à distance de la macula et prenant un aspect de schisis de la hyaloïde postérieure en rapport avec une séparation du cortex vitréen postérieur de la limitante interne (**fig. 10**) ;
- stade 1b : le DPV est caractérisé par une séparation franche de la hyaloïde postérieure de la rétine en moyenne périphérie. Un aspect de schisis de la hyaloïde postérieure avec début de décollement du vitré focal en toile de tente est souvent observé. Le schisis vitréen se réduit sous l'effet du début des micro-décollements du vitré (**fig. 11**) ;
- stade 2 : matérialisé par un DPV péri-fovéolaire avec persistance d'une adhérence fovéolaire et papillaire (**fig. 12**) ;
- stade 3 : DPV avec persistance d'une adhérence papillaire (**fig. 13**) ;
- stade 4 : DPV quasi complet. Il existe de manière très caractéristique une rétraction progressive de la hyaloïde postérieure

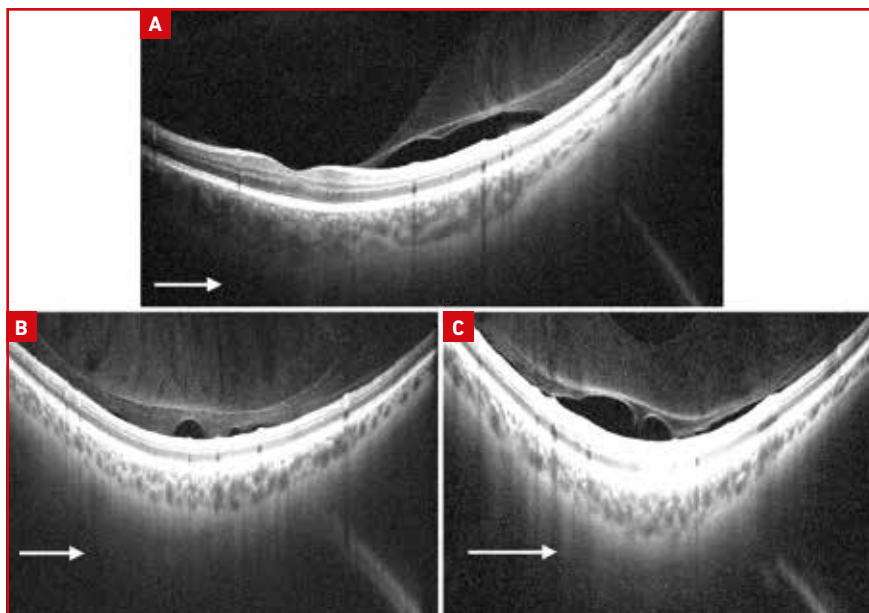


Fig. 11A: B-scan de 16 mm (Solix, Optovue) mettant en évidence un décollement postérieur du vitré débutant extra-maculaire avec vitréo-schisis dont l'aspect est plus rétracté dans la zone de décollement. **B et C:** Deux B-scans de 16 mm en SD OCT montrant un vitréo-schisis avec décollement du vitré en toile de tente en regard de la région de l'arcade vasculaire supérieure à quelques millimètres d'écart.

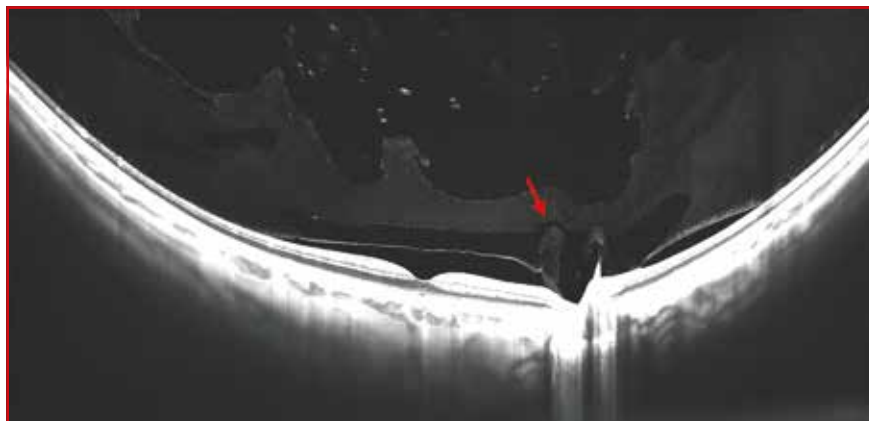


Fig. 12: B-scan de 26 mm en *Swept source* (Dream OCT, Intalight) soulignant un décollement postérieur du vitré débutant avec persistance d'une adhérence fovéolaire et papillaire et une connexion entre la bourse pré-maculaire et l'aire de Martegiani.

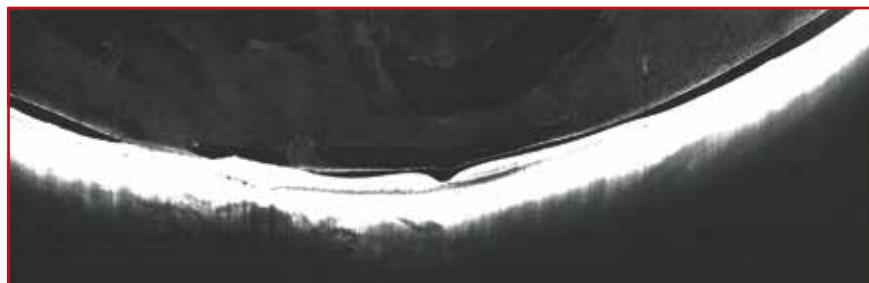


Fig. 13: B-scan de 23 mm en *Swept source* (Canon, Xephilio S1) d'un décollement postérieur du vitré avec persistance d'une adhérence papillaire.

rière. L'aspect en 3D met en évidence ces micro-plis de la hyaloïde postérieure avec l'anneau de Weiss dont les contours sont irréguliers en étoile (**fig. 14**).

3. Nouvelles perspectives

Spaide *et al.* ont proposé une nouvelle modulation du traitement du signal OCT permettant d'accentuer la réflectivité du vitré avec une analyse en 3D ayant pour seule limite une fenêtre d'acquisition de 1,9 mm maximum. Il n'est nul doute que ce procédé appliqué à des OCT à grande fenêtre et grande vitesse d'acquisition permettra d'améliorer nos connaissances sur la physiopathologie du vitré.

En effet, il semble exister différentes évolutions dans les mécanismes de vieillissement du vitré qui diffèrent d'un individu à l'autre et qu'il faudra confronter également à la longueur axiale du globe, au sexe et à l'ethnie du patient.

L'accès à la périphérie rétinienne va de plus permettre de mieux prendre en charge certaines lésions périphériques rhégmatoïdes tout en précisant leur rapport avec le vitré (**fig. 15**).

Il sera probablement intéressant dans les applications à venir de pouvoir différencier les cellules inflammatoires des éléments protéiques du vitré ou encore de cellules hématiques. Des études ont permis cette différenciation cellulaire grâce à l'analyse des réflectances des lymphocytes, monocytes, neutrophiles et des cellules hématiques *in vitro* et *in vivo* dans la chambre antérieure chez des patients présentant des uvéites antérieures [8]. Le recours à l'intelligence artificielle et plus spécifiquement au *deep learning* permettra d'améliorer à l'avenir l'analyse de la cavité vitréenne et de son contenu.

Conclusion

L'imagerie du vitré a énormément progressé, nous permettant d'améliorer

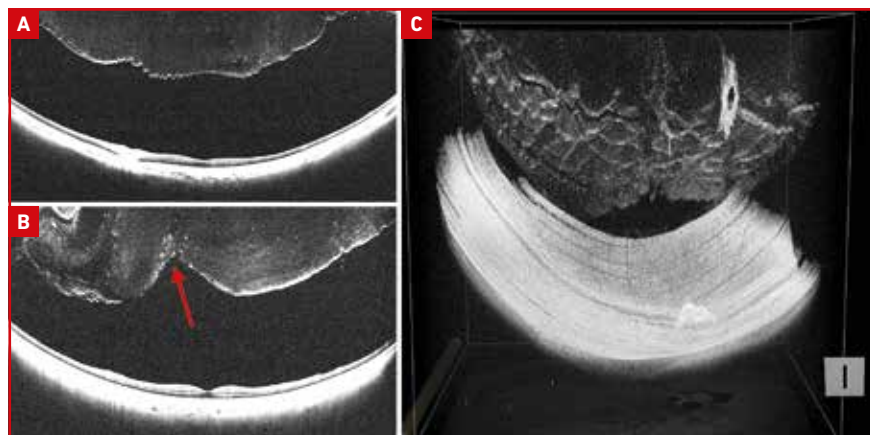


Fig. 14A: B-scan de 23 mm en *Swept source* (Canon, Xephilio S1) d'un décollement postérieur du vitré complet avec plis de la hyaloïde postérieure. **B:** B-scan de 23 mm en *Swept source* (Canon, Xephilio S1) avec rétraction de la hyaloïde postérieure avec invagination de la hyaloïde par endroits. **C:** 3D Volume 23 × 20 mm (Canon, Xephilio S1) de ce même décollement postérieur du vitré avec nombreux plis de la hyaloïde et mise en évidence de l'anneau de Weiss avec son contour irrégulier.

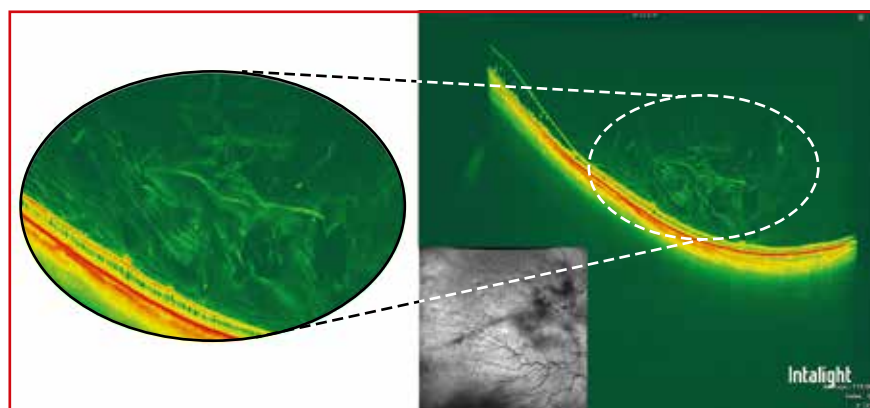


Fig. 15: Schisis rétinien plan périphérique avec visualisation en regard des trajets des fibres intravitréennes anarchiques expliquant le mécanisme à l'origine de cette lésion.

nos connaissances sur les structures vitréennes et leur vieillissement. Cependant, beaucoup d'observations restent encore spéculatives et une véritable analyse en 3D du contenu vitréen en OCT avec grande profondeur de champ est nécessaire. La standardisation de ces nouveaux modes d'acquisition OCT nous permettra très probablement de mieux comprendre les remaniements intravitréens avec un suivi longitudinal de cohortes significatives.

BIBLIOGRAPHIE

1. SEBAG J. Seeing the invisible: the challenge of imaging vitreous. *J Biomed Opt*, 2004;9:38-46.
2. PANG CE, FREUND KB, ENGELBERT M. Enhanced vitreous: imaging technique with spectral-domain optical coherence tomography for evaluation of posterior vitreous detachment. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:1148-1150.
3. OHNO-MATSUI K, TAKAHASHI H, MAO Z *et al.* Determining posterior vitreous

ous structure by analysis of images obtained by AI-based 3D segmentation and ultrawidefield optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*, 2021;21:2021-320131.

4. Spaide RF, Valmaggia P, Maloca PM *et al.* Imaging the vitreous with a novel boosted optical coherence tomography technique: vitreous degeneration and cisterns. *Retina*, 2022 March 17.
5. UJI A, YOSHIMURA N. Microarchitecture of the Vitreous Body: A High-Resolution Optical Coherence Tomography Study. *Am J Ophthalmol*, 2016;168:24-30.
6. LEONG BCS, FRAGIOTTA S, KADEN TR *et al.* OCT En Face Analysis of the Posterior Vitreous Reveals Topographic Relationships among Premacular Bursa, Prevascular Fissures, and Cisterns. *Ophthalmol Retina*, 2020;4:84-89.
7. TSUKAHARA M, MORI K, GEHLBACH PL *et al.* Posterior Vitreous Detachment as Observed by Wide-Angle OCT Imaging. *Ophthalmology*, 2018;125:1372-1383.
8. ROSE-NUSSBAUMER J, LI Y, LIN P *et al.* Aqueous cell differentiation in anterior uveitis using Fourier-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:1430-1436.



A. EL MAFTOUHI

Centre Ophtalmologique de Rive, GENÈVE.
CHNO des Quinze-Vingts,
PARIS.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consultant pour Visionix et Intalight.

Dépôts autofluorescents sous-rétiniens d'origine systémique

RÉSUMÉ : Les dépôts de matériel sous-rétinien autofluorescents (SADs) sont des débris localisés entre l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs, et sont typiquement autofluorescents en lumière bleue. Il en existe de nombreux types, caractérisés par leur forme et leur localisation. Les étiologies sont nombreuses et le plus souvent ophtalmologiques, telles que la maladie de Best, la maladie de Stargardt, les dystrophies réticulées, les tumeurs oculaires, l'épithéliopathie liée à la pachychoïde et bien d'autres encore [1]...

Cependant, les SADs peuvent parfois être les premières manifestations de pathologies systémiques. Connaître et diagnostiquer ces pathologies est important, car certaines peuvent menacer le pronostic vital des patients. Enfin, devant certains de ces dépôts, il faut savoir aussi rechercher une toxicité médicamenteuse.

→ S. NGHIÊM-BUFFET^{1, 2}, S. Y. COHEN^{1, 3}

¹ Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS;

² Hôpital Avicenne, BOBIGNY;

³ Centre Hospitalier Intercommunal de CRÉTEIL.

Les dépôts de matériel sous-rétinien autofluorescents (SADs) sont pour la plupart associés à des pathologies purement ophtalmologiques. Cependant, ces dépôts peuvent parfois représenter la première manifestation de pathologies systémiques dont le pronostic peut s'avérer très sévère, comme les lymphomes ou les immunoglobulinopathies malignes. Ils peuvent aussi s'associer à des maladies inflammatoires ou infectieuses, à des syndromes paranéoplasiques ou être secondaires à une toxicité médicamenteuse. Nous en présentons ici les principales étiologies.

■ Les maladies héréditaires

Certaines maladies génétiques sont associées à des SADs avec des aspects parfois caractéristiques.

1. Le diabète avec surdité de transmission maternelle

Le diabète avec surdité de transmission maternelle (*maternally inherited diabetes and deafness* [MIDD]) est dû à des mutations de l'ADN mitochondrial. Une dystrophie réticulée (*pattern dystrophy*)

est présente dans près de 86 % des cas. L'atteinte peut être très variable, allant de simples remaniements pigmentés à de larges zones d'atrophie paracentrales de l'épithélium pigmentaire [2]. L'image typique du fond d'œil associe de nombreux SADs ponctiformes à des plages d'atrophie paracentrales, situées

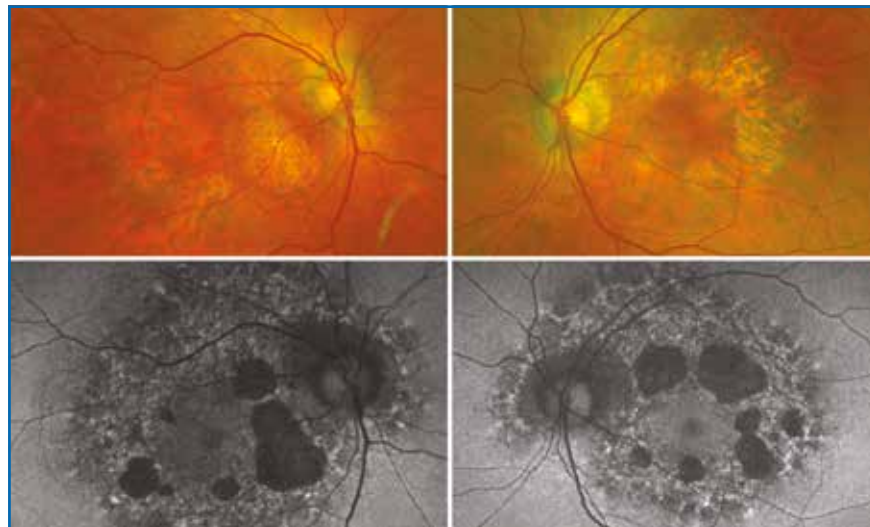


Fig. 1 : *Maternally inherited diabetes and deafness* (MIDD), clichés couleur et en autofluorescence. SADs ponctiformes et plages d'atrophie paracentrales situées à distance du point de fixation.

à distance du point de fixation (*fig. 1*). La région peripapillaire n'est pas épargnée dans cette maladie.

2. Le pseudoxanthome élastique

Il s'agit d'une affection héréditaire rare du tissu conjonctif, caractérisée par une calcification ectopique progressive et une fragmentation des tissus élastiques, touchant essentiellement la peau, l'œil et les vaisseaux. La transmission est autosomale récessive, due à des mutations du gène *ABCC6*. Les lésions typiques du fond d'œil sont les stries angioïdes, l'aspect en peau d'orange temporo-maculaire, les taches saumon, les dépôts de cristaux et les druses papillaires. Les stries angioïdes sont hypo-autofluorescentes et peuvent s'associer à des dépôts hyper-autofluorescents peripapillaires [3] (*fig. 2*).

Les maladies dégénératives avec dépôts extracellulaires

1. L'amylose

Les amyloses sont des maladies métaboliques de surcharge, caractérisées par des dépôts amyloïdes extracellulaires formés par l'accumulation d'agrégats fibrillaires insolubles. Les opacités vitréennes en sont les manifestations oculaires les plus fréquentes. Cependant, de petits dépôts sous-rétiniens hyper-autofluorescents ont été décrits dans ces maladies, qui régressent habituellement après chimiothérapie.

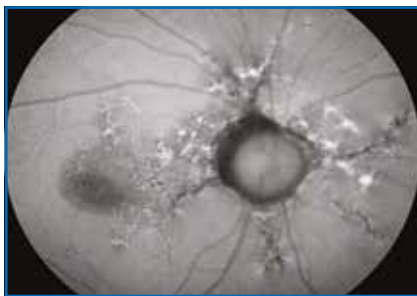


Fig. 2 : Stries angioïdes hypo-autofluorescentes et dépôts réticulés hyper-autofluorescents dans un pseudoxanthome élastique.

2. Les glomérulonéphrites membrano-prolifératives

Il s'agit de maladies rénales progressives classées en trois types basés sur la localisation de dépôts denses glomérulaires : dépôts denses sous-endothéliaux pour le type I, dépôts denses diffus intramembraneux pour le type II et dépôts denses sous-endothéliaux et sous-épithéliaux pour le type III. On retrouve également des dépôts denses au niveau de la membrane de Bruch.

Des drusen cuticulaires (*basal laminar drusen*) sont souvent présents dans les glomérulonéphrites de type II, mais aussi parfois dans les autres types. Ils peuvent survenir dès la deuxième décennie. Des lésions hyper-autofluorescentes sont souvent présentes, donnant un aspect marbré diffus de l'épithélium pigmentaire, et pourraient correspondre à l'accumulation de lipofuscine dans l'épithélium pigmentaire épaissi.

■ Le lymphome vitréorétinien

Le lymphome primitif diffus à grandes cellules B vitréorétinien est un lymphome de haut grade de malignité. On observe des opacités vitréennes et des lésions sous-rétiniennes blanc-jaunâtre, avec parfois un aspect assez caractéristique en taches de léopard en autofluorescence du fond d'œil [4]. En OCT-SD, on peut observer des infiltrations hyper-réfléctives de l'épithélium pigmentaire, de petites zones de séparation entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire, des interruptions de la jonction IS/OS des photorécepteurs et de multiples signaux hyper-réfléctifs dans la rétine interne.

Selon la localisation du lymphome vitréorétinien, les SADs peuvent correspondre à des élévations irrégulières de l'épithélium pigmentaire ou à des lésions localisées dans l'espace sous-rétinien.

Les immunoglobulinopathies ou immunogammapathies malignes et bénignes

Les immunogammapathies monoclonales sont des maladies liées à la prolifération d'un clone de plasmocytes, producteurs d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale, et sont caractérisées par le dépôt de fragments d'Ig à chaînes lourdes ou légères dans les tissus.

Il en existe de nombreuses, comme le myélome multiple, la maladie de Waldenström, les gammapathies monoclonales bénignes et les maladies à dépôts de chaînes légères. Toutes ces pathologies peuvent s'associer à un syndrome d'hyperviscosité. D'autres anomalies du fond d'œil ont aussi été décrites avec des infiltrations choro-rétiniennes et des dépôts jaunâtres profonds simulant une choro-rétinopathie de Birdshot, des zones de décollements séreux rétiniens ou des dépôts pseudovittelliformes centraux hyper-autofluorescents [5] (*fig. 3*).

Les décollements séreux rétiniens seraient dus à l'accumulation d'Ig dans l'espace sous-rétinien, augmentant

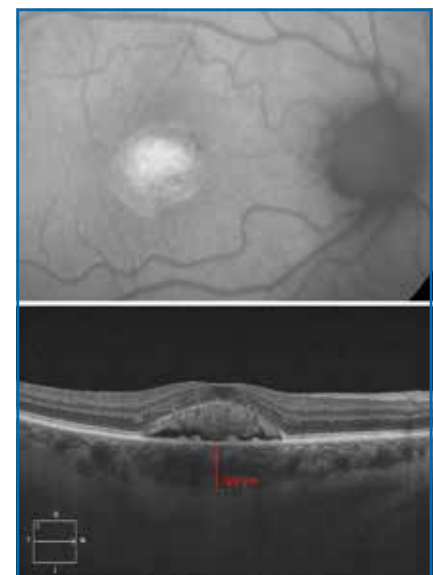


Fig. 3 : Dépôt pseudo-vittelliforme maculaire en cliché en autofluorescence et en OCT chez un patient atteint de myélome multiple.

POINTS FORTS

- Les dépôts de matériel autofluorescents sont souvent associés à des pathologies ophtalmologiques, mais peuvent survenir dans des pathologies systémiques ou lors de toxicités médicamenteuses.
- L'élimination d'une cause systémique ou médicamenteuse associée à ces dépôts est primordiale, car certaines pathologies peuvent engager le pronostic vital, et certaines toxicités rétinienues peuvent être définitives et évoluer malgré l'arrêt du traitement.
- Les clichés en autofluorescence associés à l'OCT-SD permettent d'identifier les dépôts autofluorescents et d'orienter le clinicien selon leur type et leur localisation, avant d'envisager des examens plus invasifs.

la pression osmotique et inversant le gradient pressionnel à travers l'épithélium pigmentaire. Les gammopathies monoclonales bénignes peuvent aussi s'accompagner de zones multiples de soulèvement de la rétine neurosensorielle hyper-autofluorescentes, par accumulation d'Ig à fort pouvoir osmotique dans l'espace sous-rétinien.

Les maladies auto-immunes, inflammatoires et infectieuses

1. L'inflammation

Certaines maladies inflammatoires peuvent s'accompagner d'une maculopathie exsudative vitelliforme, le plus souvent aiguë.

>>> L'*acute exsudative polymorphous vitelliform maculopathy* (AEPVM) est un syndrome associant de multiples dépôts jaunâtres symétriques et confluent au niveau de la macula et des arcades vasculaires [6]. Ils correspondent à de multiples lésions profondes vitelliformes hyper-autofluorescentes (**fig. 4**). Ce syndrome survient en général après un épisode viral et régresse spontanément, mais il faut éliminer un syndrome paranéoplasique possible.

>>> La sarcoïdose est une maladie granulomateuse inflammatoire caractérisée histologiquement par la présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires d'aspect tuberculoïde, mais sans nécrose caséeuse. Elle peut toucher tous les organes, avec une prédilection

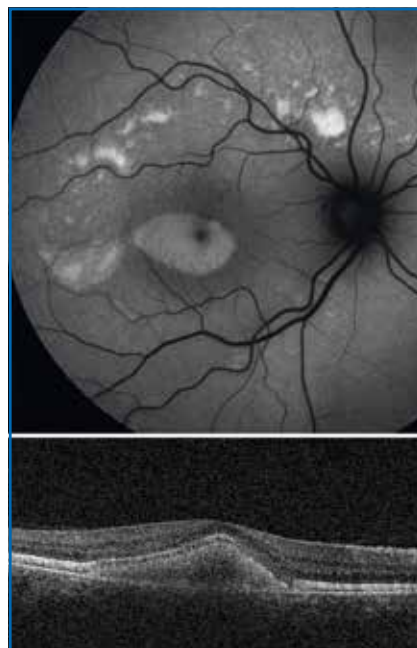


Fig. 4 : *Acute exsudative polymorphous vitelliform maculopathy* (AEPVM). Cliché en autofluorescence et OCT montrant les SADs au niveau des arcades et de la macula (avec l'aimable autorisation du Dr Benouaich).

pour le poumon. Au niveau oculaire, l'atteinte la plus typique est une uvéite antérieure granulomateuse bilatérale. Des uvéites intermédiaires et postérieures avec chorioretinite multifocale sont également fréquentes. Les lésions postérieures sont habituellement hypo-autofluorescentes. Cependant, des lésions jaunâtres multiples similaires à celles observées dans l'AEPVM ont été décrites chez un patient avec une sarcoïdose histologiquement prouvée, à la différence qu'elles n'étaient pas autofluorescentes.

2. Les syndromes paranéoplasiques

Certains de ces syndromes peuvent aussi s'associer à de telles lésions ou à des atteintes plus diffuses de l'épithélium pigmentaire.

>>> La maculopathie vitelliforme paranéoplasique (PVM) est caractérisée par la présence de lésions vitelliformes multifocales jaune orangé sous-rétiniennes, dont le matériel a tendance à sédimenter en inférieur. Les tumeurs primitives associées sont le plus souvent des mélanomes cutanés ou choroïdiens, mais on trouve aussi des cancers du sein ou du poumon. L'aspect des lésions multiples peut être semblable à celles de l'AEPVM. La PVM peut précéder la survenue du cancer de plusieurs mois, voire plusieurs années.

>>> Le *bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation* (BDUMP) peut associer différents signes : des patchs sous-rétiniens rouge orangé multiples, une hyper-autofluorescence précoce multifocale de ces patchs, des tumeurs focales uvéales mélanocytaires pigmentées ou non avec épaississement choroïdien diffus, des décollements de rétine exsudatifs et la survenue rapide d'une cataracte. Le BDUMP aboutit à une perte rapide de la vision bilatérale. Ce syndrome peut précéder le diagnostic du cancer de plusieurs mois à plusieurs années. Les cancers les plus souvent associés sont ceux de l'ovaire et de l'utérus chez la femme, et les cancers du

poumon, du pancréas et du colon chez l'homme.

Typiquement, les lésions du BDUMP sont hyperfluorescentes en angiographie à la fluorescéine aux temps précoces et hypo-autofluorescentes [7]. En OCT, on observe des zones avec perte complète de l'épithélium pigmentaire et de la jonction IS/OS jouxtant des zones d'épithélium pigmentaire très épaissi. Ces zones sont visibles sous forme de points hyper-autofluorescents adjacents à des zones très sombres. L'hyper-autofluorescence serait liée à des dépôts étendus de lipofuscine au sein de l'épithélium pigmentaire.

3. Les infections

Toutes les infections de l'épithélium pigmentaire peuvent entraîner une libération de lipofuscine. Dans la chorioretinite placôïde postérieure aiguë syphilitique, on observe des lésions jaunâtres au pôle postérieur avec deux composantes : une plaque diffuse légèrement autofluorescente et des taches focales fortement hyper-autofluorescentes [8]. L'épithélium pigmentaire est épaissi, montrant une hyper-réflexivité irrégulière granulaire et une perte de la membrane limitante externe.

Les rétinopathies toxiques et iatrogéniques

Les médicaments qui peuvent donner des SADs sont nombreux. Nous citerons quelques exemples comme la déféroxamine, les inhibiteurs du *checkpoint*, le

mannitol, le polysulfate de pentosan.

1. La toxicité rétinienne de la déféroxamine

Agent chélateur du fer, la déféroxamine est utilisée dans le traitement de l'hémochromatose et chez les patients transfusés de façon régulière. On peut observer des modifications de l'épithélium pigmentaire, des dystrophies réticulées, des lésions vitelliformes ou des maculopathies en œil de bœuf en cas de toxicité rétinienne. Des zones bien circonscrites hyper-autofluorescentes correspondant à des zones pigmentées en photographie couleur ont été décrites [9]. L'aspect des dépôts peut consister en une lésion vitelliforme ronde, mais l'autofluorescence est le plus souvent d'aspect réticulé, semblable aux dystrophies réticulées (fig. 5).

2. La maculopathie au mannitol

La maculopathie pigmentée au mannitol a été décrite chez des patients atteints de lymphome du système nerveux central avec rupture de la barrière hémato-cérébrale, dont le traitement repose sur la perfusion de mannitol par voie intraveineuse suivie de chimiothérapies. La maculopathie survient dans environ la moitié des cas des patients traités et peut prendre des aspects variables, mais touchant généralement la fovéa ou les régions parafovéolaires [10]. On observe des remaniements centraux de l'épithélium pigmentaire associés à de petits SADs, des aspects en œil de bœuf parafovéolaires ou des atrophies géographiques.

3. La toxicité aux immunothérapies anti-checkpoints

Les inhibiteurs du *checkpoint* (ICI) sont des thérapies relativement récentes utilisées dans certains cancers métastasés comme celui du rein ou du poumon, dans les mélanomes cutanés ou encore dans le lymphome de Hodgkin. Les ICI sont des anticorps immunomodulateurs qui agissent en activant la réponse immunitaire antitumorale. Les ICI les plus fréquemment associés à une toxicité oculaire sont l'ipilimumab, suivi du nivolumab et du pembrolizumab. Leur toxicité rétinienne peut se traduire par la présence d'un décollement séreux maculaire ou de décollements séreux multiples, associés fréquemment à des dépôts jaunâtres hyperautofluorescents [11]. L'arrêt des ICI n'est plus requis devant ces anomalies, qui régressent le plus souvent spontanément.

4. La maculopathie au polysulfate de pentosan

Le polysulfate de pentosan est utilisé dans le traitement des cystites interstitielles. Sa toxicité rétinienne se traduit par une hyperpigmentation paracentrale de l'épithélium pigmentaire, entourée de dépôts pseudovitelliformes autofluorescents. On peut aussi trouver des points hyperpigmentés maculaires, associés à de petits dépôts jaune pâle et à des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire [12]. La maculopathie est fréquente après 5 ans de traitement et peut progresser rapidement dans certains cas, avec une extension des anomalies vers les arcades vasculaires. Elle peut continuer à progresser malgré l'arrêt du traitement.

Conclusion

Les SADs sont fréquents et peuvent être associés à de nombreuses étiologies différentes. Si le diagnostic peut être aisé à l'examen du fond d'œil dans certaines pathologies purement ophtalmologiques, il peut parfois nécessiter des

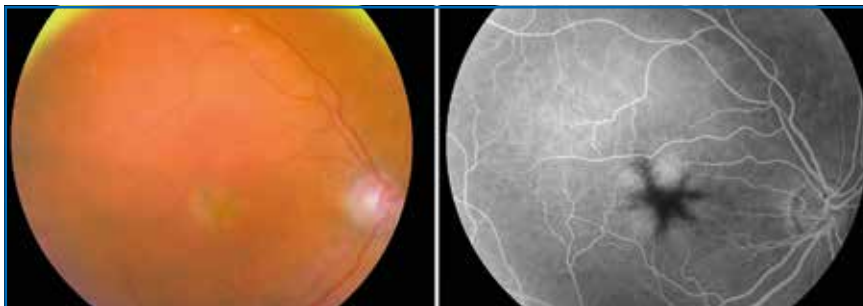


Fig. 5 : Toxicité à la déféroxamine. Dépôts sous-rétiniens maculaires autofluorescents d'aspect réticulé.

investigations très complètes pour identifier une maladie causale générale pouvant menacer le pronostic vital. Enfin, certains SADs peuvent être la conséquence d'une toxicité médicamenteuse à rechercher systématiquement.

BIBLIOGRAPHIE

1. COHEN SY, CHOWERS I, NGHIEM-BUFFET S *et al.* Subretinal Autofluorescent Deposits: A review and proposal for clinical classification. *Surv Ophthalmol*, 2023 [ePub ahead of print].
2. DARUICH A, MATET A, BORRUAT FX. Macular dystrophy associated with the mitochondrial DNA 887 A3243G mutation: pericentral pigment deposits or atrophy? Report of two cases and review of the literature. *BMC Ophthalmol*, 2014;14:77.
3. FINGER RP, CHARBEL ISSA P, LADEWIG M *et al.* Fundus autofluorescence in Pseudoxanthoma elasticum. *Retina*, 2009;29:1496-1505.
4. CARBONELL D, MAHAJAN S, CHEE SP *et al.* Consensus recommendations for the diagnosis of vitreoretinal lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021; 29:507-520.
5. RUSU IM, MREJEN S, ENGELBERT M *et al.* Immunogammopathies and acquired vitelliform detachments: a report of four cases. *Am J Ophthalmol*, 2014;157: 648-657.e1.
6. GASS JD, CHUANG EL, GRANEK H. Acute exudative polymorphous vitelliform maculopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1988;86:354-366.
7. NAYSAN J, PANG CE, KLEIN RW *et al.* Multimodal imaging of bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation associated with an iris mass lesion. *Int J Retina Vitreous*, 2016;2:13.
8. MATSUMOTO Y, SPAIDE RF. Autofluorescence imaging of acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. *Retin Cases Brief Rep*, 2007;1:123-127.
9. GONZALES CR, LIN AP, ENGSTROM RE *et al.* Bilateral vitelliform maculopathy an deferroxamine toxicity. *Retina*, 2004;24:464-467.
10. SIMONETT JM, SKALET AH, LUJAN BJ *et al.* Risk factors and disease course for blood-brain barrier disruption-associated maculopathy. *JAMA Ophthalmol*, 2021;139:143-149.
11. ZHOU YW, XU Q, WANG Y *et al.* Immune checkpoint inhibitor-associated ophthalmic adverse events: current understanding of its mechanisms, diagnosis, and management. *Int J Ophthalmol*, 2022;15:646-656.
12. PEARCE WA, CHEN R, JAIN N. pigmentary maculopathy associated with chronic exposure to pentosan polysulfate sodium. *Ophthalmology*, 2018;125:1793-1802.



**S. NGHIEM-BUFFET^{1, 2},
S. Y. COHEN^{1, 3}**

¹ Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS;

² Hôpital Avicenne, BOBIGNY;

³ Centre Hospitalier Intercommunal de CRÉTEIL.

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

Pourquoi l'épithélium pigmentaire semble être notre prochain front de progrès ?

RÉSUMÉ : Les progrès récents de l'imagerie, de l'intelligence artificielle et la possibilité de produire des cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) à partir de cellules souches permettent une meilleure compréhension du fonctionnement de l'EP et son implication dans les pathologies rétinienne. Les inhibiteurs du complément entraînent une légère diminution de la progression de l'atrophie et une moindre altération des photorécepteurs dans la DMLA atrophique. Les transferts de gène peuvent traiter certaines formes de dystrophies rétinienne dues à des mutations du RPE65. Ils ouvrent la possibilité de transférer un gène codant pour un fragment d'anticorps anti-VEGF chez les patients ayant une DMLA exsudative.

→ S RAZAVI

Centre Ophtalmologique Saint-Exupéry,
TOURS.

Lorsqu'on étudie l'œil, on ne peut s'empêcher d'être fasciné par sa beauté, sa complexité et sa physiologie. L'épithélium pigmentaire rétinien est l'une des cellules les plus passionnantes de l'organisme. Le Club Francophone des Spécialistes de la Rétine (CFSR) a consacré trois heures à l'épithélium pigmentaire lors de sa dernière réunion au cours du congrès de la société française d'ophtalmologie au mois de mai 2023. Les chercheurs et les cliniciens ont eu l'occasion de présenter les avancées en matière d'imagerie, de physiologie, de pathologie et de traitement.

L'épithélium pigmentaire rétinien joue un rôle central dans la vision pour des raisons physiques (en absorbant la lumière), physiologiques (notamment le cycle visuel), métaboliques (apport des nutriments et évacuation des déchets), immunologiques (privilège immun de l'œil) et pour la production de facteurs de croissance (PEDF et VEGF) (fig. 1).

Au cours des dernières années, les progrès de l'imagerie, de l'intelligence artificielle et de l'électrophysiologie ont permis une meilleure compréhension de la physiologie et des pathologies de l'EP.

Imagerie

Une nouvelle technique d'imagerie de la rétine est le *Transscleral Optical Phase Imaging* (TOPI). Cette méthode est

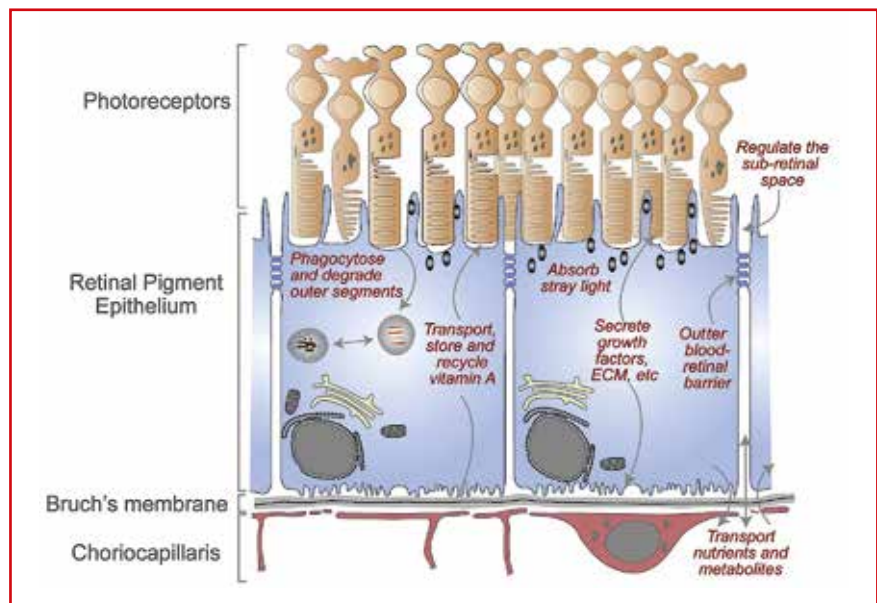


Fig. 1 : L'épithélium pigmentaire rétinien joue un rôle central dans la vision pour des raisons physiques (en absorbant la lumière), physiologiques (notamment le cycle visuel), métaboliques (apport des nutriments et évacuation des déchets), immunologiques (privilège immun de l'œil) et pour la production de facteurs de croissance (PEDF et VEGF). D'après Lakkaraju A, Umapathy A, Tan LX, et al. The cell biology of the retinal pigment epithelium. *Prog Retin Eye Res*, 2020;Feb 24:100846.

basée sur une illumination transscclérale de la rétine et permet de visualiser les cellules de l'EP de manière précise [1]. La lumière transmise à travers la sclère

permet une illumination oblique de la rétine postérieure, qui est ensuite imagée à l'aide d'un système de caméra plein champ trans-pupillaire à optique adap-

tative (**fig. 2A et 2B**). La diminution de la densité cellulaire et le changement de la morphologie cellulaire pourraient potentiellement être détectables au stade précoce de la DMLA et de certaines dystrophies rétinienne. La technologie TOPI pourrait également être utilisée pour détecter les effets iatrogéniques de certains médicaments au niveau de l'EP et pour évaluer l'efficacité des nouveaux traitements de la DMLA et des dystrophies. De nouveaux critères morphologiques quantitatifs pourraient ainsi émerger.

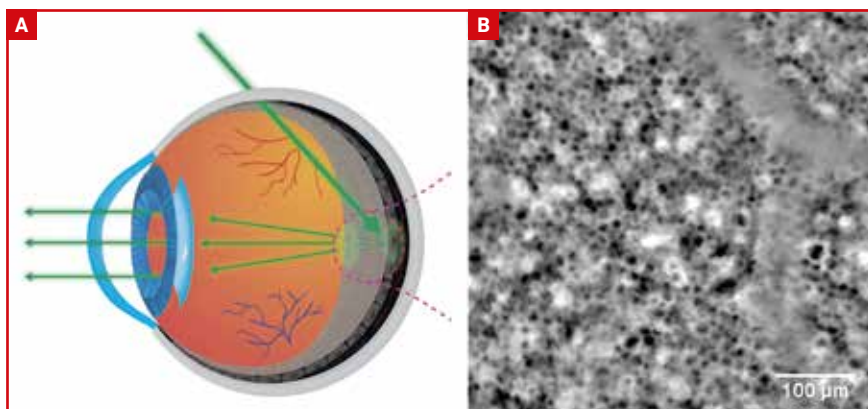


Fig. 2A : *Transscleral Optical Phase Imaging (TOPI)*. Cette méthode est basée sur une illumination transscclérale de la rétine et permet de visualiser les cellules de l'EP de manière précise. La lumière transmise à travers la sclère permet une illumination oblique de la rétine postérieure, qui est ensuite imagée à l'aide d'un système de caméra plein champ trans-pupillaire à optique adaptative [1]. **B :** Cellules de l'EP humain. La partie floue correspond au vaisseau rétinien.

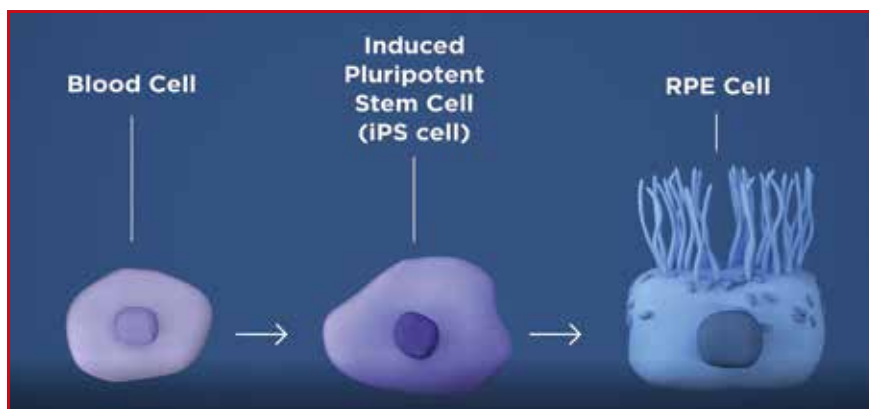


Fig. 3 : Cellules épithéliales pigmentaires rétinienne humaines (RPE) dérivées d'une cellule pluripotente induite. D'après NIH Image Gallery from Bethesda, Maryland, USA — How iPSC Works.



Fig. 4 : Patient ayant une DMLA atrophique avant greffe de cellules de l'EP et un an après. Les cellules de l'EP recouvrent une grande partie de la zone d'atrophie [3].

■ Cellules souches

De nouvelles avancées ont eu lieu dans la compréhension de plusieurs pathologies grâce à l'étude des cellules de l'EP produites à partir de cellules souches (**fig. 3**). Les recherches comparant les cellules d'EP de culture témoins à des cellules de patients ayant une choroïdémie ont montré la probabilité d'un dysfonctionnement de canaux calciques au cours de cette maladie et la possibilité de nouvelles pistes thérapeutiques [2]. La faculté de générer des cellules d'EP portant une mutation génétique particulière permet de valider l'implication de la mutation dans l'apparition d'un dysfonctionnement en étudiant l'anatomie et la physiologie des cellules de l'EP portant la mutation d'intérêt.

La fabrication de cellules de l'EP à partir de cellules souches embryonnaires pourrait peut-être permettre la réalisation de greffes chez des patients ayant une dystrophie rétinienne héréditaire ou une DMLA atrophique [3] (**fig. 4**).

Les cellules de l'EP cultivées en laboratoire permettent également de mettre au point des modèles de prolifération vitréorétinienne très utiles pour rechercher des molécules susceptibles d'inhiber cette prolifération chez les patients à risque. Une étude portant sur l'inhibition de la PVR par l'acide 13-cis-rétinoïque a été présentée par Arnaud Lefevre

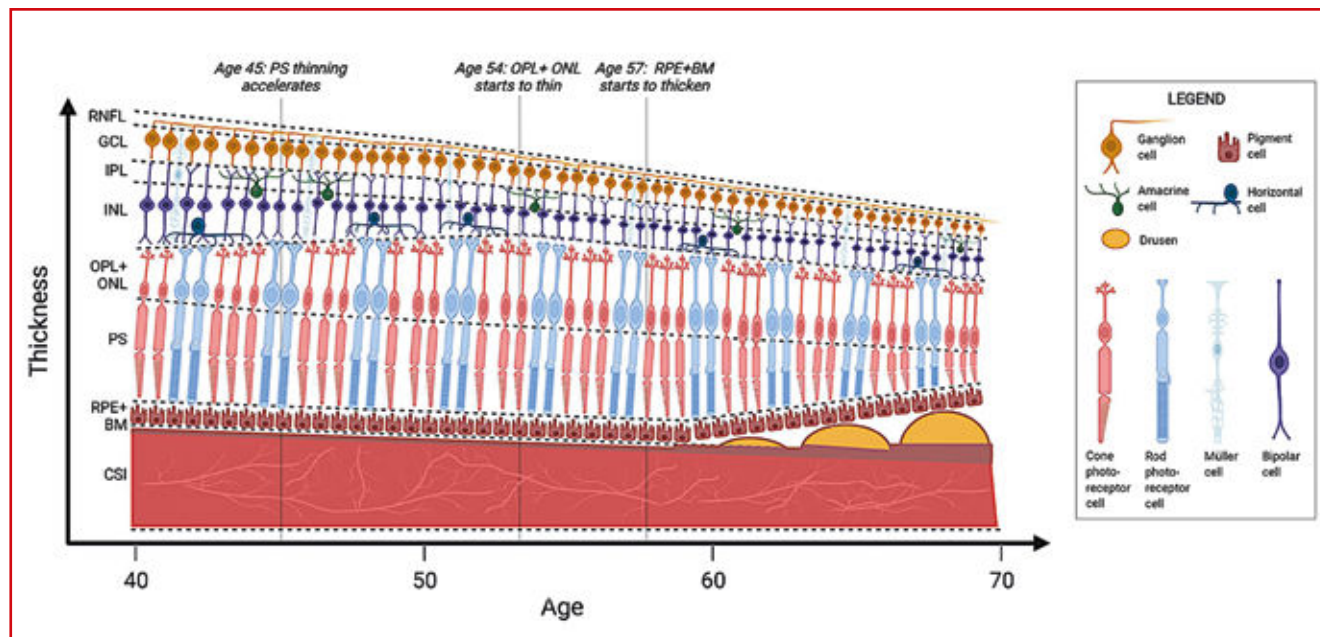


Fig. 5 : Étude de l'épaisseur des différentes couches de la rétine chez 44 000 patients de 40 à 70 ans. L'amincissement des photorécepteurs précède de plusieurs décennies l'épaississement des cellules de l'EP et de la membrane de Bruch. L'amincissement des photorécepteurs et l'épaississement du complexe EP et de la membrane de Bruch sont associés épidémiologiquement à l'incidence de la DMLA [5].

et l'équipe du Pr Isabelle Meunier de Montpellier a montré une inhibition de la prolifération.

■ MLA et DMLA

Il a été longtemps admis que les maculopathies et dégénérescences liées à l'âge étaient dues à l'accumulation de déchets au sein de l'EP en raison d'un stress oxydatif ou inflammatoire [4]. Les dysfonctions de l'EP pourraient entraîner secondairement des pathologies des photorécepteurs. L'avènement de l'intelligence artificielle, des OCT de meilleure résolution et des grandes bases de données ont permis l'analyse d'un très grand nombre de patients et semblent montrer que les atteintes des photorécepteurs précèdent de plusieurs décennies l'atteinte des cellules de l'EP identifiables en OCT.

Une étude récente a analysé l'OCT et le génome de 44 000 patients entre 40 et 70 ans avec un suivi médian de dix ans [5]. Un amincissement des photo-

récepteurs (PR) a été observé tout au long de la vie des individus, tandis que l'épaississement du complexe de l'épithélium pigmentaire et de la membrane de Bruch a commencé après

l'âge de 57 ans (**fig. 5**). Chaque écart-type de déviation standard de l'amincissement des PR et de l'épaississement du complexe RPE-BM était associé à une augmentation de l'incidence de DMLA.

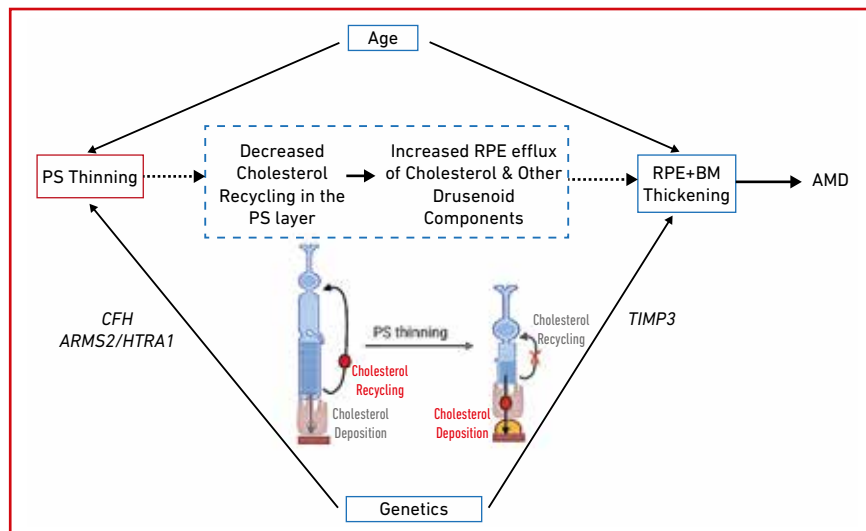


Fig. 6 : Plusieurs loci de risque génétique de DMLA héréditaire sont associés à un amincissement des photorécepteurs (loci CFH et ARMS2/HTRA1) et à un épaississement du complexe EP et de la membrane de Bruch (locus TIMP3). Une hypothèse liant l'amincissement des photorécepteurs à l'épaississement du complexe EP et de la membrane de Bruch est qu'une diminution du recyclage du cholestérol dans le segment externe des photorécepteurs altérés entraîne une augmentation des dépôts de cholestérol dans la membrane de Bruch qui, avec le temps, se transforment en dépôts de drusen.

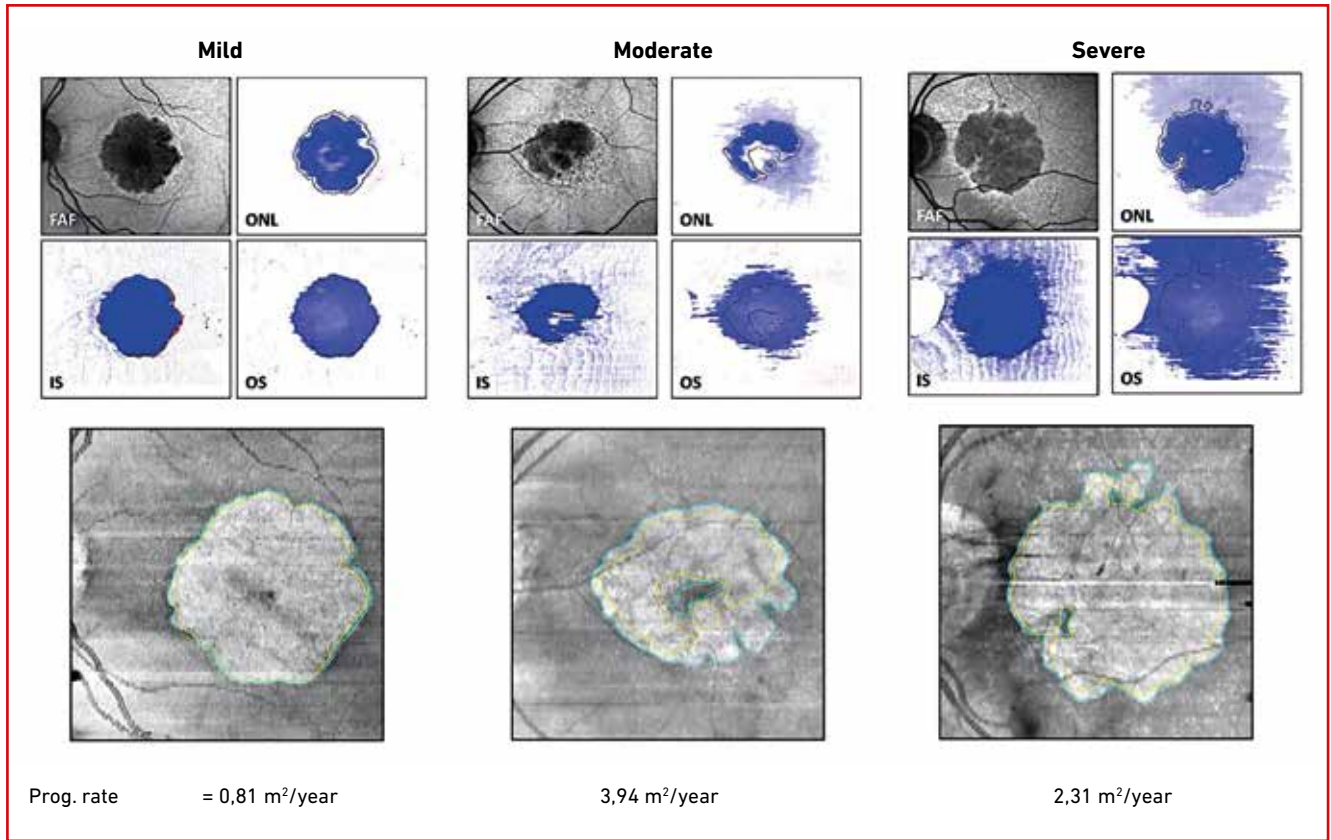


Fig. 7 : Les patients ayant une DMLA atrophique et une altération des photorécepteurs importants en dehors de la zone d'atrophie ont un taux de progression d'atrophie plus élevé que ceux qui ont une altération moindre [6].

Génétiquement, certains variants de risque de DMLA sont associés à un amincissement des photorécepteurs. L'altération des photorécepteurs est un biomarqueur à un stade précoce des futurs drusen et de la DMLA.

Certaines études ont émis l'hypothèse selon laquelle les photorécepteurs sont essentiels au recyclage du cholestérol, et qu'un recyclage altéré (par des mécanismes tels que la dégénérescence ou l'altération des photorécepteurs) pourrait augmenter la charge de cholestérol dans les cellules de l'EP et ainsi favoriser le développement des drusen [7] (**fig. 6**). S'il est incontestable que l'amincissement des PR précède de plusieurs décennies les altérations de l'EP et la formation des drusen, il est difficile d'être certain que l'altération de l'EP est secondaire à l'altération des PR.

Ces résultats laissent supposer le lien entre des variantes génétiques de la DMLA et l'amincissement des photorécepteurs et suggèrent l'utilisation clinique de l'amincissement de la couche des PR comme biomarqueur à un stade précoce du risque de développement futur de la DMLA [5] (**fig. 7**).

Traitement génique des pathologies rétinienne

L'œil présente des caractéristiques qui en font un organe cible idéal pour la thérapie génique :

- il est facile à atteindre par voie intravitréenne, sous rétinienne ou suprachoroidienne (**fig. 8**) ;
- la barrière hémato-rétinienne séparant le milieu rétinien de la circulation sanguine, les vecteurs administrés restent

piégés sans causer d'effets systémiques indésirables ;

– l'œil bénéficie d'un privilège immunitaire, ce qui est très avantageux pour l'application de vecteurs viraux ;

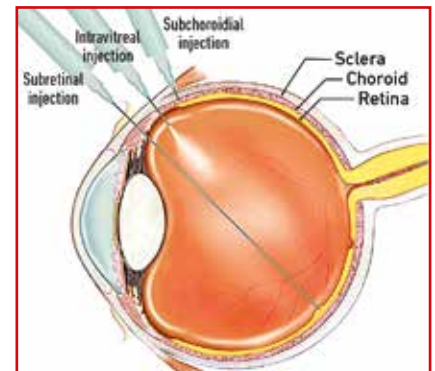


Fig. 8 : L'œil présente des caractéristiques qui en font un organe cible idéal pour la thérapie génique. Il est facile à atteindre par voie intravitréenne, sous rétinienne ou suprachoroidienne. D'après Rafieetary S et Huddleston S, *Retina specialist*, March 20, 2023.

– les cellules rétiniennes sont post-mitotiques. Tout transfert de gène vers ces cellules est en principe permanent ;
 – un **virus adéno-associé AAV** est un petit virus à ADN, à simple brin non pathogène, existant à la fois chez l'homme et les primates. Les AAV sont des vecteurs de choix, car ils permettent une expression forte et stable du transgène dans la rétine tout en étant faiblement immunogènes, et ils n'induisent pas d'effet cytopathique ou cancérigène. Les AAV sont des vecteurs non intégratifs, à savoir que le gène thérapeutique reste dans la cellule de l'hôte sans s'insérer dans son génome et qu'il s'exprime pendant la durée de vie de la cellule et disparaît avec la mort de celle-ci.

Plusieurs dystrophies rétiniennes, notamment l'amaurose congénitale de Leber, la choroïdémie ou certaines formes de la maladie de Usher et de rétinite pigmentaire (*myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase*, MERTK) sont dues à des mutations génétiques entraînant des dysfonctionnements de l'EP et donc des PR.

1. Mutation RPE65

L'injection de voretigène neparvovec (Luxturna) dans l'espace sous-rétinien conduit à la transduction des cellules de l'EP par un ADNc codant la protéine RPE65 humaine normale (thérapie génique d'augmentation), offrant le

potentiel de restaurer le cycle visuel [8]. Les données de l'étude pivot de phase III ont révélé une amélioration fonctionnelle statistiquement significative de la vision chez les patients en termes de seuil d'adaptation à l'obscurité (*Full field Stimulus Threshold*, FST). Les résultats ont également montré une meilleure capacité à suivre un parcours de mobilité à différents niveaux d'éclairage environnemental. Les patients traités présentent une amélioration de leur qualité de vie grâce à une amélioration de leurs capacités de déplacement, en particulier dans la pénombre, et à une légère amélioration de l'acuité visuelle dans certains sous-groupes, notamment les enfants.

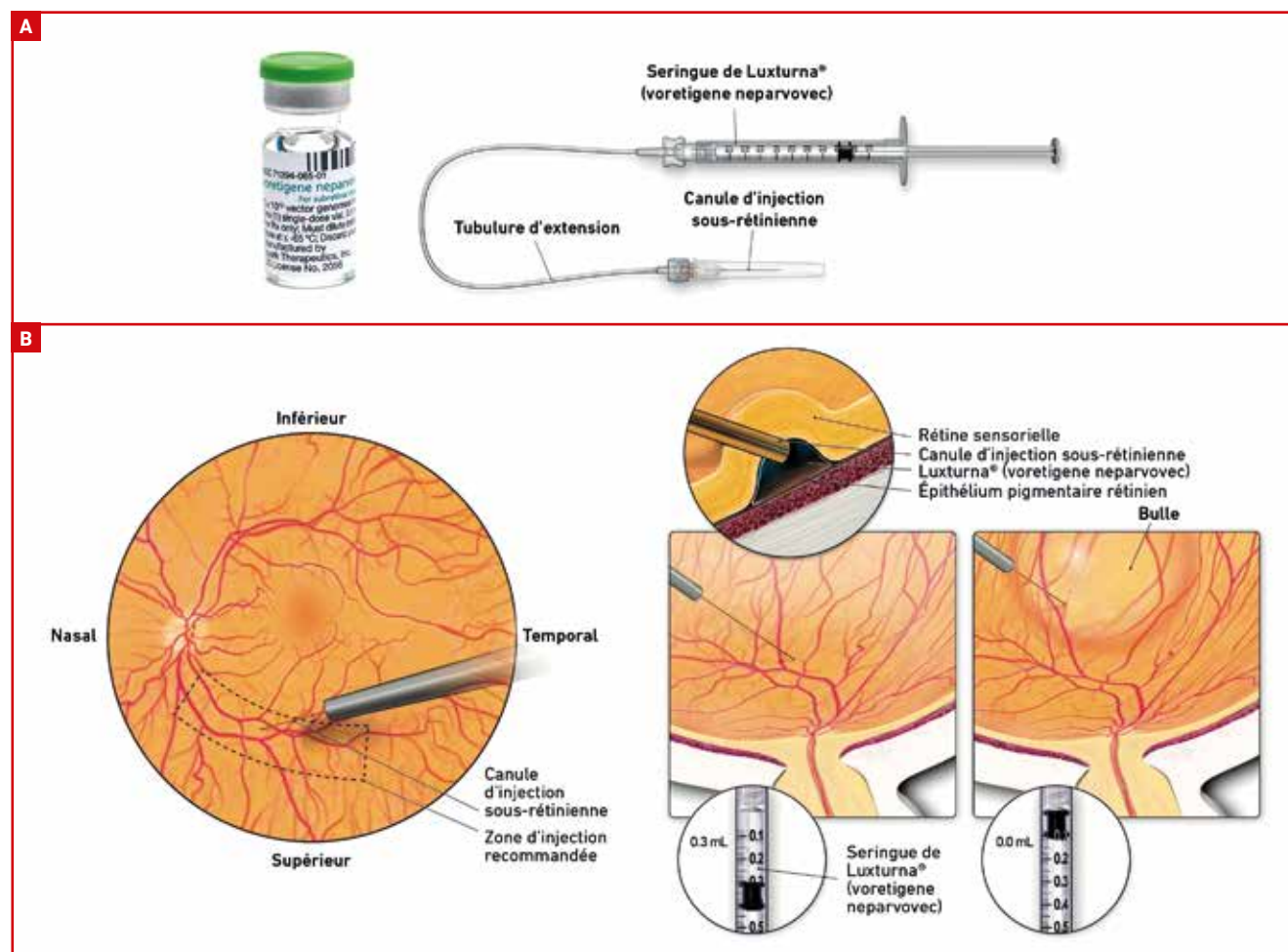


Fig. 9A et 9B : L'injection de voretigène neparvovec (Luxturna) dans l'espace sous-rétinien conduit à la transduction des cellules de l'EP par un ADNc codant la protéine RPE65 humaine normale (thérapie génique d'augmentation), offrant le potentiel de restaurer le cycle visuel.

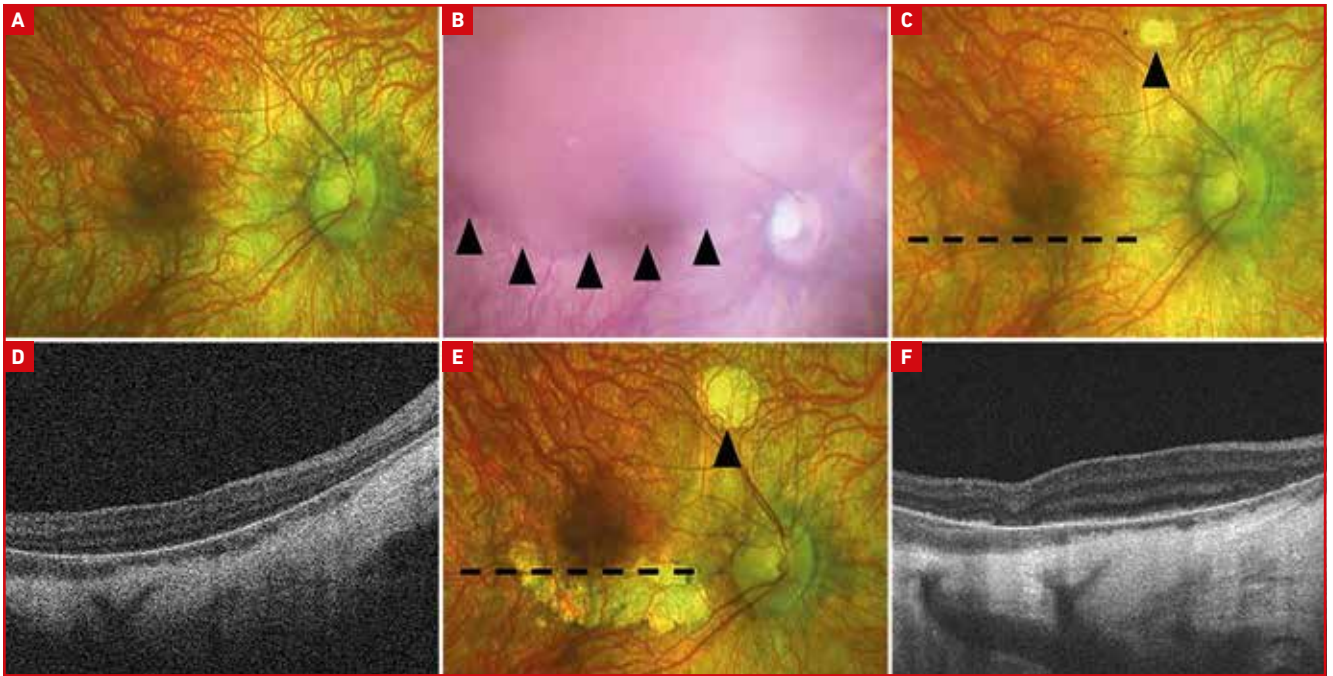


Fig. 10 : Apparition d'une atrophie de l'EP et des PR chez un patient après injection sous-rétinienne de voretigene neparvovec. **A :** Aspect préopératoire. **B :** Bulle de décollement du site d'injection. **C :** Aspect un mois après. On note la zone d'atrophie au niveau du site d'injection. **E :** Un an après l'injection, il y a une atrophie en dehors de la bulle d'injection [9].



Fig. 11 : Patient de 77 ans ayant une DMLA exsudative et qui a eu treize injections d'anti-VEGF avant l'injection sous-rétinienne de RGX-314. Après l'injection, il n'y a pas eu de récurrence au cours de l'année suivant le transfert de gène.

POINTS FORTS

- Le *Transscleral Optical Phase Imaging* (TOPI) est une méthode basée sur une illumination transsclérale de la rétine et permet de visualiser les cellules de l'EP de manière précise.
- La possibilité de produire des cellules de l'EP à partir des cellules souches permet une meilleure compréhension du fonctionnement de l'épithélium pigmentaire et de son implication dans les pathologies rétinienne.
- L'amincissement de la couche des photorécepteurs est observé tout au long de la vie tandis que l'épaississement du complexe de l'épithélium pigmentaire et de la membrane de Bruch survient plusieurs décennies plus tard. Il est possible que l'altération des photorécepteurs soit à l'origine de l'atteinte secondaire des cellules de l'EP et de la formation de drusen.
- Les transferts de gène permettent le traitement de certaines formes de dystrophies rétinienne dues à des mutations du gène du RPE65 et ouvrent la possibilité de transférer un gène codant pour un fragment d'anticorps anti-VEGF chez les patients ayant une DMLA exsudative.
- Les inhibiteurs du complément permettent une légère diminution de la progression de l'atrophie dans la DMLA atrophique.

Le Luxturna est indiqué depuis novembre 2018 pour le traitement des adultes et des enfants présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire, résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65, et possédant suffisamment de cellules rétinienne viables. Cette mutation représente 0,3 à 1 % des cas de rétinopathie pigmentaire. En tant que thérapie génique liée à l'injection d'un produit comportant de l'adénovirus, le Luxturna ne peut être délivré que dans les hôpitaux ayant obtenu l'autorisation des autorités sanitaires (CHNO des Quinze-Vingts, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Hôpital Necker, CHU de Nantes).

L'équipe du Pr Isabelle Audo a été la première à traiter les patients en France. Plusieurs études ont montré l'apparition d'atrophie de l'EP et des photorécepteurs chez les patients ayant été traités par voretigène néparvéc [9] (**fig. 9**). L'atrophie survient aussi bien au sein de la bulle de traitement qu'en dehors.

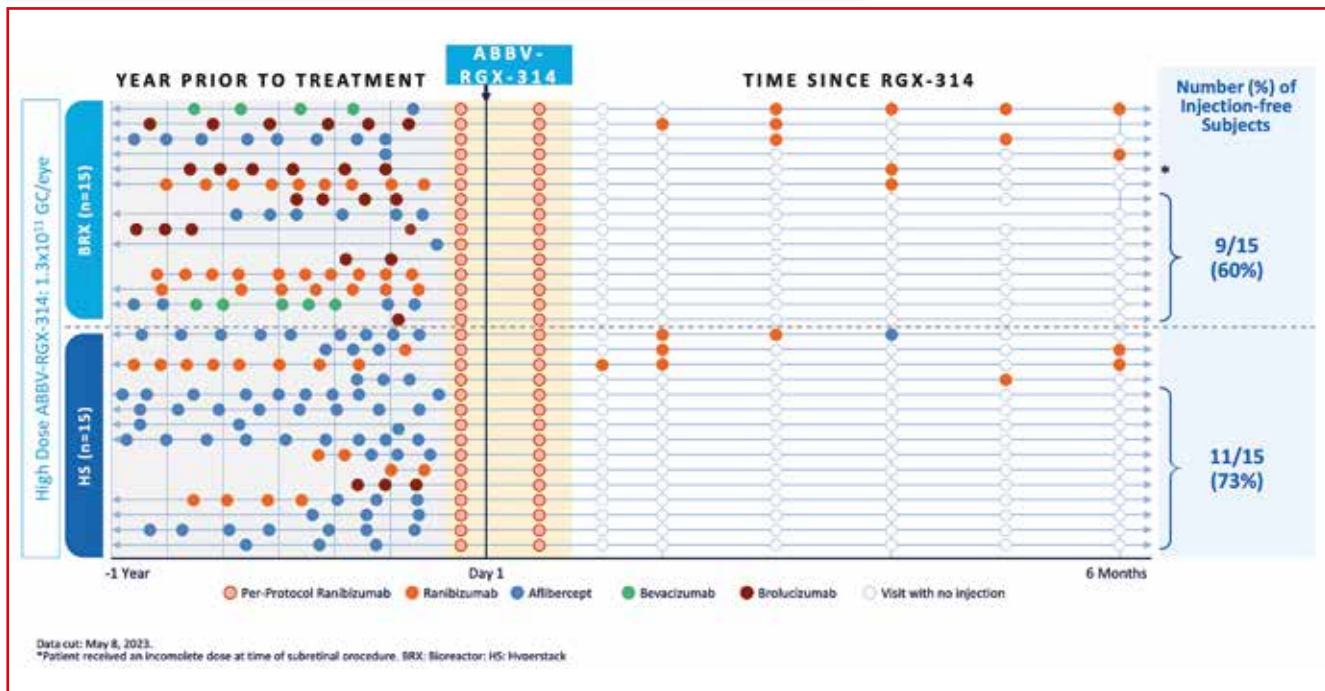


Fig. 12: Les résultats de la phase I montrent une très nette diminution de la nécessité de retraiter les patients ayant une DMLA exsudative après l'injection du RGX-314 en sous-rétinien.

Les explications possibles du développement de l'atrophie incluent des réactions immunitaires contre le génome du vecteur ou contre la capside. L'atrophie n'a pas entraîné, à court terme, de baisse

de l'acuité visuelle ou encore de dégradation du seuil d'adaptation à l'obscurité (FST). Cependant, un suivi à long terme est nécessaire afin de rechercher les conséquences de l'atrophie.

Le succès de cette thérapie génique a inspiré d'autres recherches ciblant d'autres mutations génétiques. De nombreux essais cliniques sont actuellement en cours dans la choroidérémie et d'autres

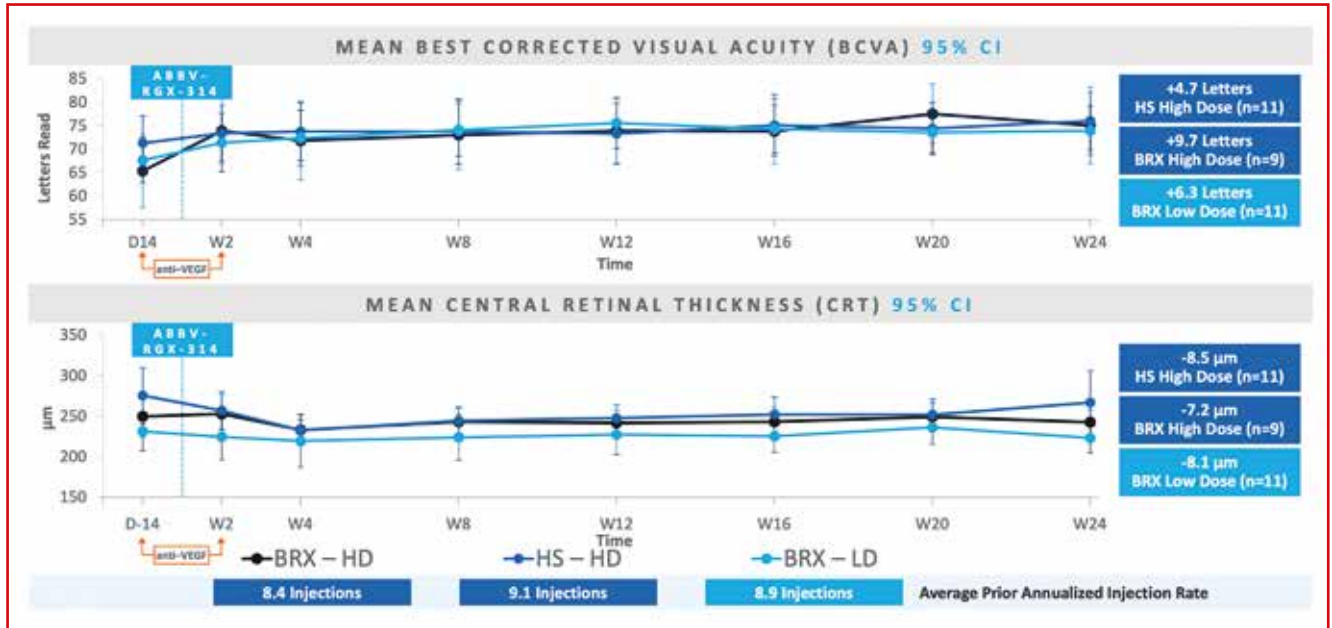
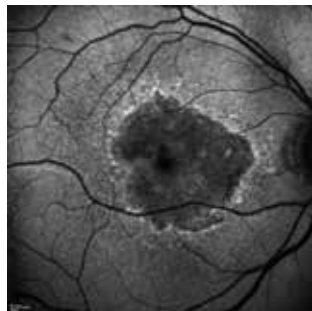


Fig. 13: Modification de l'acuité visuelle et de l'épaisseur de la rétine après injection sous-rétienne de RGX-314 chez des patients ayant une DMLA exsudative.

Critères anatomiques

1/2020



2/2023

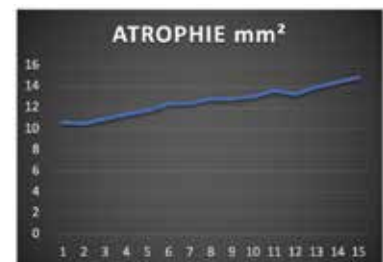
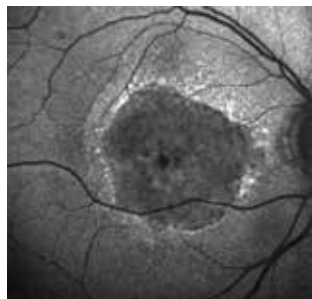


Fig. 14: DMLA atrophique. Il y a une augmentation de la zone d'atrophie au cours du temps.

rétinopathies pigmentaires. C'est pour cette raison que tout patient atteint d'une dystrophie rétinienne héréditaire doit avoir une consultation avec génotypage dans un centre de référence pour bénéficier d'un traitement ou se voir proposer une participation à un essai clinique.

2. DMLA exsudative

Plusieurs études sont en cours pour traiter la DMLA néovasculaire par un traitement génique. Le RGX-314 est constitué du vecteur AAV8, qui code un fragment d'anticorps conçu pour inhiber le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) [10]. Le vecteur est injecté par voie sous-rétinienne ou supra-choroïdienne. L'ADVM-022 est également un vecteur adénovirus qui code pour un fragment d'anticorps anti-VEGF, injecté par voie intravitréenne. Les résultats des études de phase I de ces deux traitements sont très séduisants et montrent un transfert durable du gène de l'anti-VEGF et une très nette diminution de la nécessité de faire des injections d'anti-VEGF par voie intravitréenne chez les patients (fig. 10 et 11). Il y a une augmentation de l'acuité visuelle

et une diminution de l'épaisseur de la rétine chez certains patients (fig. 12). Plusieurs études de phase II sont en cours afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ces nouveaux traitements, en particulier l'apparition de phénomène inflammatoire.

3. DMLA atrophique

Des études portent sur le traitement de la DMLA atrophique par transfert de gène du complément Factor I (Adverum Biotechnologies) ou par augmentation de la production de CD59 qui inhibe le complément (Janssen) (fig. 13).

Traitement de la DMLA atrophique par inhibiteur du complément

Deux traitements de la DMLA atrophique inhibant le complément viennent d'avoir l'autorisation de la FDA dans le traitement de la DMLA atrophique (fig. 14) :
– le Pegcetacoplan (Syfovre) inhibe le C3 [11]. Les injections sont tous les mois ou tous les deux mois. Les résultats à deux ans montrent une réduction de l'élargissement de la zone d'atrophie géographique de 20 % (fig. 15). Les résultats sont meilleurs lorsque l'atrophie est extra-fovéolaire avec une



Fig. 15: Le Pegcetacoplan (Syfovre), inhibiteur du C3, et l'Avacincaptad Pegol (Izervay), inhibiteur du C5, viennent d'avoir l'autorisation de la FDA dans le traitement de la DMLA atrophique.

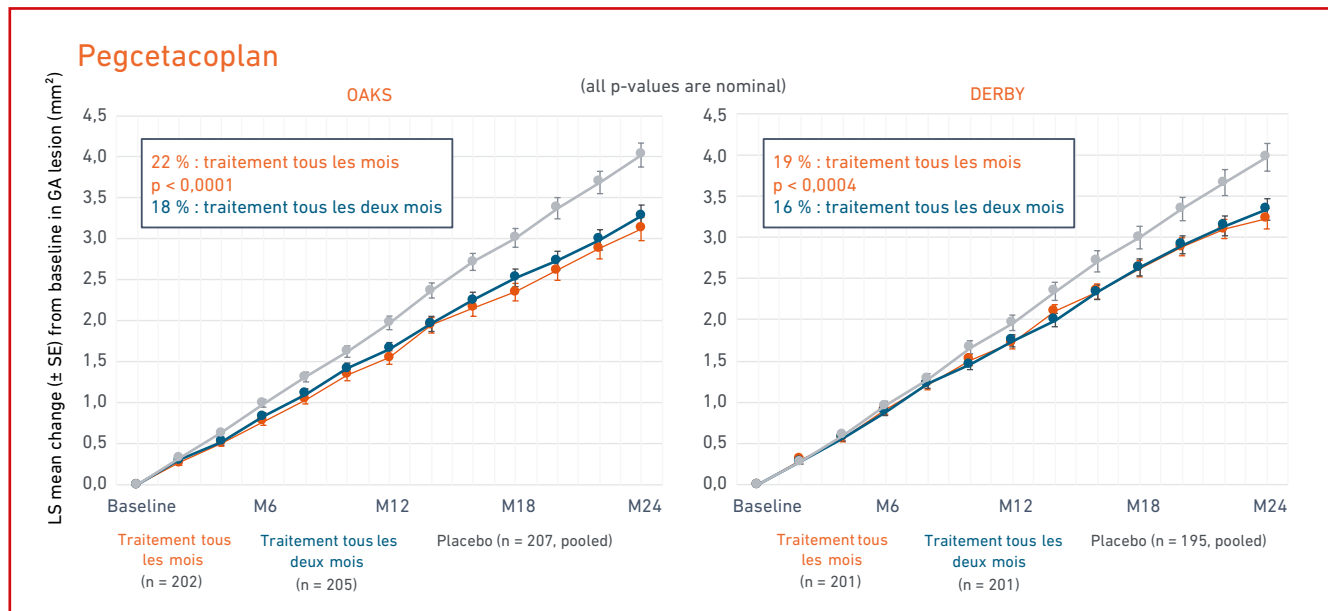


Fig. 16: Le traitement par un inhibiteur du complément Pegcetacoplan (Syfovre) tous les mois ou tous les deux mois diminue la progression de la zone d'atrophie par rapport au placebo.

diminution de l'élargissement de 22 à 26 %. Il y a une diminution de la perte et de l'altération des photorécepteurs chez les patients traités [12] (**fig. 16**). Il n'y a pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne l'acuité visuelle ou encore la vitesse de lecture entre le groupe traité et le groupe témoin (**fig. 17 et 18**). Il existe une augmentation de l'incidence des néovaisseaux choroïdiens de 7 à 12 % selon la fréquence des injections (*versus* 3 % dans le groupe placebo). Par ailleurs, la survenue de rares vascularites occlusives a été

récemment rapportée aux États-Unis où le médicament est désormais commercialisé;

– l'Avacincaptad Pegol (Izervay) inhibe le C5 [13]. Les résultats à un an retrouvent une diminution de la progression de l'atrophie de 14 % (étude Gather 2) à 27 % (étude Gather 1). On note la présence d'une complication néovasculaire chez 7 à 9 % des patients traités. Il n'y a pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne la baisse de l'acuité visuelle entre le groupe traité et le groupe témoin.

Conclusion

Les inhibiteurs du complément et la possibilité de transfert de gène dans les dystrophies rétinienues et la DMLA exsudative ouvrent de nouvelles possibilités de traitement chez des patients ayant des pathologies pour lesquelles nous étions jusque-là désarmés.

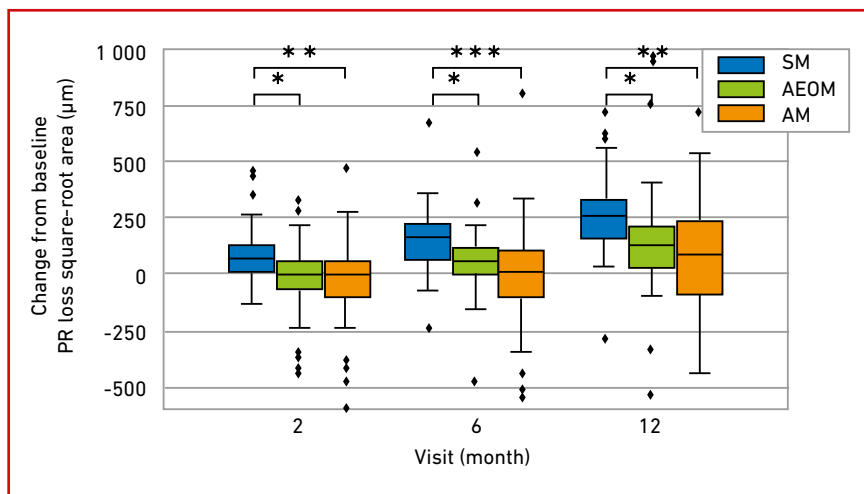


Fig. 17 : L'effet du traitement au Pegcetacoplan sur le maintien des photorécepteurs dans la DMLA atrophique par une analyse OCT basée sur l'intelligence artificielle. SM : placebo. AEOM : injection de Pegcetacoplan tous les deux mois. AM : injection de Pegcetacoplan tous les mois. Il y a une moins grande destruction des PR chez les patients traités que chez les patients du groupe placebo à 2, 6 et 12 mois [6].

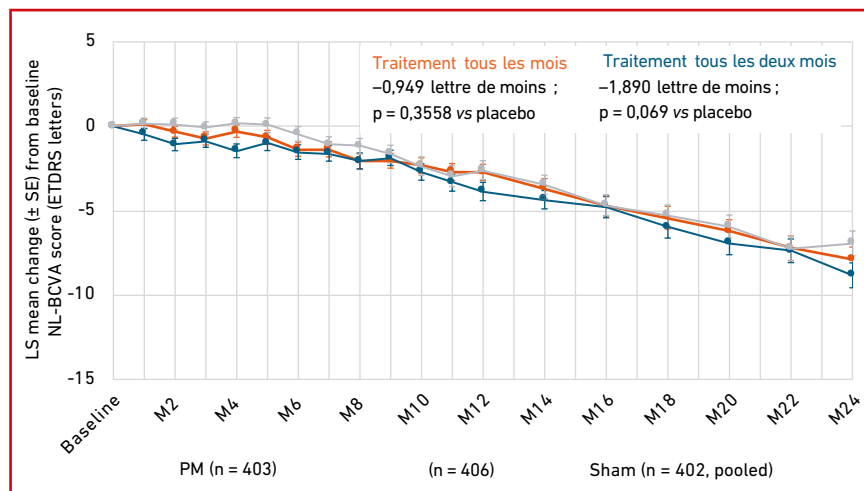


Fig. 18 : Il n'y a pas de différence de perte d'acuité visuelle chez les patients traités par Pegcetacoplan *versus* placebo.

BIBLIOGRAPHIE

1. LAFOREST T, KÜNZI M, KOWALCZUK L *et al*. Transscleral optical phase imaging of the human retina. *Nat. Photonics*, 2020;14:439-445.
2. MAMAEVA D, JAZOULI Z, DiFRANCESCO ML *et al*. Novel roles for voltage-gated T-type Ca²⁺ and ClC-2 channels in phagocytosis and angiogenic factor balance identified in human iPSC-derived RPE. *FASEB J.*, 2021;35:e21406.
3. KASHANI AH, LEBKOWSKI JS, HINTON DR *et al*. Survival of an HLA-mismatched, bioengineered RPE implant in dry age-related macular degeneration. *Stem Cell Reports*, 2022;17:448-458.
4. BIRD A. Role of retinal pigment epithelium in age-related macular disease: a systematic review. *Br J Ophthalmol*, 2021;105:1469-1474.
5. ZEKAVAT S, SEKIMITSU S, YE Y *et al*. Photoreceptor Layer Thinning Is an Early Biomarker for Age-Related Macular Degeneration: Epidemiologic and Genetic Evidence from UK Biobank OCT Data. *Ophthalmology*, 2022;129:694-707.
6. PFAU M. Progression of Photoreceptor Degeneration in Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*, 2020;138:1026-1034.
7. ZEKAVAT SM, LU J, MAUGEAIS C, MAZER NA. An in silico model of retinal cholesterol dynamics (RCD model): insights into the pathophysiology of dry AMD. *J Lipid Res*, 2017;58:1325-1337.
8. RUSSELL S, BENNETT J, WELLMAN JA. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised,

- Randomized Pivotal Phase 2/3 Trial.
Ophthalmology, 2021;128:576-586.



S RAZAVI
Centre Ophtalmologique
Saint-Exupéry, TOURS.

L'auteur a déclaré être consultant pour Novartis, Bayer, Roche, Apellis.

réalités

OPHTALMOLOGIQUES

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à :
Performances Médicales
 65, rue d'Aguesseau – 92100 Boulogne-Billancourt
Déductible des frais professionnels



Bulletin d'abonnement

E-mail: _____

■ Règlement

Signature:

NOTES

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Les colorants BLutein™

Nouvelle gamme de colorants chirurgicaux
pour le segment postérieur et antérieur de l'œil
offrant les propriétés anti-oxydantes de la lutéine
pour optimiser la tolérance.

Contient de la lutéine et du PBB® breveté, tous deux sélectionnés
pour leur profil de sécurité optimisé et leur efficacité prouvée.¹⁻²



Coloration
du vitré



Coloration
de l'ILM



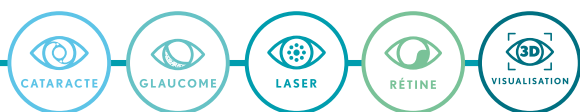
Coloration de
l'ILM et de l'ERM



Coloration de la
capsule antérieure

PBB® : Pure Benzyl-Brilliant

ERM : Membrane épirétinienne ; ILM : Membrane limitante interne.



Références

1. Romano MR *et al*, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2018; 256:1573-1580. 15. European Patent EP 3 692 101 B1. 16. Spadaro A *et al*, Frontiers Pharmacol. 2020; 11: 708. 2. Bucolo C *et al*, Poster #39-A0113. Presented at ARVO Annual Meeting 2019.

Les colorants BLutein™ sont des colorants intraoculaires réservés à l'usage des chirurgiens ophtalmologistes. DYE100 et DYE200 sont des colorants intraoculaires pour la coloration de la capsule antérieure dans la procédure chirurgicale d'opération de la cataracte. DYE300 est un colorant spécifique du vitré, DYE400 est un colorant de l'ILM et DYE500 est un colorant de l'ILM et de l'ERM pour la procédure chirurgicale du segment postérieur. Dispositifs médicaux de Classe IIa. Organisme Notifié ICIM S.P.A. : CE 0425. Fabricant : Alpha Instruments s.r.l, Italie. Lire attentivement les instructions figurant dans la notice ou sur l'étiquetage. Dispositif médical pris en charge par les organismes publics d'assurance maladie au titre de leur inclusion dans le financement des groupes homogènes de malades et de séjour relatifs aux interventions intraoculaires. Bausch & Lomb France SAS à associé unique au capital de 163 650 150 € immatriculée au RCS de Montpellier sous le n°240 275 650 dont le siège social est sis 416, rue Samuel Morse - CS 79005 - 34967 Montpellier. Août 2023 - © Bausch & Lomb. 23/10/BAUSCHLOMB/PM/005.

BAUSCH + LOMB
Mieux voir. Mieux vivre.



Plus de
10 ans d'expertise
**POUR RELEVER SANS CESSER LES DÉFIS
DE LA PRISE EN CHARGE**

DMLA: EYLEA® est indiqué en **1^{re} intention** dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge¹⁻³.

expertise
TREAT & EXTEND*

Prendre en charge les patients en limitant l'impact du traitement⁴

expertise
FLEXIBILITÉ

Administration proactive et personnalisable avec des intervalles de 4 à 16 semaines dès la 1^{re} année¹

expertise
DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

Efficacité évaluée dans un programme complet d'essais cliniques randomisés et en vie réelle⁵

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



EYLEA® 40 mg/mL
solution injectable
en flacon
EYLEA® 40 mg/mL
solution injectable en
seringue préremplie

Pour une information complète, vous pouvez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit en flashant ce QR Code ou directement sur :
- La base de données publique des médicaments pour EYLEA® 40 mg/mL solution injectable en flacon et en seringue préremplie (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.choixRecherche=medicament&txtCaracteres=EYLEA>)
- le site de Bayer (<https://www.bayer.com/fr/fr/france>).

Conditions de prescription et de délivrance : Liste I. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Uniquement sur ordonnance. Remb. Séc. Soc. 100 % et agréé aux collectivités.
Pharmacovigilance / Information médicale (N° vert) : 0 800 87 54 54

* Après la période d'induction, l'intervalle entre deux injections peut être maintenu à deux mois ou davantage étendu en « Treat & Extend » (ajustements de 2 ou 4 semaines entre les injections)¹.
1. RCP EYLEA®. 2. HAS. Avis de la CT EYLEA® du 03/04/2013. 3. HAS. Avis de la CT - Place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS®, EYLEA® et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme humide de la DMLA. 11/10/2017. 4. Ohji M, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR. Adv Ther. 2020;37(3):1173-1187. 5. ClinicalTrials.gov. Consulté le 19 juin 2023. Disponible à l'adresse : https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=EYLEA&Search=Apply&recrs=e&age_v=&gndr=&type=&rstt=