

Quoi de neuf en rétine ?



→ J. BENESTY, P.O. BARALE,
M. PAQUES, I. AUDDO,
J.F. GIRMENS, S. TICK
CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.

Chirurgie

Sur le plan chirurgical, l'année 2013 a vu se poursuivre la miniaturisation du matériel. Ainsi, concernant le matériel de vitrectomie, le 20 Gauge (0,89 mm de diamètre) perd du terrain face au 25 G (0,5 mm), et on voit même se développer les instruments en 27 G, pour lesquels le diamètre n'est plus que de 0,4 mm. Grâce à cette réduction de la taille des trocarts, la taille des sclérotomies a pu être diminuée de manière significative, entre le 25 G et le 23 G, comme l'a constaté une étude récente en OCT-SD [1].

Cette diminution de calibre permet un abord transconjonctival qui constitue un gain de temps pour le chirurgien, de confort pour le patient, préserve la conjonctive et permet de développer la prise en charge en ambulatoire pour de nombreuses interventions de chirurgie vitréorétinienne. Ainsi, la prise en charge des pathologies telles que les membranes

épirétiniennes ou les trous maculaires peut maintenant s'envisager sans que le patient ne passe de nuit à l'hôpital.

Une étude de Krishnan a récemment montré que la chirurgie combinée en 23 G pour les trous maculaires est plus rapide, se complique moins fréquemment de déchirures rétinienne et d'élévations de la pression intraoculaire en postopératoire et a des résultats comparables sur le plan anatomique et fonctionnel [2]. Par ailleurs, l'abord transconjonctival non suturé ne semble finalement pas associé à un risque d'endophtalmie plus élevé qu'après sclérotomie 20 G suturée [3].

Ces progrès ont été rendus possibles par plusieurs améliorations techniques, notamment celle de la rigidité du matériel, qui est aujourd'hui satisfaisante et permet, par exemple, de rendre la base du vitré accessible en 25 G. La prise en charge des décollements de rétine est alors possible en abord transconjonctival, comme en témoigne l'étude de Dell'Omo qui compare l'utilisation de la vitrectomie pour les chirurgies de décollement de rétine avec déhiscence inférieure en 25 G et en 20 G [4].

Cette diminution de calibre n'est possible que si elle s'associe à l'accélération de la vitesse de coupe du vitréotome, aujourd'hui à 5 000 voire 7 500 cpm, permettant de diminuer les tractions vitréorétiniennes et donc les déchirures iatrogènes, sans allonger la durée de la vitrectomie [5]. Certains vitréotomes proposent maintenant une vitesse de coupe doublée en permettant une coupe lors du mouvement aller et une coupe lors du mouvement retour du vitréotome (on parle de *twin duty cycle*). On a par

ailleurs pu constater que la fenêtre d'aspiration se rapproche de l'extrémité de la sonde, ce qui permet de mieux raser la base du vitré ou d'utiliser le vitréotome pour disséquer certaines proliférations vitréorétiniennes.

Les trocarts utilisés peuvent aujourd'hui être pourvus de valves qui permettent de diminuer le risque d'incarcération vitréorétinienne et les variations de la pression intraoculaire au cours de l'intervention. Le contrôle pressionnel est aussi amélioré de manière active et en temps réel par les générateurs, ce qui est appréciable chez les patients très myopes ou à risque de saignement.

Vitréolyse enzymatique

L'ensemble de ces améliorations chirurgicales s'inscrit dans une volonté de diminuer la iatrogénicité en étant le moins invasif possible. C'est dans ce sens que se développe la vitréolyse enzymatique.

Cette technique repose sur le principe de l'injection intravitréenne d'une enzyme protéolytique, l'ocriplasmine, synthétisée par génie génétique, qui agit spécifiquement à l'interface entre le vitré et la rétine pour faciliter le décollement postérieur du vitré. Les études cliniques montrent une disparition de l'adhésion vitréomaculaire dans 26,1 % des cas traités (vs 10 % des cas ayant reçu le placebo, $p < 0,01$) [6]. La fermeture des trous maculaires ($< 400 \mu$) a été obtenue dans 40,6 % des yeux traités contre seulement 10,6 % des yeux injectés avec le placebo ($p < 0,001$). La meilleure acuité visuelle corrigée a augmenté de 3 lignes ou plus chez près de deux fois plus de patients à

6 mois dans le groupe ocriplasmine que dans le groupe placebo (12,3 % vs 6,4 %, *odds ratio* : 2,09 ; IC 95 % 1,08 à 4,41 ; $p = 0,02$).

Bien que certains effets secondaires transitoires semblent plus fréquents dans le groupe ocriplasmine (par exemple : perception de corps flottants, photopsies, baisses transitoires d'acuité visuelle), il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la survenue d'effets indésirables graves. Cependant, deux publications récentes font état de baisses d'acuité visuelle probablement en rapport avec un effet enzymatique sur les photorécepteurs eux-mêmes [7, 8], y compris en périphérie rétinienne [9].

La vitréolyse enzymatique semble donc particulièrement intéressante en cas de traction vitréomaculaire pure (c'est-à-dire sans membrane épirétinienne associée), compliquée ou non d'un trou maculaire de petite taille (< 400 μ), associée à une baisse d'acuité visuelle et ne nécessitant pas d'emblée de vitrectomie [10].

Thérapie génique

>>> Les premiers essais de thérapie génique dans l'amaurose congénitale de Leber (liée à des mutations de RPE65), dont une étude menée à Nantes dans l'équipe du Pr Weber, ont montré sa bonne tolérance et son efficacité à travers l'amélioration de la fonction visuelle des patients traités. De nouvelles données montrent cependant que la dégénérescence des photorécepteurs continue de progresser chez les patients traités, possiblement car la thérapie survient trop tard par rapport au déclenchement d'une cascade conduisant à la mort cellulaire. Ces données montrent donc l'intérêt probable d'une intervention précoce et d'une thérapie combinée pour, d'une part, améliorer l'acuité visuelle à court terme et, d'autre part, freiner ou stopper

la dégénérescence des photorécepteurs à moyen et long terme [11].

D'autres résultats d'essais de thérapies géniques ont été publiés.

>>> L'équipe de Robert Maclaren à Oxford a publié les résultats de l'étude de thérapie génique dans la choroïdémie, une dystrophie rétinienne cécitante récessive liée à l'X secondaire à des mutations du gène qui code pour la protéine REP1 (*rab escort protein*). Il s'agit de l'injection sous-fovéolaire d'un vecteur viral similaire à celui employé pour RPE65 (AAV : *adeno-associated virus*). Les résultats initiaux suggèrent une amélioration de l'acuité visuelle (jusqu'à 21 lettres) et une amélioration de la sensibilité en micropérimétrie [12].

>>> Deux autres essais emploient des vecteurs viraux différents (lentivirus), capables de délivrer des gènes de taille plus grande. Ces 2 études sont bicentriques (équipe du Pr Wilson, Portland, Oregon, et équipe du Pr Sahel, Paris, France). Le premier essai concerne la maladie de Stargardt (StarGen), et le deuxième le syndrome de Usher de type 1 lié à des mutations de MYO7A (UshStat). Pour ces 2 études, bien qu'il soit trop tôt pour parler des résultats fonctionnels, la tolérance est actuellement satisfaisante.

>>> Un autre essai de thérapie génique débute en 2014, dans le cadre de la neuropathie optique de Leber (GenSight). Cette fois, le dispositif de délivrance est facilité, puisqu'elle requiert non plus une injection sous-rétinienne, mais une simple injection intravitréenne du vecteur viral (après PCA évacuatrice).

Imagerie

1. OCT

Le développement des systèmes d'imagerie portables a permis l'intégration de

l'OCT au microscope opératoire. L'image en OCT est projetée dans un des deux oculaires du microscope en temps réel, ce qui permet à l'opérateur une vision dynamique de la morphologie rétinienne au cours de la chirurgie.

On a ainsi pu voir, dans la chirurgie de certains hématomas maculaires par exemple, la localisation précise d'une hémorragie sous la limitante interne, ou encore, en cas d'injection de fibrinolytique en sous-rétinien, la position de l'aiguille par rapport aux différentes couches rétinienne.

Dans la chirurgie de décollement de rétine avec macula soulevée, certains auteurs ont constaté, grâce à l'OCT peropératoire, la présence de liquide sous-rétinien résiduel, même sous tamponnement par perfluoro-n-octane, mais aussi des modifications dans la structure maculaire, avec parfois la formation de véritables trous maculaires de pleine épaisseur durant la chirurgie, qui ne sont plus visibles en postopératoire mais dont on peut imaginer qu'ils aient des répercussions sur l'acuité visuelle finale (**fig. 1**) [13].

Dans la chirurgie des trous maculaires, des changements secondaires au pelage de la limitante interne ont pu être observés, notamment concernant l'augmentation du volume du trou maculaire, l'élargissement de sa base ou le rétrécissement de son sommet [14]. Les indications précises de cette nouveauté technique restent toutefois à mieux définir.

2. Optique adaptative

L'optique adaptative se développe et permet aujourd'hui une nouvelle approche diagnostique dans de nombreuses pathologies rétinienne, par exemple dans la rétinopathie diabétique où des signes très précoces de l'atteinte ophtalmologique peuvent être repérés, mais aussi dans la DMLA atrophique où les limites entre zones saines et pathologiques sont bien visibles, la vitesse de progression

RÉTINE

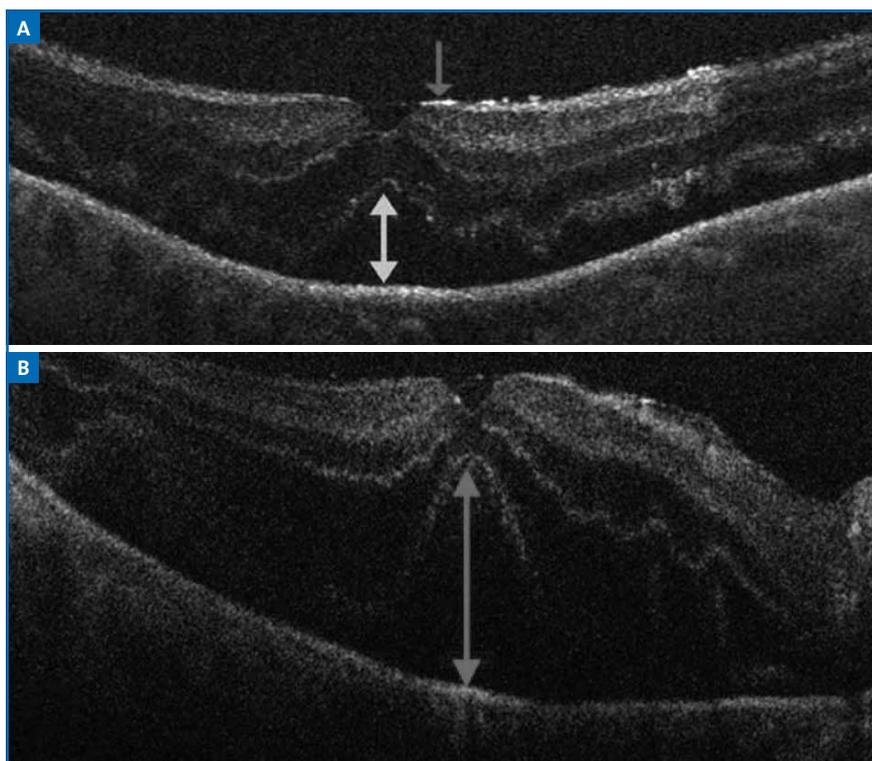


FIG. 1: OCT peropératoire d'un décollement de rétine avec macula détachée après mise en place de perfluoro-n-octane. **A:** Configuration de stade 1 montrant une hyporeflectance sous-fovéale et un amincissement fovéolaire, ainsi que l'hyperreflectance du ménisque de perfluoro-n-octane. **B:** configuration de stade 2 avec une hyperreflectance sous-fovéolaire plus importante et un amincissement fovéal (d'après Ehlers *et al.* [13]).

bien caractérisable et l'épargne maculaire mieux évaluée [15], ou encore dans les uvéites, avec la détection de modifications de la paroi vasculaire signant une vascularite qui n'est pas toujours visible en angiographie à la fluorescéine [16], et enfin dans les dystrophies rétiniennes où elle permet une caractérisation fine des lésions débutantes.

L'optique adaptative offre aussi un nouveau champ d'exploration pour l'imagerie rétinienne en permettant d'évaluer *in vivo* le retentissement de certaines pathologies générales, comme l'hypertension artérielle, sur la microcirculation [17].

Il est donc possible que l'optique adaptative trouve des développements bien au-delà de l'ophtalmologie, pour la médecine générale.

Rétine médicale (hors DMLA)

Du nouveau dans les anti-VEGF. Une nouvelle autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le ranibizumab et la mise sur me marché de l'aflibercept.

1. Une nouvelle AMM pour le ranibizumab dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens complication de la myopie forte

La prévalence de la myopie forte est de 1 à 4 % dans le monde, selon les récentes études épidémiologiques.

Celle des néovaisseaux choroïdiens (NVC) dans la myopie forte est de 5,2 % et 11,3 % selon une méta-analyse de janvier 2014 [18]. Selon une étude japonaise, sur 325 yeux, plus de 10 % des patients développent des NVC en cas de

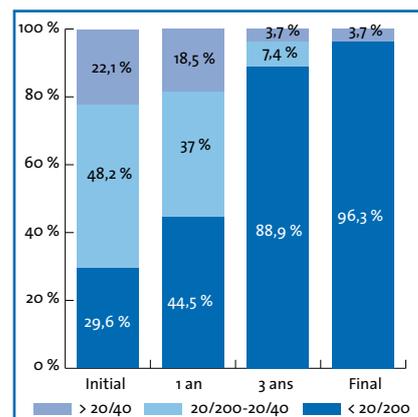


FIG 2: Histoire naturelle des néovaisseaux du myope forte. 96 % des patients ont une acuité visuelle finale < 20/200 (Neelam *et al.* *Prog Ret Eye Res*, 2012;31:495-525).

myopie forte [19]. Ces néovaisseaux sont bilatéraux dans 15 à 30 % des cas, selon les études.

Dans près de 100 % des cas (selon la méta-analyse de Wong), l'apparition de NVC est liée à une baisse de vision, qui est souvent profonde. Selon les études, 65 à 96 % des patients ont une acuité visuelle inférieure à 20/200 au terme du suivi sans traitement (**fig. 2**).

Depuis le 8 juillet 2013, l'AMM du ranibizumab (Lucentis) a été étendue au traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte. La commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) a statué sur le fait que ce traitement apporte un service médical de grade ASMR III en termes d'efficacité par rapport à Visudyne dans cette indication.

Dans cette indication, la posologie est la suivante : *traitement initié avec une injection unique. Un retraitement est indiqué en cas de signes d'activité de la maladie (baisse d'acuité visuelle, signe d'activité de la lésion en OCT et/ou en angiographie à la fluorescéine). Le rythme de surveillance recommandé est mensuel au cours des deux premiers mois de traitement, et au moins une fois*

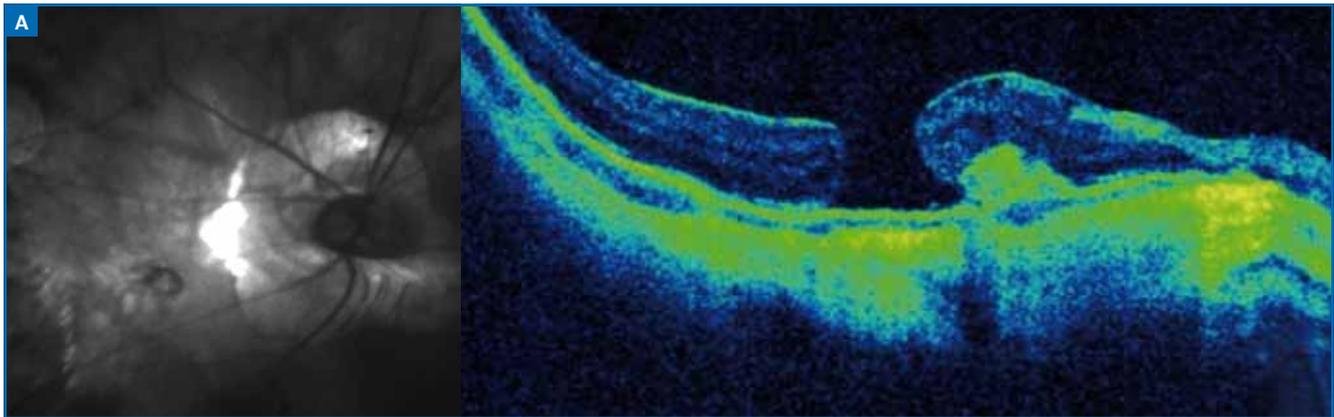


FIG. 3A : Névovaisseau choroidien au bord d'un trou maculaire chez un myope fort.

tous les trois mois par la suite au cours de la première année. Après la première année, la fréquence des contrôles doit être déterminée par l'ophtalmologiste traitant [10].

Dans le traitement des NVC dus à la myopie forte, la supériorité des anti-VEGF sur la photothérapie dynamique a été confirmée par plusieurs études randomisées contrôlées [20, 21] et 6 études non randomisées contrôlées.

Actuellement, seul le ranibizumab a obtenu l'AMM dans cette indication (fig. 3A et 3B).

2. Un nouvel anti-VEGF

L'année 2013 a aussi été marquée par la mise sur le marché de l'aflibercept pour le traitement de la DMLA exsudative, mais qui devrait également concerner de nombreuses autres pathologies rétinienne médicamenteuses.

>>> Pour l'**œdème maculaire secondaire aux occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR)**, l'étude GALILEO de phase 3, randomisée multicentrique en double insu, qui évalue l'efficacité d'une injection toutes les 4 semaines de 2 mg d'aflibercept pendant 20 semaines puis en PRN contre une injection contrôle, montre à 52 semaines un gain d'acuité visuelle de 15

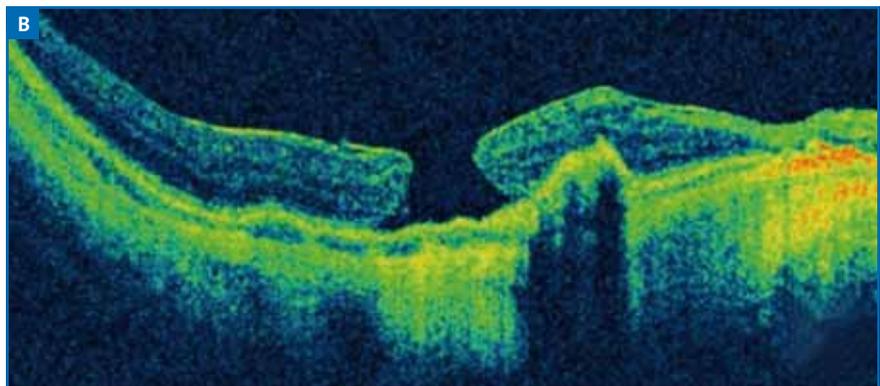


FIG. 3B : Le même néovaisseau choroidien un mois après injection d'anti-VEGF. On observe une nette amélioration des signes exsudatifs.

lettres ou plus chez 60,2 % des patients traités, contre 32,4 % dans le groupe contrôle ($p = 0,0004$) (fig. 4) [22]. Le gain moyen en acuité visuelle était de 16,9 lettres (contre + 3,8 lettres chez les contrôles, $p < 0,0001$). Les patients du groupe aflibercept ont reçu en moyenne 2,5 injections durant la période de suivi en PRN.

L'étude de phase 3 COPERNICUS, multicentrique, randomisée, contrôlée, évaluait un peu sur le même principe l'efficacité, pour l'œdème maculaire des OVCR, de 6 injections mensuelles d'aflibercept ou simulées, suivies à partir du 6^e mois par un traitement par aflibercept en PRN dans les 2 groupes [23]. À 52 semaines, les résultats sont proches, puisque 55,3 % des patients

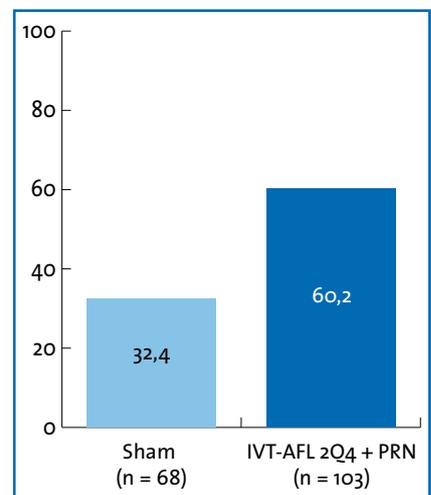


FIG. 4 : Étude GALILEO : proportion de patients (%) ayant gagné au moins 15 lettres à 52 semaines dans le groupe contrôle (sham) et aflibercept (d'après Korobelnik *et al.*).

traités par aflibercept avaient gagné ≥ 15 lettres, contre 30,1 % dans le groupe contrôle + PRN ($p < 0,001$). Le gain moyen d'acuité visuelle était de 16,2 lettres dans le groupe traité par aflibercept dès le début contre 3,8 lettres dans le groupe contrôle + PRN ($p < 0,001$).

Ces résultats ont permis au laboratoire d'obtenir l'extension d'AMM européenne d'Eylea pour les OVCR (septembre 2013), mais le remboursement dans cette indication se fait toujours attendre en France.

>>> Pour les **occlusions de branche veineuse rétinienne (OBVR)**, les résultats préliminaires de l'étude VIBRANT (Lloyd Clark) sont en faveur d'une efficacité de l'aflibercept supérieure à celle du laser à 6 mois pour le gain d'acuité visuelle chez les patients présentant un œdème maculaire secondaire à une OBVR.

>>> Pour l'**œdème maculaire dans la rétinopathie diabétique**, les résultats préliminaires à 1 an des études VIVID et VISTA (durée prévue : 3 ans) suggèrent que les injections intravitréennes (IVT) d'aflibercept permettent d'obtenir une meilleure acuité visuelle par rapport au laser, et qu'un régime de suivi mensuel serait équivalent au régime de suivi tous les 2 mois.

>>> Pour la **myopie forte**, l'étude MYRROR (multicentrique internationale randomisée contrôlée en double insu contre placebo) a évalué l'efficacité de l'aflibercept selon un protocole qui consiste en une IVT puis un contrôle mensuel pour juger de la nécessité de retraitement. En moyenne, les patients ont reçu près de 3 IVT sur 24 semaines, avec un gain d'acuité visuelle significatif (39 % des patients ont un gain supérieur ou égal à 15 lettres à 6 mois et 50 % à 48 semaines), ce qui laisse espérer une bonne efficacité de ce nouvel anti-VEGF dans cette indication.

Bibliographie

1. TEIXEIRA A, REZENDE FA, SALAROLI C *et al*. In vivo comparison of 23- and 25-gauge sutureless vitrectomy incision architecture using spectral domain optical coherence tomography. *J Ophthalmol*, 2013;2013:347801.
2. KRISHNAN R, TOSSOUNIS C, FUNG YANG Y. 20-gauge and 23-gauge phacovitrectomy for idiopathic macular holes: comparison of complications and long-term outcomes. *Eye (Lond)*, 2013;27:72-77.
3. GOVETTO A, VIRGLI G, MENCHINI F *et al*. A systematic review of endophthalmitis after microincisional versus 20-gauge vitrectomy. *Ophthalmology*, 2013;120:2286-2291.
4. DELL'OMO R, BARCA F, TAN HS *et al*. Pars plana vitrectomy for the repair of primary, inferior rhegmatogenous retinal detachment associated to inferior breaks. A comparison of a 25-gauge versus a 20-gauge system. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:485-490.
5. CHA DM, WOO SJ, PARK KH *et al*. Intraoperative iatrogenic peripheral retinal break in 23-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy versus 20-gauge conventional vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:1469-1474.
6. STALMANS P, BENZ MS, GANDORFER A *et al*. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*, 2012;367:606-615.
7. SINGH RP, LI A, BEDI R, SRIVASTAVA S *et al*. Anatomical and visual outcomes following ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:356-360.
8. TIBBETTS MD, REICHEL E, WITKIN AJ. Vision loss after intravitreal ocriplasmin: correlation of spectral-domain optical coherence tomography and electroretinography. *JAMA Ophthalmol*, 27 février 2014 [Epub ahead of print].
9. FAHIM AT, KHAN NW, JOHNSON MW. Acute panretinal structural and functional abnormalities after intravitreal ocriplasmin injection. *JAMA Ophthalmol*, 27 février 2014 [Epub ahead of print].
10. Haute Autorité de santé. *Avis de la commission de la Transparence*. 4 décembre 2013. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12912_JETREA_PIC_INS_Avis3_CT12912.pdf [page consultée le 4 avril 2014].
11. CIDECIYAN AV, JACOBSON SG, BELTRAN WA *et al*. Human retinal gene therapy for Leber congenital amaurosis shows advancing retinal degeneration despite enduring visual improvement. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013;110:E517-525.
12. MACLAREN RE, GROPPE M, BARNARD AR *et al*. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial. *Lancet*, 2014;383:1129-1137.
13. EHLERS JP, OHR MP, KAISER PK *et al*. Novel microarchitectural dynamics in rhegmatogenous retinal detachments identified with intraoperative optical coherence tomography. *Retina*, 2013;33:1428-1434.
14. EHLERS JP, XU D, KAISER PK *et al*. Intrastretinal dynamics of macular hole surgery: an assessment of surgery-induced ultrastructural alterations with intraoperative optical coherence tomography. *RETINA*, 2014;34:213-221.
15. GOCHO K, SARDA V, FALAH S *et al*. Adaptive optics imaging of geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:3673-3680.
16. ERRERA MH, COISY S, FARDEAU C *et al*. Retinal vasculitis imaging by adaptive optics. *Ophthalmology*, 25 février 2014 [Epub ahead of print].
17. KOCH E, ROSENBAUM D, BROLLY A *et al*. Morphometric analysis of small arteries in the human retina using adaptive optics imaging: relationship with blood pressure and focal vascular changes. *J Hypertens*, 2014;32:890-898.
18. Wong TY, Ferreira A, Hughes R *et al*. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol*, 2014;157:9-25.
19. OHNO-MATSUI K, YOSHIDA T, FUTAGAMI S *et al*. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol*, 2003;87:570-573.
20. WOLF S, BALCIUNIENE VJ, LAGANOVSKA G *et al*. RADIANCE: A randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*, 2014;121:682-692.
21. WANG E, CHEN Y. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: systematic review and meta-analysis. *Retina*, 2013;33:1375-1392.
22. KOROBELNIK JF, HOLZ FG, ROIDER J *et al*. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 GALILEO study. *Ophthalmology*, 2014;121:202-208.
23. BROWN DM, HEIER JS, CLARK WL *et al*. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol*, 2013;155:429-437.

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