

## L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf en rétine (hors DLMA) ?



**M. ORTOLI, S. MREJEN, S. TICK**  
CHNO des Quinze-Vingts, PARIS;  
CIL, PARIS;  
Centre d'ophtalmologie Vincennes Vision,  
VINCENNES.

### Affections rétinienne post-COVID-19 : la neuropathie maculaire aiguë

**M. ORTOLI, S. MREJEN**

La COVID-19 a été associée, ces deux dernières années, à de nombreuses manifestations systémiques, vasculaires et immunologiques. L'atteinte ophtalmologique la plus classique du virus est la conjonctivite, de plus en plus de cas de la littérature rapportent cependant des atteintes rétinienne associées à l'infection, incluant occlusions de la veine et de l'artère centrale de la rétine, uvéites et chorioretinites [1]. Nous rapportons ici 3 cas de patients ayant consulté aux urgences ophtalmologiques du centre hospitalier national des Quinze-Vingts (Paris) au mois de janvier 2022, avec un diagnostic de neuropathie maculaire aiguë (AMN) contemporaine d'une COVID-19.

**Nous sommes heureuses comme chaque année de vous retrouver pour cet article "Quoi de neuf en rétine ?" Cette année, nous avons choisi trois thématiques différentes : une atteinte rétinienne dans un contexte de COVID-19 alors que la pandémie est loin d'être terminée, une pénurie médicamenteuse dont nous n'avons pas encore réussi à nous sortir et une touche bien plus positive : une nouvelle stratégie de restauration visuelle prometteuse, l'optogénétique. Je vous souhaite une belle lecture et j'espère vous retrouver très prochainement, enfin, lors de notre congrès de la SFO en présentiel.**

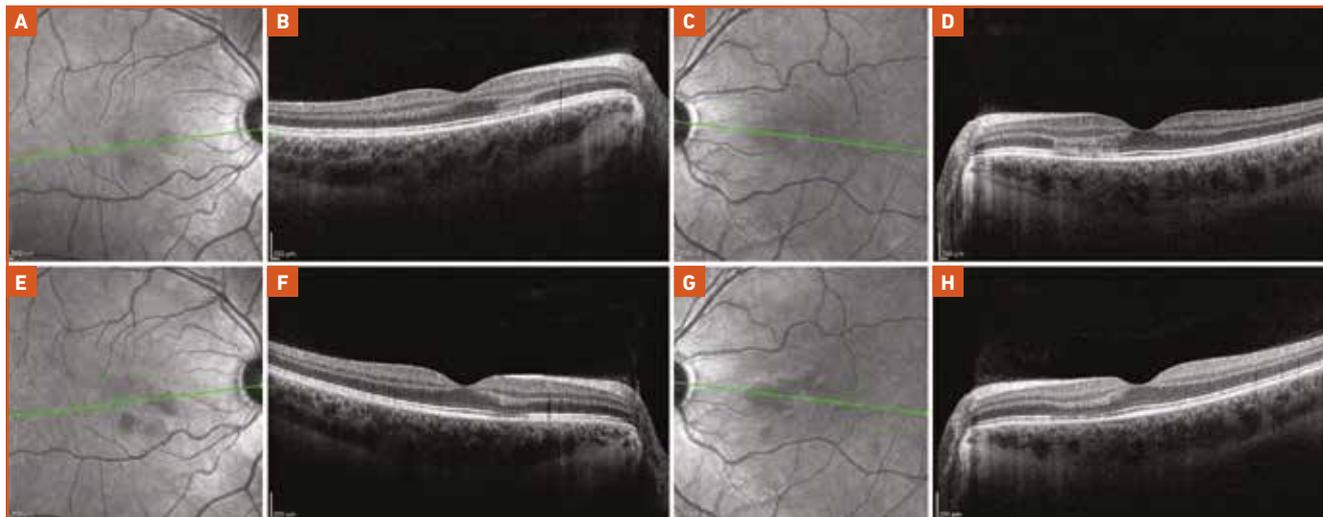
L'AMN est une pathologie rétinienne rare, touchant classiquement des femmes jeunes et provoquant l'apparition brutale de photopsies et de scotomes paracentraux, associée à un aspect caractéristique au fond d'œil de coloration foncée orange-brun "en pétale". Sa physiopathologie n'est pas parfaitement connue mais serait possiblement liée à un phénomène ischémique impliquant le plexus capillaire profond. De nombreux facteurs de risque ont été décrits comme étant associés à l'AMN, comme notamment la présence d'un épisode infectieux ou fébrile avant l'apparition des symptômes, la contraception œstroprogestative, les traumatismes extraoculaires, l'état de choc systémique, le café, la cocaïne, la vaccination ou encore l'accouchement [2].

La première patiente était une femme de 20 ans qui consultait pour l'apparition d'un scotome bilatéral le deuxième jour du diagnostic de son infection à SARS-CoV-2. Elle ne présentait aucun antécédent en dehors d'un traitement par pilule œstroprogestative. L'acuité visuelle était conservée à 10/10 aux deux yeux et elle

présentait un fond d'œil d'aspect normal. Cependant, les clichés de tomographie par cohérence optique (OCT) montraient l'aspect typique d'hyperréflexivité des couches rétinienne externes parafovéolaires (couche nucléaire et plexiforme externes) avec altération de la ligne ellipsoïde, faisant poser le diagnostic d'AMN (*fig. 1A à D*). Lors de l'examen de contrôle 8 jours plus tard, les lésions étaient devenues nettement plus visibles sur les clichés infrarouges, où l'on distinguait bien des lésions hyporéflexives (*fig. 1E et G*). L'OCT montrait une diminution de l'hyperréflexivité des lésions avec une persistance de l'altération de la ligne ellipsoïde (*fig. 1F et H*).

Le deuxième patient était un homme de 44 ans, monoptalme, qui présentait également un scotome de l'œil gauche apparu brutalement dans les jours suivant son diagnostic de COVID-19. L'OCT retrouvait les mêmes lésions caractéristiques d'AMN et on observait la même évolution au contrôle 10 jours plus tard, avec l'apparition de lésions hyporéflexives sur le cliché infrarouge et la diminution de l'hyperréflexivité à l'OCT.

## L'Année ophtalmologique



**Fig. 1 :** Patiente de 20 ans présentant des scotomes bilatéraux depuis 2 jours avec diagnostic d'AMN post-COVID-19. L'OCT au diagnostic retrouve des lésions hyper-réfléctives au niveau de la couche nucléaire externe associées à une discontinuité de la ligne ellipsoïde (A à D). 8 jours plus tard, les lésions sont nettement plus visibles sur les clichés infrarouges (E et G) et l'hyperréfléctivité a diminué sur l'OCT, avec la persistance d'une altération de la ligne ellipsoïde (F et H).

Le troisième patient était un homme de 26 ans qui consultait pour l'apparition de scotomes bilatéraux depuis son diagnostic de COVID-19, 15 jours auparavant. Ce patient rapportait également la consommation de cocaïne dans les jours ayant précédé son infection. Les clichés infrarouges et OCT réalisés aux urgences retrouvaient l'aspect observé lors de l'examen de contrôle des deux premiers patients, avec des lésions hyporéfléctives en infrarouge et une légère hyper-réfléctivité à l'OCT avec une altération de l'ellipsoïde.

Chez ces 3 patients, la temporalité de l'apparition des symptômes ophtalmologiques fait fortement suggérer une association entre l'AMN et l'infection à SARS-CoV-2. Plusieurs cas de la littérature ont retrouvé cette même association ces deux dernières années. Azar *et al.* ont ainsi montré que l'incidence de l'AMN avait augmenté significativement en 2020 à la fondation ophtalmologique Rothschild, alors que celles de la PAMM (*paracentral acute middle maculopathy*) et du MEWDS (*multiple evanescent white dot syndrome*) étaient restées inchangées [3]. En effet, la COVID-19 provoque un état pro-inflammatoire et prothrombotique et est suspectée de pro-

voquer des dommages endothéliaux, ce qui pourrait expliquer son possible lien avec l'AMN [1].

Par ailleurs, la vaccination anti-COVID-19 semble elle aussi augmenter le risque d'AMN. Une dizaine de cas ont été publiés, retrouvant l'apparition d'une AMN classiquement dans les 48 heures suivant la vaccination [4].

Parmi la plupart de ces cas publiés, tout comme chez nos patients, il existait souvent plusieurs facteurs de risque d'AMN associés (notamment la contraception œstroprogestative chez notre première patiente ou la consommation de cocaïne chez notre troisième patient), ce qui constitue un facteur de confusion quant à l'association réelle entre AMN et COVID-19 ou vaccination. Cependant, la rareté relative de l'AMN et la temporalité entre l'apparition des symptômes visuels et l'épisode infectieux/vaccinal doivent être prises en considération. La présence simultanée de facteurs de risque pourrait faire supposer que l'infection/la vaccination est un facteur précipitant de l'épisode rétinien chez des patients présentant déjà un risque d'AMN, mais les mécanismes physiopathologiques restent encore à prouver.

### BIBLIOGRAPHIE

1. SUTANDI N, LEE F. Vitreoretinal abnormalities in corona virus disease 2019 patients: What we know so far. *Taiwan J Ophthalmol*, 2021;11:232-243.
2. BHAVSAR KV, LIN S, RAHIMY E *et al.* Acute macular neuroretinopathy: A comprehensive review of the literature. *Surv Ophthalmol*, 2016;61: 538-565.
3. AZAR G, BONNIN S, VASSEUR V *et al.* Did the COVID-19 pandemic increase the incidence of acute macular neuroretinopathy? *J Clin Med*, 2021;10:5038.
4. NG XL, BETZLER BK, TESTI I *et al.* Ocular adverse events after COVID-19 vaccination. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021;29:1216-1224.

### Pénurie de la vertéporfine : perte de chance et perspective

#### S. TICK

La vertéporfine est un dérivé de la benzoporphyrine qui se fixe sélectivement sur l'endothélium des vaisseaux choroïdiens. Elle est – ou peut être devrions-nous utiliser le passé (avec un peu de provocation) – utilisée dans la photothérapie dynamique (PDT) en associant son injection intraveineuse à un laser non thermique de longueur d'onde adaptée

## I L'Année ophtalmologique

(692 nm). Son action repose sur des réactions photochimiques médiées par l'oxygène tissulaire. Au niveau vasculaire, elle induit des dommages cellulaires endothéliaux avec vasoconstriction, des phénomènes de thrombose et d'occlusion vasculaire et une diminution de la perméabilité vasculaire.

Historiquement à partir des années 2000, la PDT a été utilisée dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) mais a été supplantée par l'utilisation des anti-VEGF (*vascular endothelial growth factors*). Elle reste une possibilité thérapeutique potentielle en cas de contre-indication aux anti-VEGF et en complément des traitements anti-VEGF dans le but d'espacer les traitements. Ses indications principales actuelles sont le traitement de la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), des hémangiomes choroïdiens (**fig. 2**), de la vasculopathie polypoïdale en association aux anti-VEGF (étude PLANET [1]), de certaines métastases choroïdiennes de petites tailles [2], et dans une moindre mesure de la myopie forte et des pseudo-CRSC sur nævus.

Un traitement standard par PDT nécessite une perfusion intraveineuse de 10 minutes de vertéporfine à la dose de 6 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, diluée dans 30 mL de liquide de perfusion. 15 minutes après le début de la perfusion, la vertéporfine est activée par un laser à diode utilisant une lumière d'une longueur d'onde de 689 nm. À l'intensité lumineuse recommandée de 600 mW/cm<sup>2</sup>, le point d'intérêt est éclairé pendant 83 secondes pour atteindre le dosage lumineux requis de 50 J/cm<sup>2</sup> (Agence européenne des médicaments, 2020).

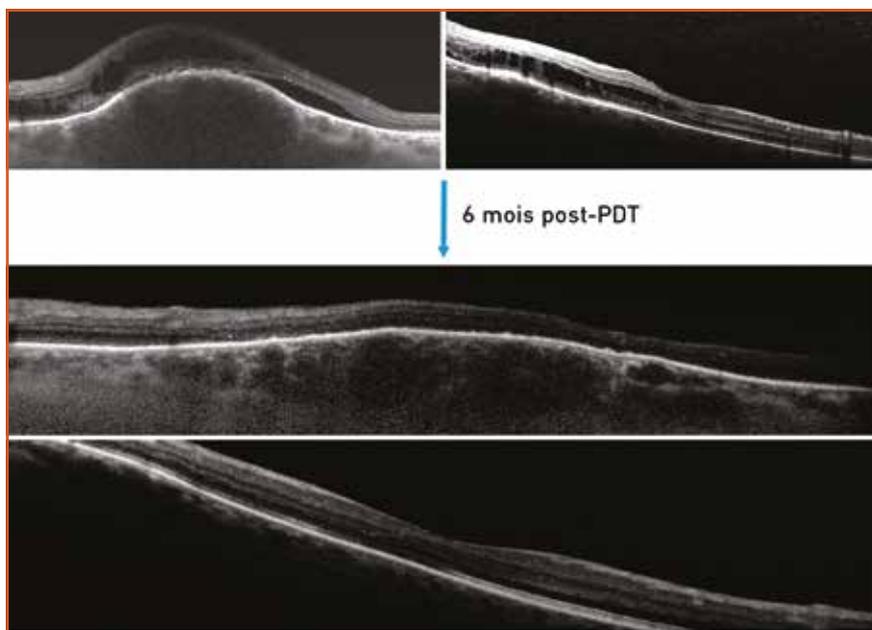
La consommation annuelle en France est en moyenne de 4 000 flacons mais, depuis juillet 2021, nous sommes dans la quasi-impossibilité de réaliser ce traitement pourtant efficace, dans certains cas l'unique option thérapeutique, en raison d'une pénurie mondiale de vertéporfine. En octobre 2021, sur le site de la Société française d'ophtalmologie (SFO), nous pouvions lire : *“Le stock national pour les mois à venir est limité à 200 flacons avec un retour à la normale espéré pour janvier 2022.”*

La vertéporfine est fabriquée par un seul fabricant, Alcami Carolinas Corporation, et produite par Cheplapharm pour l'Union européenne. Cheplapharm a informé les autorités compétentes nationales qu'il existait des *“défauts techniques dans la machine de remplissage”* aux États-Unis, responsable de la production de vertéporfine. En juillet 2021, Cheplapharm a signalé que les *“processus de validation ont été retardés en raison de dysfonctionnements techniques imprévisibles”*, ce qui a entraîné un retard d'approvisionnement estimé à début 2022. Nous sommes en avril 2022 et il n'y a pas de retour à la normale annoncé pour l'instant.

La SFO, alors sollicitée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour établir des règles de priorisation des patients en fonction de la présentation clinique, a elle-même (par l'intermédiaire des trois sociétés savantes de rétine : le Club francophone des spécialistes de la rétine [CFSR], la Société française de rétine [SFR] et la Fédération France macula [FFM]) retenu pour la période les critères suivants :

- patient monophthalme présentant une CRSC chronique ou des polypes résistant au traitement anti-VEGF bien conduit ;
- patient dont l'acuité visuelle sur le meilleur œil est limitée à 5/10 présentant une CRSC chronique ou des polypes résistant au traitement anti-VEGF bien conduit ;
- traitement des hémangiomes chez un patient monophthalme ou dont l'acuité visuelle sur le meilleur œil est limitée à 5/10 en cas d'impossibilité de réaliser une protonthérapie.

Sur le site du laboratoire, depuis février 2022, on retrouve des critères à nouveau restreints par rapport aux précédents et notamment l'acuité visuelle sur le meilleur œil qui est limitée à 4/10 (monophthalme ou non) quelle que soit l'indication (CRSC chronique, polypes résistant au traitement anti-VEGF bien conduit ou hémangiome en cas d'impossibilité de réaliser une protonthérapie).



**Fig. 2 :** Efficacité de la PDT sur un hémangiome choroïdien exsudatif. Résultats à 6 mois d'un traitement par PDT à la vertéporfine. Amincissement choroïdien, disparition du décollement séreux rétinien et de l'exsudation intrarétinienne.

Un retour à la normale était espéré pour le premier trimestre 2022 mais nous sommes toujours en attente et certains patients attendent actuellement leur traitement, au prix d'une perte de chance parfois importante. Bien qu'il n'y ait pas de chiffre exact pour étayer cette affirmation, on peut supposer que la fonction visuelle de nombreux patients a été affectée par cette pénurie et que certains ont pu subir des dommages irréversibles de leur vision (**fig. 3**). En outre, lorsque l'approvisionnement en vertéporfine sera rétabli, les traitements par PDT devront probablement être effectués à un volume plus élevé qu'auparavant, en raison du report des traitements au cours de la période actuelle.

Très récemment, une équipe néerlandaise a publié un article pour lequel ont été contactés plusieurs leaders d'opinion clés dans le domaine de la rétine médicale à travers l'Europe, l'Asie et les États-Unis [3]. Il leur a été demandé de remplir un questionnaire afin d'évaluer, entre autres, comment la pénurie actuelle a affecté la prise en charge de leurs patients.

Dans le cas des CRSC chroniques, la plupart des répondants au questionnaire ont opté pour une surveillance rapprochée,

avec l'utilisation du laser focal dans certains cas et des anti-VEGF dans les cas de néovaisseau associé. En cas de vasculopathie polypoïdale, tous ont déclaré utiliser des injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF. En cas d'hémangiome choroïdien, la plupart ont choisi une attitude de surveillance en attendant la PDT et certains ont mentionné le laser argon, la curiethérapie, la protonthérapie ou même les anti-VEGF en cas de nécessité thérapeutique.

50 % des répondants au questionnaire ont indiqué qu'ils envisageaient plus souvent d'utiliser une demi-dose de vertéporfine depuis la pénurie, dans les cas où ils auraient normalement utilisé une dose complète. Aucun n'a déclaré qu'il envisageait utiliser une autre molécule photosensibilisante que la vertéporfine, principalement en raison du manque de preuves de tolérance ou d'efficacité.

Pour le moment, aucun autre laboratoire n'est en mesure de produire à grande échelle de la vertéporfine et la production par les pharmacies hospitalières n'est pas envisageable. Quelles sont alors les perspectives : attendre et envisager des alternatives thérapeutiques, attitude que nous avons déjà adoptée ? Diminuer encore la quantité de vertéporfine uti-

lisée pour chaque patient au risque de réduire tout de même son efficacité thérapeutique ? Lutter à plus grande échelle contre les pénuries médicamenteuses en mettant en adéquation la production et la demande médicale – vaste et passionnant sujet – ou encore se passer totalement de vertéporfine au cours de la PDT ?

C'est précisément cette option qui a été tentée par Guiseppe Querques et présentée lors de la Macula Society. Cette étude rétrospective a évalué 8 patients atteints de CSCR chronique traités par PDT sans vertéporfine entre janvier 2019 et novembre 2021. 7 de ces 8 patients avaient été traités par PDT à la vertéporfine au minimum 3 mois auparavant et ont été considérés comme groupe contrôle. La meilleure acuité visuelle et le décollement séreux rétinien ont montré une tendance à l'amélioration, tant dans le groupe sans vertéporfine que dans le groupe avec vertéporfine. Et 2 yeux ont montré une résolution complète du fluide sous-rétinien dans le groupe sans vertéporfine. Il pourrait alors s'agir d'une piste potentielle dans le traitement des CRSC chroniques en cas de poursuite de la pénurie, mais quid des autres indications...

Affaire à suivre donc.



**Fig. 3 :** Aggravation d'une pseudo-CRSC sur nævus de 1,1 mm d'épaisseur dans un contexte de pénurie de vertéporfine. Indication de PDT. Contre-indication aux injections intravitréennes d'anti-VEGF compte tenu de l'aspect douteux du nævus (pigment orange, décollement séreux rétinien). Baisse d'acuité visuelle de 8 à 6/10 en 2 mois.

## BIBLIOGRAPHIE

1. LEE WK, IIDA T, OGURA Y *et al.* PLANET Investigators. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in the PLANET study: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:786-793.
2. SHIELDS CL, KHOO CTL, MAZLOUMI M *et al.* Photodynamic therapy for choroidal metastasis tumor control and visual outcomes in 58 cases: The 2019 Burnier International Ocular Pathology Society Lecture. *Ophthalmol Retina*, 2020;4:310-319.
3. SIRKS M, VAN DIJK E, ROSENBERG N *et al.* Clinical impact of the worldwide shortage of verteporfin (Visudyne®) on ophthalmic care. *Acta Ophthalmol*, 2022 [online ahead of print].

# I L'Année ophtalmologique

## L'optogénétique : une nouvelle stratégie de restauration visuelle prometteuse

S. MREJEN

L'optogénétique permet d'allumer sélectivement des circuits de neurones préalablement transfectés par génie génétique pour synthétiser des protéines sensibles à la lumière : les opsines. Pour la première fois en 2021, cette technique a permis à un patient atteint de cécité dans les suites d'une rétinopathie pigmentaire de recouvrer partiellement la vue. Cette première mondiale a eu lieu à l'hôpital des Quinze-Vingts à Paris et a fait l'objet d'une publication scientifique dans la revue *Nature Medicine* le 24 mai 2021, sous l'égide du Pr José-Alain Sahel [1]. Cette étude est issue d'une collaboration entre l'Institut ophtalmologique moléculaire et clinique de Bâle (Suisse), l'Institut de la Vision (Paris) et l'université de Pittsburgh avec la société GenSight Biologics.

### 1. Usage de l'optogénétique en ophtalmologie

Les protéines sensibles à la lumière sont issues de la famille des opsines. Ce sont des canaux à 7 domaines transmembranaires qui sont des pompes ioniques s'ouvrant après stimulation lumineuse. Il en existe plusieurs types, stimulables par des longueurs d'onde spécifiques.

Le neurone peut être soit hyperpolarisé (éteint), soit dépolarisé (excité), rapidement, sélectivement et réversiblement. Les neurones rétiniens transfectés deviennent ainsi sensibles à la lumière et font usage de "photorécepteurs artificiels". La transfection peut s'effectuer à différents niveaux de la circuiterie neuronale rétinienne et, selon le type de neurones rétiniens ciblés par la transfection, la précision du signal visuel obtenu et son degré de contraste temporel et spatial seront variables. Ce sont des vecteurs viraux qui ont été principalement utilisés pour délivrer des gènes d'intérêt dans les cellules rétiniennes.

### 2. Premier essai clinique thérapeutique chez l'homme

#### >>> Essai clinique ouvert de phase I/IIa PIONEER

L'essai clinique ouvert non randomisé de phase I/IIa appelé PIONEER a été conçu pour évaluer la tolérance (objectif primaire) et l'efficacité (objectif secondaire) d'un traitement pour les patients atteints de rétinopathie pigmentaire non syndromique à des stades très avancés. Ce traitement combine une injection intravitréenne d'un vecteur optogénétique (GS030-Drug Product) et le port d'un dispositif optique – des lunettes particulières comprenant une caméra neuromorphique, une source LED (580-610 nm) et une matrice à micro-miroirs (GS030-Medical Device).

Il s'agit d'une étude sponsorisée par GenSight Biologics, avec escalade de dose, non randomisée, multicentrique, entre Paris (CHNO des Quinze-Vingts), Pittsburgh (UPMC Eye Center) et Londres (Moorfields Eye Hospital), et qui prévoit d'inclure 18 patients âgés de 18 à 75 ans. Il est prévu d'évaluer 3 cohortes de 3 patients avec une escalade de dose, puis une extension de cohorte à la dose maximale tolérée.

#### >>> Gène porteur d'une opsine dérivée d'une algue rouge et lunettes à réalité augmentée

Le vecteur viral est un AAV encodant une protéine channelrhodopsine (ChrimsonR). Il est administré dans l'œil en une IVT et cible les cellules ganglionnaires rétiniennes fovéolaires. Les patients doivent porter des lunettes spécialement conçues à réalité augmentée car les opsines d'algue utilisées sont incapables de produire un signal pour de faibles intensités lumineuses.

Ces lunettes comportent une caméra biomimétique qui enregistre la scène visuelle, capable d'extraire les contours des objets et de détecter des changements

d'intensité pixel par pixel comme des événements distincts, afin de la projeter en temps réel sur la rétine dans la longueur d'onde de sensibilité de l'opsine (595 nm, ambrée). Cela permet une captation contrastée de la scène visuelle et le patient peut par exemple localiser, compter et saisir des objets placés devant lui en les balayant avec les lunettes.

#### >>> Résultats de l'étude

Le patient traité âgé de 58 ans avait été diagnostiqué avec une rétinopathie pigmentaire 40 ans auparavant et son acuité visuelle était limitée à une perception lumineuse. Il a été surveillé pendant 84 semaines. L'examen ophtalmologique complet (OCT, rétinophotos couleur et en autofluorescence) n'a pas mis en évidence d'inflammation intraoculaire ni de modification anatomique rétinienne, ou de quelconque effet indésirable systémique ou ophtalmologique. 4,5 mois après l'IVT, un entraînement visuel en utilisant les lunettes a été débuté et le patient a commencé à ressentir des signes d'amélioration visuelle en utilisant les lunettes 7 mois après l'IVT.

La restauration visuelle a été analysée par des tests psychophysiques. Le patient a été capable de percevoir, localiser et toucher un objet simple de grande taille dans 92 % des cas seulement en cas de stimulation par les lunettes mais pas dans les conditions naturelles sans stimulation. Le deuxième test a consisté à percevoir, localiser, compter et toucher plusieurs objets (2 ou 3). Le patient a été capable de compter, localiser et toucher les objets seulement avec la stimulation par les lunettes et, dans 63 % des cas, indépendamment des degrés de contraste. Cette récupération visuelle partielle a été maintenue au fil du temps, 5 mois après les premiers tests.

Lors de marches dans la rue, le patient était capable d'identifier les passages piétons et d'en compter les bandes blanches dans les conditions de stimulation avec les lunettes, mais pas sans.

Il était aussi capable d'identifier un plat, un téléphone, une tasse, un meuble dans une pièce et de détecter une porte dans un couloir, avec l'usage des lunettes seulement. Afin de localiser les objets pendant les tests visuels, le patient a adopté une stratégie de balayage de la scène avec les lunettes en bougeant la tête. Ces améliorations visuelles ont permis une amélioration significative de la qualité de vie du patient.

### 3. Conclusion et perspectives

En résumé, les tests psychophysiques et neurophysiologiques ont démontré que la stimulation optogénétique des cellules ganglionnaires rétiniennes fovéolaires par le biais d'une projection lumineuse associée à une caméra au niveau de lunettes à réalité augmentée est une

voie prometteuse pour restaurer partiellement la vue de patients aveugles à la suite de dystrophies rétiniennes avancées [1]. L'avenir permettra peut-être de transférer par optogénétique les cônes dormants ou les cellules bipolaires de la rétine humaine afin d'obtenir un signal visuel plus complexe et plus riche, grâce un certain degré d'encodage de contraste temporel et spatial.

Cette stratégie de restauration visuelle est prometteuse car indépendante de la mutation génétique impliquée dans les dystrophies rétiniennes. Elle présente aussi l'avantage d'être indépendante des reconnections avec l'épithélium pigmentaire rétinien, qui pose des difficultés dans d'autres stratégies de restauration visuelle comme les greffes de cellules souches par exemple. Cette stratégie de

restauration visuelle utilise les neurones sains survivants au niveau rétinien et les transforme en "photorécepteurs artificiels". On peut dès lors imaginer qu'elle puisse s'appliquer à l'avenir à d'autres types de dégénérescence rétinienne conduisant à une atrophie des photorécepteurs, comme la DMLA par exemple.

### BIBLIOGRAPHIE

1. SAHEL JA, BOULANGER-SCEMAMA E, PAGOT C *et al.* Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. *Nat Med*, 2021;27:1223-1129.

S. Tick a déclaré des liens d'intérêts avec Allergan, Horus Pharma, Bayer et Novartis. M. Ortolini et S. Mrejen ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.