

Session « Club Francophone des Spécialistes de la Rétine (CFSR) »

L'imagerie grand champ devient-elle incontournable dans la prise en charge des pathologies rétinienne ?

D'après le Pr Marie-Noëlle DELYFER

Quand kyste rétinien ne veut pas toujours dire œdème

D'après le Pr Alain GAUDRIC

Que peut faire l'IA aujourd'hui en imagerie rétinienne ?

D'après Mr Mathieu LAMARD

L'IA dans notre pratique quotidienne : Pour qui ? Quand ? Comment ?

D'après le Pr Pascale MASSIN

CRSC : en a-t-on fini avec l'éplérénone ?

D'après le Dr Elodie BOUSQUET

Traitement de l'œdème maculaire diabétique par acétonide de fluocinolone : retour d'expérience

D'après le Pr Stéphanie BAILLIF

Diagnostic sérologique et moléculaire d'une uvéite

D'après le Pr Christophe CHIQUET

Toxoplasmose oculaire : comment traiter les poussées et prédire les récurrences ?

D'après le Pr Laurent KODJIKIAN



L'imagerie grand champ devient-elle incontournable dans la prise en charge des pathologies rétiniennees ?

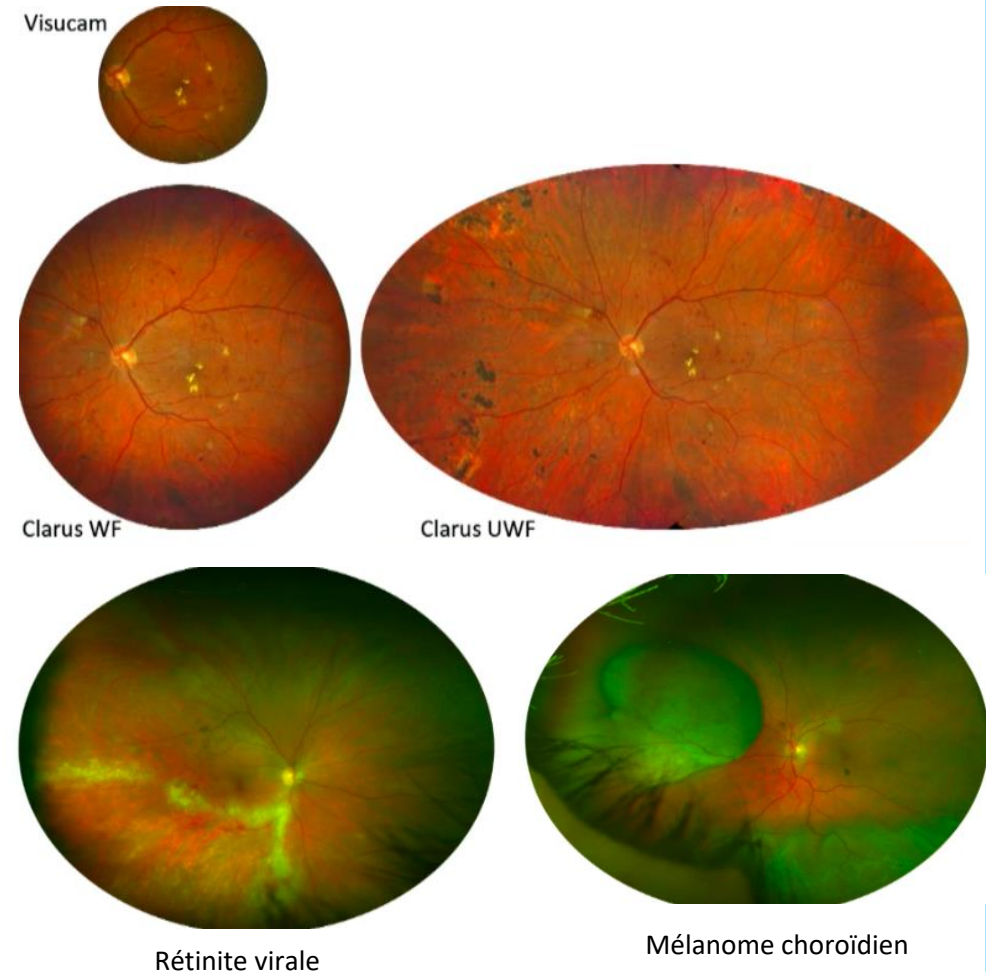
D'après le Pr Marie-Noëlle DELYFER



Compte-rendu du
Dr Sarah TOUHAMI
(Paris)

Imagerie grand champ

- Un bon vers l'avant pour l'imagerie rétinienne permettant de couvrir près de 140 degrés de la surface rétinienne en un seul cliché:
 - Visucam: 30-45°
 - Eidon: 60°
 - Clarus: 90° (1 cliché) , 135° (2 clichés)
 - Optos 135° (1 cliché, ultra-grand champ)
- Améliore le dépistage, la prise en charge et le suivi de pathologies rétinienne périphériques
 - Devenu quasi incontournable pour le diagnostic et suivi de la rétinopathie diabétique
 - Largement employé dans le cadre d'autres pathologies rétiniennes vasculaires périphériques permettant de guider le traitement par PPR par exemple: OVCR, Drépanocytose
 - Suivi de foyers rétiens inflammatoires et/ou infectieux: Ex: rétinite à CMV
 - Apport important pour les pathologies tumorales notamment le suivi sous traitement
- Vertus pédagogiques et pour expliquer la pathologie au patient



Imagerie grand champ

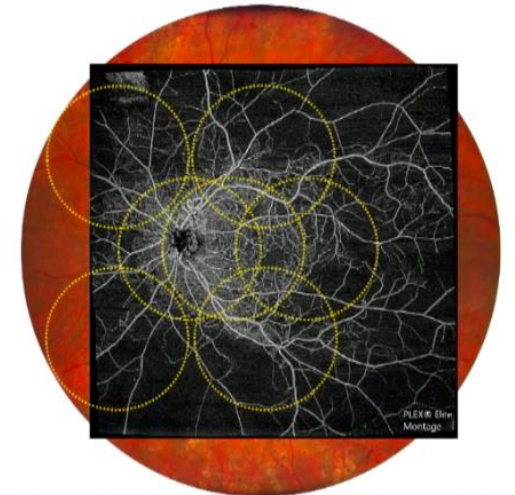
- Bonne qualité également pour les pathologies maculaires ou papillaires (DMLA, glaucome)
- Le grand champ peut aussi fournir une imagerie multimodale (autofluorescence bleue ou verte, angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine)
- On dispose également d'OCT et d'OCT angiographie grand champ (ex Plexelite®)
 - Permet de diagnostiquer de façon non invasive des néovaisseaux prérétiniens ou une ischémie rétinienne
 - Permet sur des clichés B scan d'évaluer des pathologies maculaires notamment chirurgicales ou liées à la myopie forte



DMLA atrophique en Clarus®



Angiographie à la fluorescéine Optos®



OCT angiographie grand champ Plexelite®



Quand kyste rétinien ne veut pas toujours dire œdème

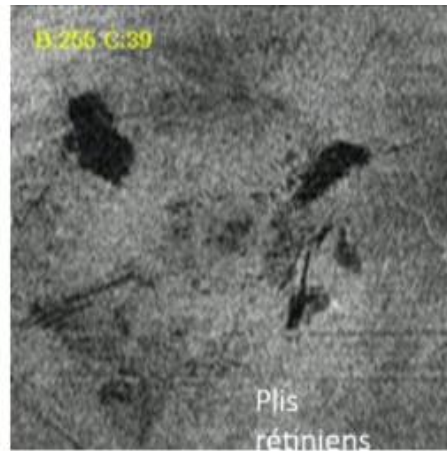
D'après le Pr Alain GAUDRIC



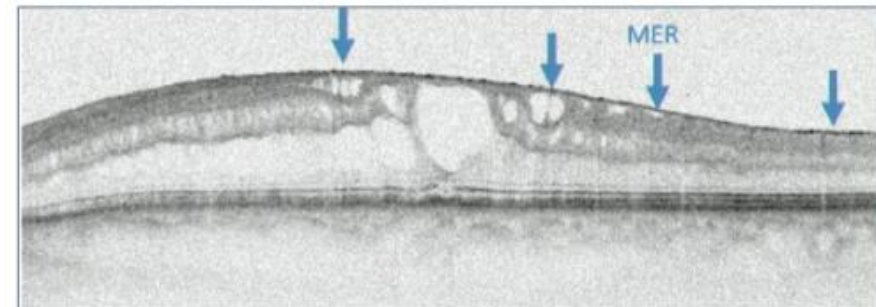
Compte-rendu du
Dr Sarah TOUHAMI
(Paris)

Définition de l'œdème maculaire

- Œdème maculaire (OM) = la définition la plus classique correspond à une diffusion et une accumulation de fluorescéine dans la rétine maculaire, vues à l'angiographie
- En OCT, cela s'associe à un épaissement maculaire avec la présence ou non de logettes cystoïdes= OM vasogénique
- Cependant la présence de cavités kystiques en OCT n'est pas synonyme d'une rupture de la barrière hématorétinienne (BHR) = OM sans diffusion en angiographie = maculopathies cystoïdes



Exemple de maculopathie cystoïde due à une membrane épirétinienne, sans diffusion en angiographie



Maculopathie vasogénique

Maculopathies vasogéniques:

- Les causes principales d'œdèmes maculaires cystoïdes avec diffusion (rupture de la BHR) sont:
 - Vasculopathies rétiniennes (Diabète, OVCR, maculopathie radique)
 - Inflammatoire ou uvéitique (dont Irvine Gass)
 - Maladies de l'interface vitréomaculaire (TVM, membranes)
 - Toxicité médicamenteuse (Fingolimod, Checkpoint inhibiteurs, rétinoïdes, prostaglandines)
 - Dystrophies (RP)
 - Tumeurs (mélanome choroidien, hémangiome choroidien, tumeur vasoproliférative)
 - DMLA
- Ils répondent en général à un traitement par anti VEGF, stéroïdes ou Diamox®

Maculopathie cystoïde

Maculopathies cystoïdes

- Les principale causes d'œdèmes maculaires cystoïdes sans diffusion (sans rupture de la BHR) sont :
 - Maladies héréditaires : ex, Bestrophinopathie, Rétinoschisis lié à l'X, Sd des cônes bleus
 - Certaines membranes ou tractions vitréomaculaires
 - Certaines toxicités médicamenteuses : ex, taxanes, tamoxifène, chloroquine, niacine
 - CRSC
 - Cancer associated retinopathy (CAR)
 - Fovéoschisis myopique et fossettes colobomateuses de la papille
 - Glaucomes avancés
 - Ils répondent rarement aux anti VEGF, ou aux stéroïdes
- Importance de distinguer les deux types d'entités



Dr S Nghiem-Buffet



Que peut faire l'IA aujourd'hui en imagerie rétinienne ?

D'après Mr Mathieu LAMARD

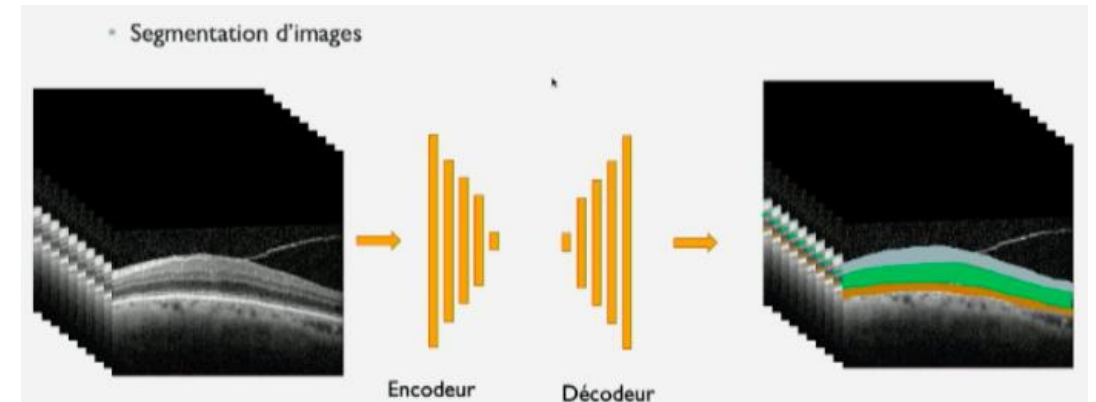
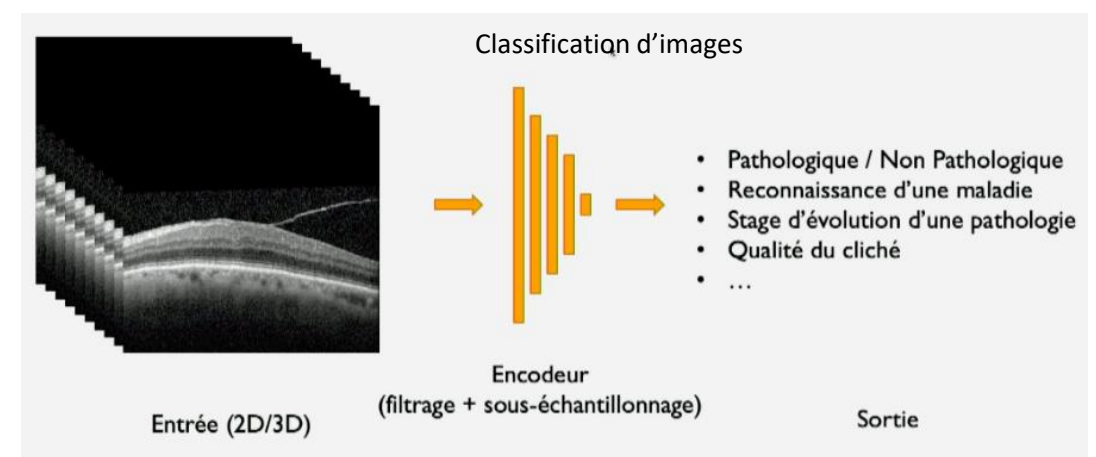


Compte-rendu du
Dr Sarah TOUHAMI
(Paris)

Que peut faire l'IA

Les fonctions et limites

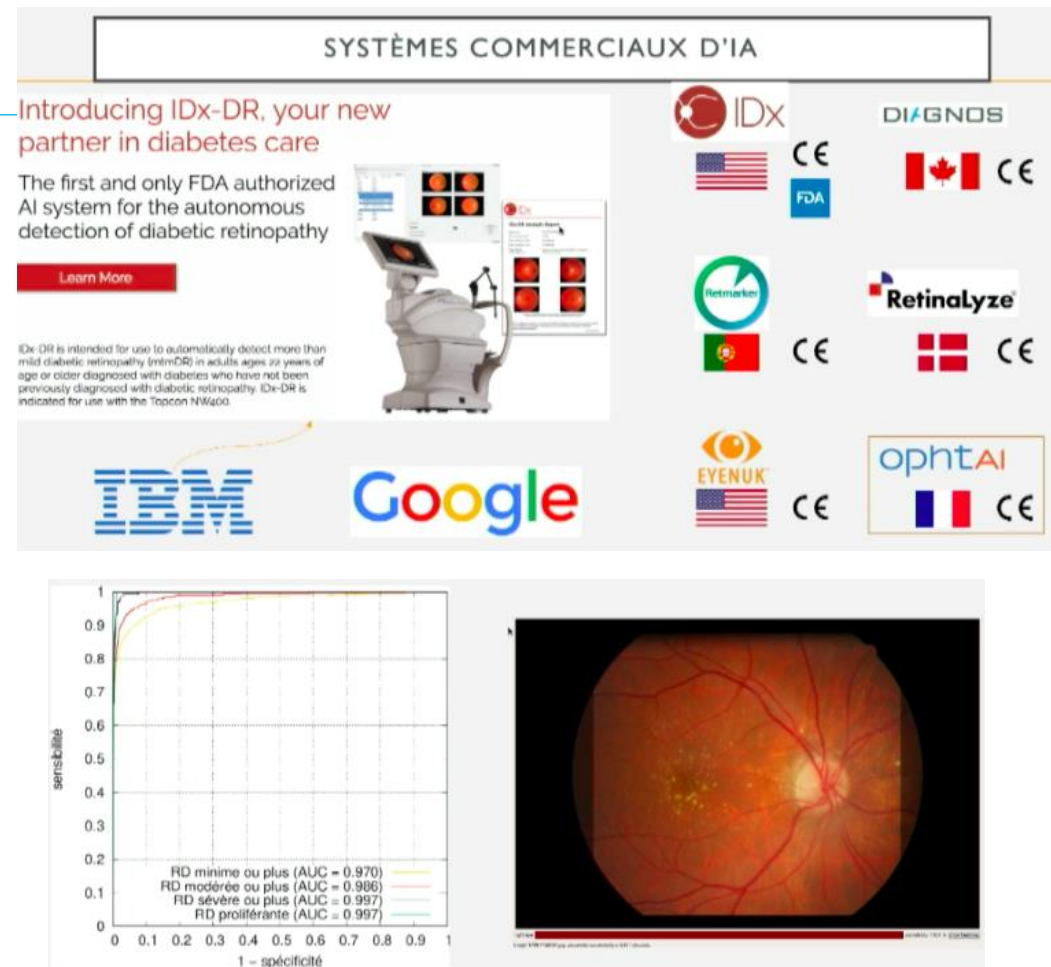
- Triage d'images: permettant de dire si un examen est normal versus anormal, de reconnaître une maladie (ex: diabète) ou d'en suivre l'évolution
- Segmentation: employé au quotidien dans la segmentation des imageries OCT par exemple
- Limites: l'apprentissage
 - Il est nécessaire de réaliser un entraînement avec des milliers d'images (il est donc nécessaire d'avoir de très grandes bases de données)
 - Il faut également des labels humains de bonne qualité (qui valident le diagnostic)



Que peut faire l'IA

L'IA se base surtout sur les rétinophotographies mais se développe également pour l'emploi des images OCT

- Plusieurs compagnies commercialisent déjà des machines/logiciels d'IA pour le dépistage de la rétinopathie diabétique avec un marquage CE/FDA validé:
 - USA: IDx
 - France (Brest): Société OphtAI
- L'IA est également employée pour d'autres pathologies fréquentes comme la DMLA ou le glaucome
- L'entraînement des systèmes est toutefois plus compliqué pour des pathologies plus rares (ex: uvéites)

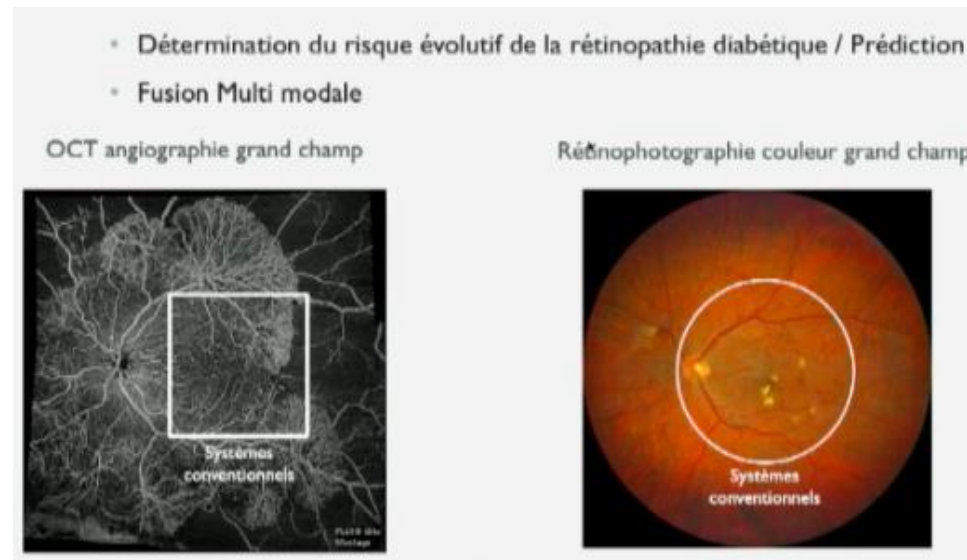


OphtAI (ici on voit l'excellente performance du système avec une aire sous la courbe ROC autour de 0.99)

Que peut faire l'IA

Le futur de l'IA:

- Elle permettra dans un avenir proche de prédire l'évolution de certaines pathologies
- Ex: Projet Evired pour la prédiction de l'évolution de la rétinopathie diabétique, basé sur les imageries par rétinophotographies + OCT + histoire clinique du patient



Projet EVIRE, CHU Lariboisière



L'IA dans notre pratique quotidienne : Pour qui ? Quand ? Comment ?

D'après le Pr Pascale MASSIN



Compte-rendu du
Dr Sarah TOUHAMI
(Paris)

Que peut faire l'IA

Les intérêts de l'IA pour l'ophtalmologiste : diagnostic, organisation, aide à la réalisation de tâches rébarbatives

-Aide au diagnostic :

- Aider à faire des diagnostics rares et graves
- Prédire le devenir du patient selon ses caractéristiques
- Proposer une prise en charge personnalisée

-Aide à l'organisation :

- Sélectionner les patients urgents (ex : Deep Mind a développé un outil basé sur l'OCT pour référer les patients les plus urgents)

-Aide pour les tâches rébarbatives

- Ex : Dépistage de la rétinopathie diabétique, pour l'instant cela est réalisé dans le cadre d'un réseau humain de dépistage (Ex : Réseau OphDiat)
- Création de nombreux logiciels d'IA pour permettre un dépistage automatisé : Ex OphtAI dont la sensibilité est de 99%



Que peut faire l'IA

- Attention: les logiciels ne sont pas entraînés pour les pathologies (parfois rares) associées
- Qui s'en servira ?
 - Les ophtalmologues
 - Les orthoptistes, infirmiers et assistants médicaux dans le cadre de réseaux de dépistage
 - Pharmaciens et opticiens: non prévu pour l'instant
 - Tout cela doit s'organiser autour d'un réseau centré sur l'ophtalmologue pour garantir l'efficacité et la sécurité du processus
- Quand va-t-on utiliser l'IA en pratique courante :
 - Il faut attendre une étape réglementaire par les HAS
 - Définir le modèle économique et la valorisation de l'acte de lecture automatique
 - Le cadre légal de responsabilité



CRSC : en a-t-on fini avec l'éplérénone ?

D'après le Dr Elodie BOUSQUET



Compte-rendu du
Dr Sarah TOUHAMI
(Paris)

En a-t-on fini avec l'éplérénone

Quel était le rationnel de l'utilisation de l'éplérénone ?

- L'activation des récepteurs aux minéralo-corticoides chez l'animal est associée avec une augmentation de l'épaisseur choroïdienne
- Facteurs de risque connus de CRSC : rôle des corticoïdes, prédominance masculine (progestatifs= puissants antagonistes des récepteurs aux minéralo-corticoides)
- Génétique: polymorphismes connus sur les gènes des récepteurs des minéralo-corticoides

Avant l'étude VICI:

- Nous disposions de 4 études principales dont 3 montraient une efficacité de l'éplérénone dans la CRSC : mais études non contrôlées ni randomisées, effectifs faibles et suivi court des patients

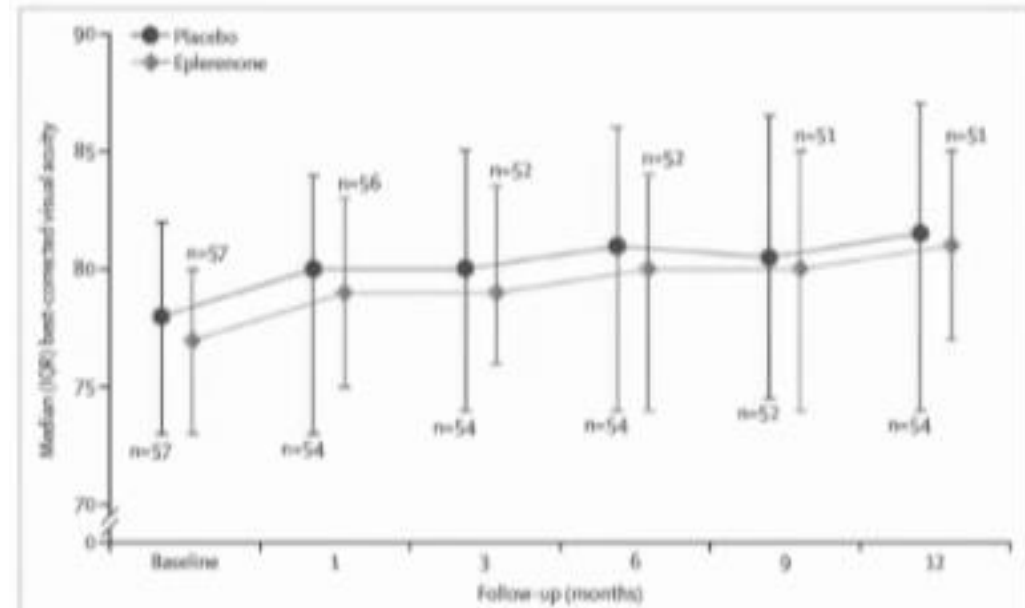
Etude VICI: Etude multicentrique, prospective contrôlée randomisée évaluant l'éplérénone versus placebo

- CRSC chroniques de plus de 4 mois
- Efficacité : Acuité visuelle à 1 an, épaisseur rétinienne et choroïdienne, présence de DSR
- Tolérance : survenue d'effets secondaires

En a-t-on fini avec l'éplérénone

Etude VICI : Etude multicentrique, prospective contrôlée randomisée évaluant l'éplérénone versus placebo

- 57 patients par groupe
- Pas de différence d'acuité visuelle à un an entre les deux groupes
- Pas de différence en terme de résolution du DSR, de l'épaisseur maculaire centrale ou choroïdienne entre les deux groupes



En a-t-on fini avec l'éplérénone

Etude SPECTRA (d'après Dr JF Boon, Euretina)

- Etude multicentrique prospective randomisée comparant la PDT ½ dose à l'éplérénone
- Patients atteints de CRSC chronique (liquide sous rétinien (LSR) depuis au moins 6 semaines), avec acuité visuelle > 1/10^{ème}
- Exclusion des patients avec LSR > 18 mois
- Randomisation 1/1 (groupe 1: Traitement PDT ½ dose, guidé par angiographie ICG , groupe 2: Traitement par Eplérénone (25mg/j pendant 1 semaine puis 50 mg/j si bien toléré)
- Critères de jugement :
 - Résultats à 3 mois
 - Principal: absence de liquide sous rétinien à M3
 - Secondaires: acuité visuelle, micropérimétrie, qualité de vie (VFQ 25) à M3

En a-t-on fini avec l'éplérénone

Etude SPECTRA (d'après Dr JF Boon, Euretina) :

Supériorité de la PDT ½ dose versus Eplérénone

- Résolution complète du LSR à M3 : 78% (de N=53) dans le groupe PDT versus 17% (de N=54) dans le groupe Eplérénone ($p < 0.001$)
- Acuité visuelle (ETDRS) à M3: 84 (N=53) dans le groupe PDT versus 82.9 (N=54) dans le groupe Eplérénone ($p = 0.6$)
- Micropérimétrie (décibels) à M3 : 25.4 (N=53) dans le groupe PDT versus 24 (N=54) dans le groupe Eplérénone ($p = 0.04$)

Conclusion:

- Il pourrait en effet s'agir de la fin de l'Eplérénone per os dans l'indication de la CRSC chronique
- L'éplérénone ne pénètre que peu ou pas dans la rétine lorsqu'administrée oralement
- Des IVT d'Eplérénone pourraient être développées dans un futur proche
- Des microsphères de spironolactone sont d'ores et déjà à l'étude



L'avenir de la DMLA atrophique

D'après le Dr Yannick LE MER



Compte-rendu du
Dr Sarah TOUHAMI
(Paris)

Que peut on proposer pour les patients atteints de DMLA atrophique

Proposer systématiquement une aide basse vision

Certains traitements sont en cours d'étude pour ralentir la progression de l'atrophie

- Apellis trial : APL-2 (inhibiteur du facteur 3 du complément) en injections intravitréennes mensuelles
- Zimura trial : Inhibiteur du facteur 5 du complément en injections intravitréennes mensuelles

Mais risque de conversion néovasculaire, en particulier chez les patients présentant un double layer sign ou une néovascularisation choroïdienne controlatérale

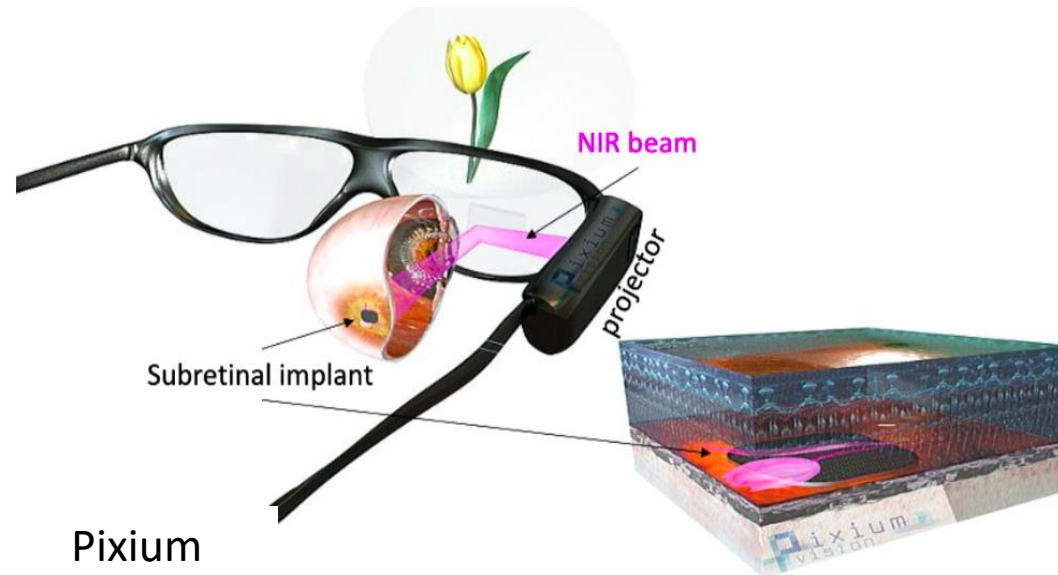
Le futur:

- Cellules souches de l'épithélium pigmentaire : peu probant pour l'instant car il faut également remplacer les photorécepteurs
- Remplacer les photorécepteurs disparus par des photodiodes (système prima) : insert sous rétinien

Que peut on proposer pour les patients atteints de DMLA atrophique

Système prima :

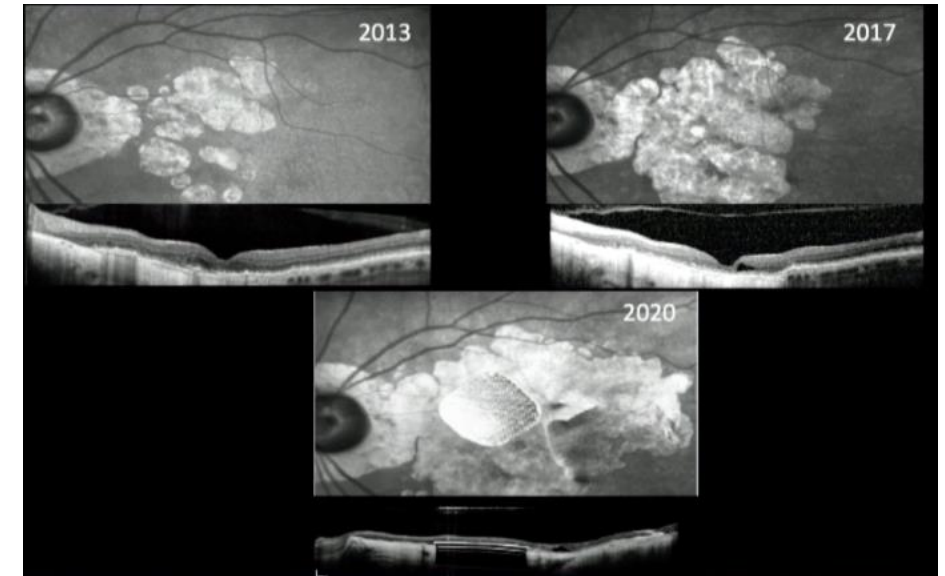
- Lunettes transparentes
- Caméra au centre de la monture transformant le signal vidéo en signal infrarouge envoyé ensuite sur la puce
- Mise en place après vitrectomie avec un tamponnement par huile de silicone



Que peut on proposer pour les patients atteints de DMLA atrophique

Système prima :

- Résultats préliminaires pour les 5 patients implantés
 - Implantation sous les photorécepteurs hormis pour une patiente (sous l'épithélium pigmentaire)
 - Acuité visuelle stable ou légèrement augmentée
 - 2 Effets secondaires oculaires : un DR et une hypertonie oculaire



Exemple de patiente implantée



Traitement de l'œdème maculaire diabétique par acétonide de fluocinolone : retour d'expérience

D'après le Pr Stéphanie BAILLIF



Compte-rendu du
Dr Sarah TOUHAMI
(Paris)

Acétonide de Fluocinolone dans l'OMD : étude de vraie vie

Background :

- Peu d'études de vraie vie concernant l'implant d'acétonide de fluocinolone (Iluvien®)
- Particularité Française: injecter systématiquement 1 ou plusieurs implants de dexaméthasone avant d'entamer un traitement par Iluvien®

Design:

- Etude de vraie vie, rétrospective du CFSR, Fichier de recueil adressé aux membres du CFSR
- Cas l'Iluvien® injectés en France avec un recul minimal de 6 mois

Acétonide de Fluocinolone dans l'OMD : étude de vraie vie

Résultats:

- 97 yeux, âge moyen de 69.6 ans, 54.6% de femmes, 94% de DT2, HBA1c moyenne : 7.4%
- Pseudophaquie dans 94% des cas, PPR complète dans 60% des cas, Glaucome : 11.3% des cas (majorité de monothérapies mais quelques bi ou trithérapies)
- Ancienneté moyenne du diabète : 24.2 années
- Ancienneté moyenne de l'OMD : 70.4 mois
- Nombre moyen d'IVT de dexaméthasone (Ozurdex®) précédemment reçues : 6.4
- Délai moyen de récurrence sous Ozurdex® : 14.7 semaines
- Délai entre le dernier Ozurdex® et l'Iluvien® : 6.1 semaines
- IVT bilatérales d'Iluvien® : 21 patients

Acétonide de Fluocinolone dans l'OMD : étude de vraie vie

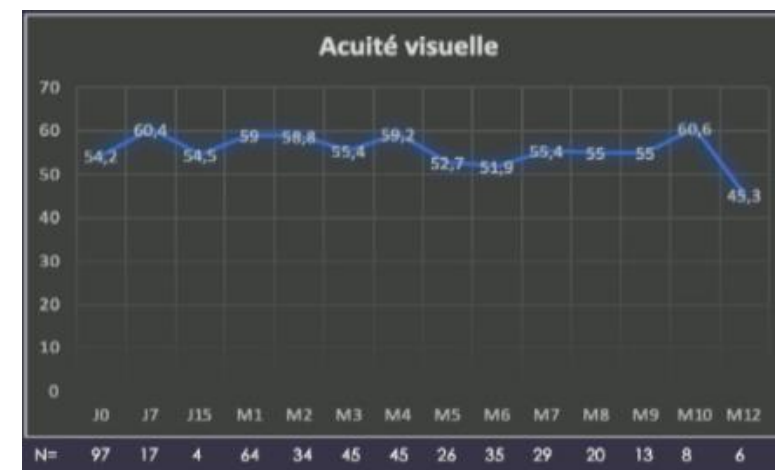
Résultats:

- Acuité visuelle : reste stable pendant le temps
- Epaisseur maculaire : abaissement dès le premier mois puis stabilité
- Pression oculaire : Maintien en dessous de 20 mmHg pour toute la cohorte
- Traitement additionnel dans 22.7% des cas
 - Principalement par Ozurdex® (59%)
 - Autres : anti VEGF (36.4%), laser (9%)
- Complications:
 - Cataracte : 1 cas à 8 mois
 - Ajout de traitement hypotonisant: 7 cas
 - Chirurgie filtrante, SLT, endophtalmie: 0

Conclusion:

- Acuité stable
- Bonne tolérance tensionnelle
- Diminution de l'épaisseur rétinienne soutenue dans le temps
- Peu de traitements adjuvants comparativement aux études princeps (22%)

Avant Iluvien	
Acuité visuelle moyenne (lettres)	54.2
Pression intraoculaire moyenne (mmHg)	14.4
PIO > 25 (N)	4
Epaisseur maculaire (microns)	443



Inflammation oculaire



Diagnostic sérologique et moléculaire d'une uvéite

D'après le Pr Christophe CHIQUET



Compte-rendu du
Dr Sarah TOUHAMI
(Paris)

Les outils diagnostiques en uvéite

Les outils sérologiques:

Il faut toujours tenir compte de la prévalence dans la population étudiée pour établir l'imputabilité, ainsi que des positivités croisées (ex pour les spirochètes)

La seule sérologie systématiquement demandée devant une uvéite est la sérologie syphilitique

Les sérologies (les plus fréquentes) disponibles sont:

Bactéries:

- Spirochètes (Lyme, Syphilis, Leptospires)
- Bartonella Henselae
- Chlamydia Trachomatis
- Coxiella Burnetii, Rickettsia, Tropheryma Whipplei IgM

Virus: surtout les herpès (intérêt plutôt d'une sérologie négative)

- HSV (75%), VZV (90%), CMV (50% en France)
- Certaines rares: HTLV1, West Nile, ou certaines arboviroses émergentes (Dengue, Chikungunya)

Parasites:

- Toxoplasmose (intérêt plutôt d'une sérologie négative)
- Toxocarose

Les outils diagnostiques en uvéite

**Les outils immunologiques dans les liquides oculaires (humeur aqueuse- 0.1 à 0.2 ml, ou vitré-
préférentiellement par vitrectomie)**

Virus: surtout les herpès

- Humeur aqueuse : Coefficient de Goldmann- Witmer >3 (complémentaire de la PCR)
- Se 57-90% dans les rétinites virales, intéressante dans les uvéites antérieures à CMV ou le Fuchs (CMV, rubéole)
- Dépend de l'âge, du statut immunitaire et du délai de prélèvement (attendre 2/3 semaines pour la production d'anticorps)

Parasites: Toxoplasmose surtout

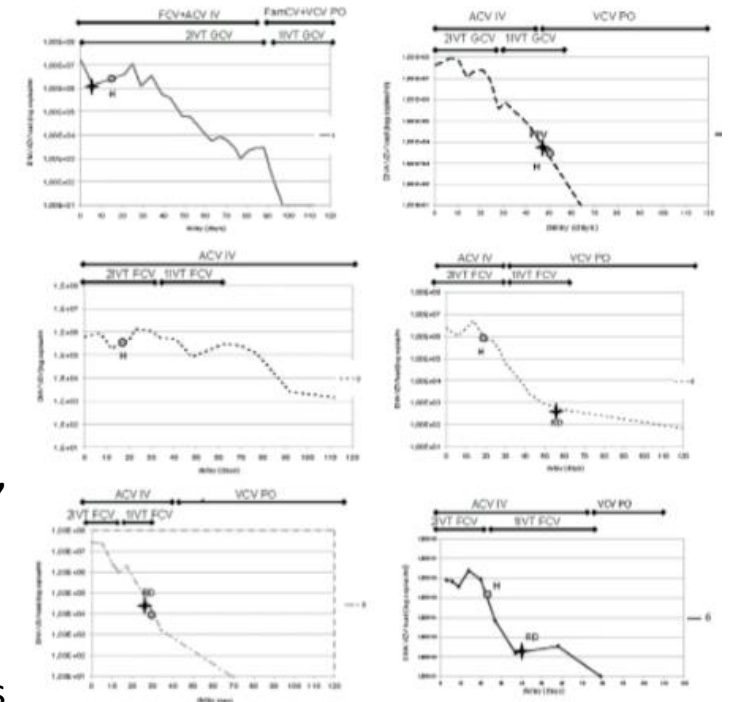
- Humeur aqueuse: Coefficient de Goldmann- Witmer >3 (attendre 2/3 semaines pour la production d'anticorps)

Les outils diagnostiques en uvéite

Les outils moléculaires dans les liquides oculaires (humeur aqueuse ou vitré)

Polymerase chain reaction (PCR) +/- quantitative (à privilégier chez l'immunodéprimé)

- PCR Spécifiques d'un agent infectieux bactérien : Ex: Tropheryma Whipplei, Borrelia Burgdorferi, Bartonella
- PCR Spécifiques d'un agent infectieux parasitaire : Ex: Toxoplasma Gondii
- PCR Spécifiques d'un agent infectieux viral : Ex: HSV, CMV, VZV, (rarement HTLV1 et 2, Dengue et Chikungunya)
 - Permet le diagnostic (Indications: uvéite antérieure évocatrice, syndrome de Fuchs ou Posner Schlossman, rétinite nécrosante, uvéite postérieure avec bilan négatif)
 - Permet le suivi de la décroissance de la charge virale (souvent lente sur plusieurs semaines voire mois malgré traitement bien conduit)
 - La recherche de certains génotypes de résistance aux traitements



Exemples de décroissances (lentes) de la charge virale par PCR dans des rétinites nécrosantes

Les outils diagnostiques en uvéite

Les outils moléculaires dans les liquides oculaires

Polymerase chain reaction (PCR) +/- quantitative

- Attention certains agents ne sont pas ou mal amplifiables : ex Bacille de Koch, Virus de la Rubéole (plutôt un coefficient de charge)
- PCR panbactérienne (16S) ou panfongique (18S) : surtout en cas de facteurs de risque, dans les endophtalmies (surtout endogènes) ou inflammations récalcitrantes non étiquetées : Donc non systématique

Métagénomique: séquençage haut débit, utilisé rarement dans le contexte de l'uvéite

- À partir du résultat de PCR ciblées sur un grand nombre de pathogènes
- Ou PCR 16S
- Ou directement sur un prélèvement oculaire sans amplification préalable
- Mais: risques de contamination, interprétation difficile



Toxoplasmose oculaire : comment traiter les poussées et prédire les récurrences ?

D'après le Pr Laurent KODJIKIAN



Compte-rendu du
Dr Sarah TOUHAMI
(Paris)

Traitement curatif et préventif de la toxoplasmose oculaire

Toxoplasmose : cause la plus fréquente d'uvéite postérieure

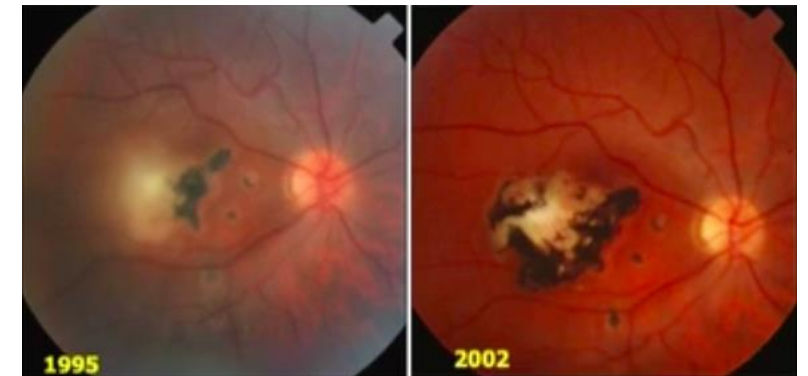
- 2/3 des cas sont acquis
- Diagnostic souvent clinique, aide de la PCA (PCR, coefficient de charge)

Traitement : de 4 à 6 semaines, voire plus longtemps si nécessaire

Plusieurs molécules sont à notre disposition, mais les combinaisons les plus fréquentes sont (en rouge):

- **Pyrimethamine + Sulfadiazine + Acide folinique**
- **Pyrimethamine + Azithromycine + Acide folinique**
- Pyrimethamine + Clindamycine + Acide folinique
- **Azithromycine seule**
- **Bactrim® seul**
- IVT de clindamycine et de dexaméthasone
- Clindamycine + Sulfadiazine
- Pyrimethamine + Atovaquone + Acide folinique

On associe souvent des corticoïdes systémiques à J3



Cas de toxoplasmose oculaire grave avec atrophie maculaire séquellaire

Toxoplasmose oculaire: comment traiter les poussées et prédire les récurrences ?

Traitement curatif et préventif de la toxoplasmose oculaire

Traitement : Qui traiter ?

- Controversé : Pas d'étude comparative entre un « traitement » et un « placebo »
- Etude de 2011 : 28% des uvéitologues traitent systématiquement toutes les toxoplasmoses quelle que soit la localisation ou l'acuité visuelle
- Arguments :
 - Pour le traitement : Infection potentiellement grave avec BAV ou scotomes séquellaires, nouveaux traitements mieux tolérés, obligatoire chez l'immunodéprimé
 - Contre le traitement : forte composante inflammatoire, poussées souvent spontanément résolutives, ne prévient pas les récurrences, effets secondaires
- Consensus pour traiter :
 - **Immunodépression**
 - **Atteinte en zone 1**
 - **Hyalite importante**
 - **Complications: OVCR, décollement de rétine, néo vaisseaux choroïdiens**
 - Baisses visuelles importantes < 20/40
 - Taille du foyer > 2-3 diamètres papillaires
 - Uvéite antérieure aiguë sévère associée

Toxoplasmose oculaire: comment traiter les poussées et prédire les récurrences ?

Traitement curatif et préventif de la toxoplasmose oculaire

Traitement curatif :

Régime standard :

Malocide® (Pyrimethamine) : 100 mg le premier jour puis 50mg par jour

Adiazine® (Sulfadiazine) : 1g x 3-5 par jour ou **Zithromax® (Azithromycine)** : 500 mg à J1 puis 250 mg par jour

Lederfoldine® (acide folinique) : 5mg par jour

Corticoïdes systémiques à J3

Suivi régulier par biologie

Autres possibilités :

Bactrim forte : 1 cp matin et soir

Corticoïdes systémiques

Injections intravitréennes :

IVT de clindamycine : 1mg ou 1.5 mg + 400 microgrammes de dexaméthasone (1/semaine ou 1/2 semaines pendant 6 semaines)

Bonne option pendant la grossesse ou pour les multi-allergiques

Traitement curatif et préventif de la toxoplasmose oculaire

Traitement des récurrences :

- Le taux de récurrences diminue avec le temps
- 2/3 des récurrences apparaît la première année, versus 14% la 3^{ème} année
- Les molécules disponibles:

Bactrim forte® : 1cp tous les 2 ou 3 jours

Associé préférentiellement à de l'acide folinique

Hors AMM

Durée du traitement : 1 an voire plus

Réduit les récurrences, mais uniquement pendant la durée de prise du traitement selon certains auteurs

Azithromycine (Azadose®) : 1 à 2 cp (600mg) par semaine

Hors AMM