L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en rétine ?

S. TICK
CHNO des 15-20, COV VINCENNES.

Cet article a été écrit avec à l'aide du Pr Michel Paques, du Dr Sarah Mrejen, du Dr Sophie Bonin, du Dr Manon Ortoli et après une tentative utilisant ChatGPT.

Eh oui, j'ai tenté ! Les nouveautés en matière d'imagerie, de traitement, de chirurgie des pathologies rétiniennes étant nombreuses et variées, j'ai tenté ChatGPT… J'ai osé ! En me disant que, peut-être, cet outil m'aiderait à faire le tri. J'ai donc tapé "article scientifique sur les nouveautés en rétine". Bon… Tout d'abord, ChatGPT m'a redonné la définition de la rétine. Je vous l'épargnerai. Mais la suite fut plus intéressante. Construction en trois parties commençant par : "*Au fil des ans, des avancées significatives ont été réalisées dans la compréhension de la rétine et dans les traitements pour les maladies de la rétine. Dans cet article, nous allons passer en revue certaines des dernières avancées en matière de recherche et de traitement de la rétine.*"

Ensuite, il m'a été détaillé quatre avancées : la thérapie génique, les prothèses rétiniennes, les thérapies utilisant les cellules souches et la réalité virtuelle pour la réhabilitation visuelle. Dans un élan d'indépendance face à cet outil d'intelligence artificielle dont même les spécialistes de la question disent qu'il faut se méfier, ces sujets ne seront pas traités dans cet article mais, qui sait ? l'année prochaine, la version payante de cet outil nous permettra peut-être de construire ce numéro. Ce que je vous promets, c'est la plus grande transparence si tel est le cas. J'en doute car vous écrire est chaque année un plaisir.

Bonne lecture !

Les nouvelles imageries au service de la compréhension des pathologies rétiniennes

S. TICK, M. PAQUES, M. ORTOLI

Les progrès de l'imagerie à haute résolution permettent d'envisager des applications dans le domaine de la médecine de précision, destinée à fournir des biomarqueurs quantitatifs pour suivre des maladies chroniques ophtalmologiques et générales. Par exemple, l'imagerie de la paroi vasculaire rétinienne par optique adaptative (***fig. 1***) pourrait être un biomarqueur du retentissement microvasculaire de l'hypertension artérielle. Surtout, ce biomarqueur est probablement d'évolution retardée par rapport au chiffre de la pression artérielle, ce qui fait qu'il est sensible à la pression artérielle sur une certaine durée (la mémoire de la pression artérielle en quelque sorte).

Un autre marqueur intéressant est celui de la mesure précise de la progression de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sèche, là encore par optique adaptative, marqueur intéressant en prévision de l'arrivée sur le marché d'un traitement dédié à cette maladie.

Enfin, pour le glaucome, le Doppler holographique pourrait permettre d'apprécier l'effet du traitement sur le flux sanguin rétinien et ainsi d'optimiser le traitement. En outre, l'imagerie à haute résolution des fibres optiques par OCT plein champ offre également des possibilités intéressantes pour documenter l'évolution à court terme du glaucome, au-delà de la prise de pression intraoculaire (***fig. 2***).

Fig. 1. A : morphométrie vasculaire en optique adaptative (OA) ; **B :** OA dans la DMLA atrophique ; **C :** Doppler holographique de la tête du nerf optique.

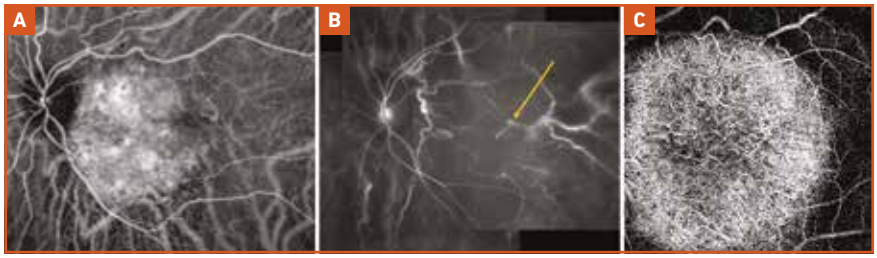

Fig. 2 : Comparaison du temps veineux en ICG (**A**) d'un hémangiome choroïdien avec une imagerie en holographie Doppler (**B**) et un OCT-A (**C**).

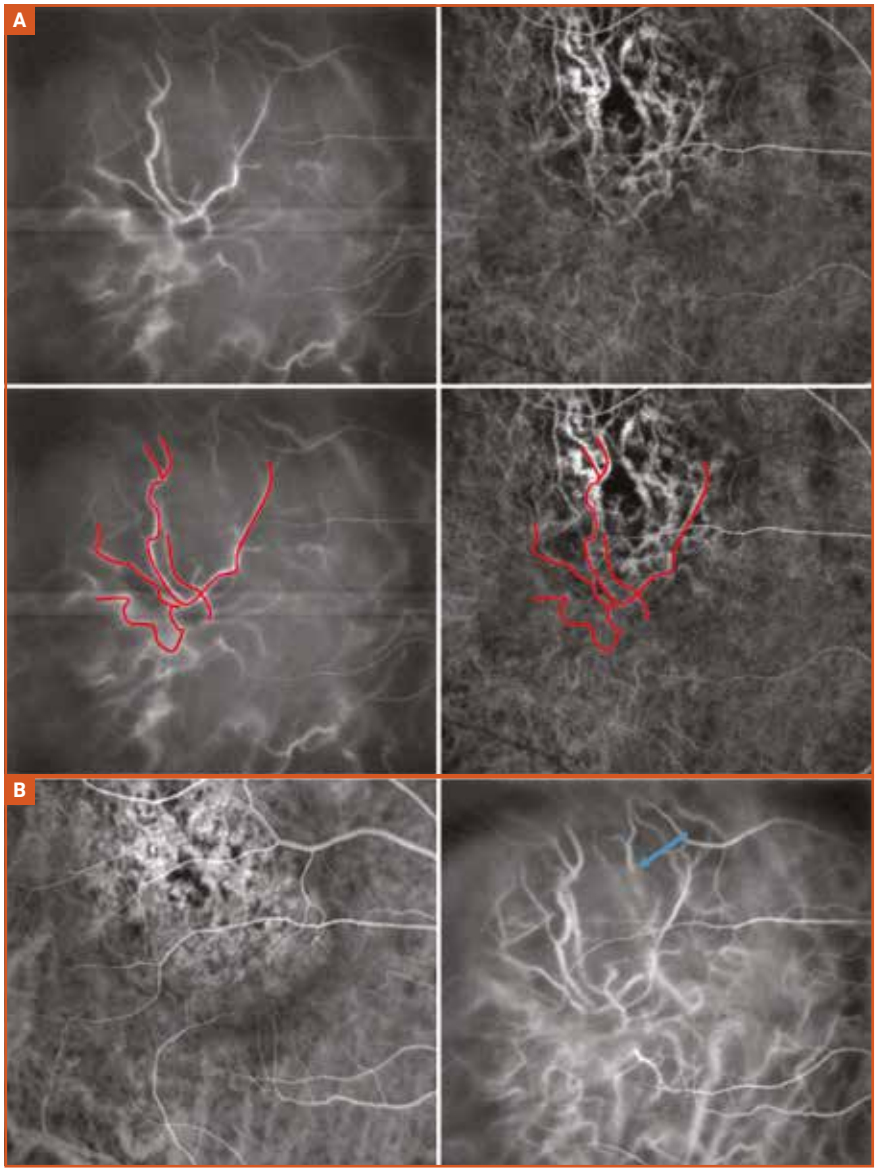

Fig. 3. A : comparaison des clichés d'ICG au temps artériel (**colonne de droite**) avec la zone correspondante en holographie Doppler à haute fréquence (**colonne de gauche**) dans un hémangiome circonscrit de la choroïde. **B :** comparaison des clichés d'ICG au temps veineux avec la zone correspondante en holographie Doppler à basse fréquence dans un hémangiome circonscrit de la choroïde.

Un exemple de l'application de l'imagerie haute résolution : l'hémangiome choroïdien

L'hémangiome circonscrit de la choroïde est une tumeur vasculaire bénigne dont la physiopathologie est encore mal connue. Les analyses histopathologiques mettent en évidence des vaisseaux dilatés de taille variable séparés par du tissu conjonctif. L'imagerie ICG assez caractéristique de ces lésions évoque un remplissage lent et progressif. Mais très peu d'études permettent à ce jour d'en savoir précisément la raison ni même la nature exacte des vaisseaux intratumoraux (artères ? veines ?) ou encore de connaître les facteurs prédictifs de l'efficacité des traitements à notre disposition (photothérapie dynamique et/ou protonthérapie).

L'holographie Doppler permet la mesure des contrastes de flux sanguin de manière non invasive à partir d'un éclairage en lumière laser proche infrarouge. Cette technique peut donc permettre de distinguer des vélocités vasculaires avec des flux faibles et élevés, et donc de faire la différence entre artères et les veines (***fig. 3***).

Une étude récente d'imagerie haute résolution dans le service du Pr Paques s'est intéressée à l'approfondissement des connaissances par l'imagerie haute résolution de ces tumeurs vasculaires. Cette technique permet une visualisation des vaisseaux intrinsèques de l'hémangiome circonscrit de la choroïde sans injection de produit de contraste, sans difficulté de segmentation ou d'effet de masse ni phénomène de diffusion comme cela peut être le cas en OCT-A ou en angiographie. L'analyse a permis de mettre en évidence la présence d'artères et de veines au sein de la lésion. La faible densité vasculaire visible en Doppler – visualisation dépendant du flux – laissait également supposer un flux très lent au sein de la lésion, corroborant les données que nous avons observées en angiographie au vert d'indocyanine.

L'Année ophtalmologique

Dans la littérature, les données angiographiques mentionnent, dans la plupart des cas, un "remplissage rapide" de la lésion, ce qui semble pouvoir être contredit par cette étude. Cet exemple d'application de l'imagerie haute résolution et une meilleure compréhension des flux vasculaires lésionnels, mais plus largement au sein de la choroïde, pourraient nous permettre une meilleure compréhension de l'efficacité parfois variable des traitements et, notamment dans ce cas, de la photothérapie dynamique dont l'utilisation est encore assez peu standardisée et variable empiriquement selon les équipes et les pays (durée d'exposition, vitesse d'injection, durée du SPOT).

Deux entités mal connues à connaître et à différencier de la choriorétinopathie séreuse centrale : SHARP et SMARPE

S. TICK

Un grand nombre de maladies oculaires peuvent se manifester par la présence de liquide sous-rétinien séreux dans la macula et, par conséquent, imiter cliniquement la choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC). La description du spectre des pachychoroïdopathies s'est considérablement élargi ces dernières années mais tout décollement séreux rétinien n'est pas une CRSC. Nous avons souhaité décrire ici deux nouveaux tableaux cliniques associés à une accumulation maculaire de liquide sous-rétinien, à savoir la maculopathie séreuse avec absence d'épithélium pigmentaire rétinien (SMARPE) et la maculopathie séreuse due à une choroïdopathie aspécifique (SMACH).

>>> Dans le cas de la maculopathie appelée SMARPE, la présence de décollement séreux (DSR) rétinien à l'OCT est associée à une absence focale de l'épithélium pigmenté rétinien (EPR), sans drusen, sans signe de néovaisseau choroïdien (***fig. 4***). L'angiographie à la fluorescéine montre une hyperfluorescence précoce due à l'absence de l'EPR (effet fenêtre), avec une accumulation de fluorescéine dans la lésion séreuse aux temps intermédiaires et tardifs. Contrairement à la CRSC, la SMARPE ne présente pas de décollement de l'EPR à l'OCT, ni de point de fuite en angiographie à la fluorescéine ou de zones d'hyperperméabilité en angiographie ICG, bien qu'un réseau dense de vaisseaux choroïdiens hypertrophiés et/ou des plis choroïdiens puissent être observés.

La SMARPE peut être distinguée de la DMLA néovasculaire par l'absence de drusen ou d'hémorragie au fond d'œil, ainsi que par l'absence de signes de néovaisseau choroïdien à l'OCT, à l'OCTA et en angiographie. Le DSR peut atteindre un état d'équilibre extrêmement stable pendant des années, avec parfois un déclin progressif de l'acuité visuelle. Dans le cas de la SMARPE, le DSR peut s'accumuler en raison de l'absence d'EPR provoquant une défaillance de la barrière hémato-rétinienne externe et de la fonction de pompage de cet épithélium pigmentaire. Cette pathologie ne répond pas aux traitements par anti-VEGF et doit être distinguée de manière à ne pas traiter inutilement des patients par des injections itératives.

>>> Dans le cas de la maculopathie séreuse due à une choroïdopathie aspécifique (SMACH) très récemment décrite, l'OCT montre un décollement séreux maculaire associé à un épaississement irrégulier de la choroïde sous-jacente et

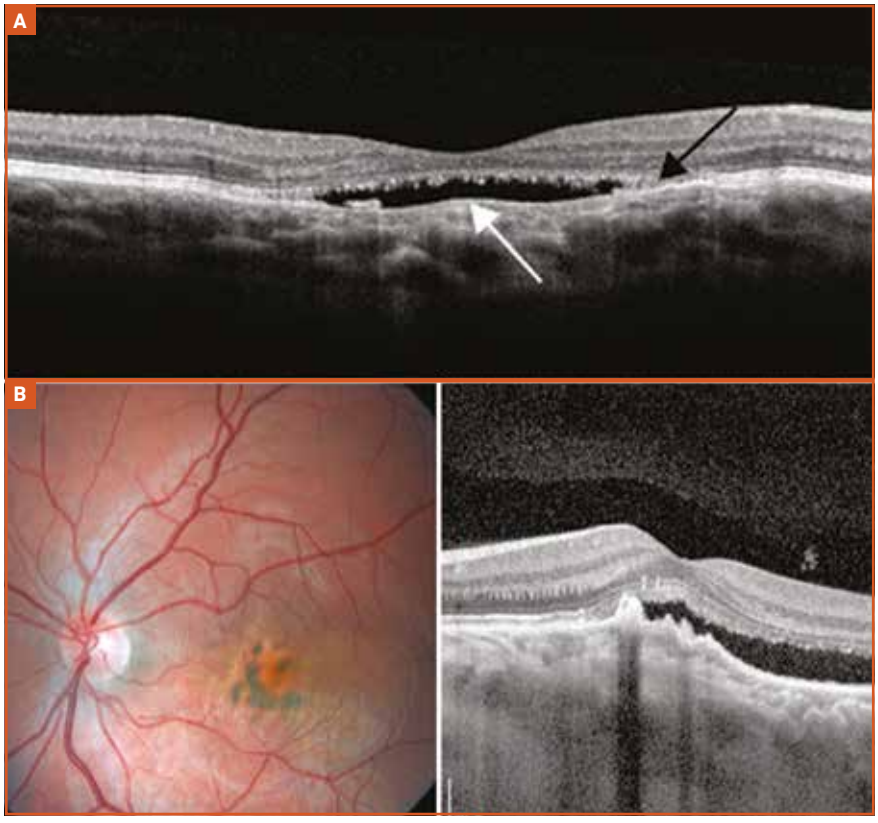

Fig. 4 A : SMARPE : maculopathie séreuse avec absence d'épithélium pigmentaire rétinien. Image extraite de l'article *Serous business : Delineating the broad spectrum of diseases with subretinal fluid in the macula (Elon H.C. van Dijk ; Camiel J.F. Boon).* Progress in Retinal and Eye Research Vol 84, September 2021. **B :** SMATCH : maculopathie séreuse due à une choroïdopathie aspécifique. EPR irrégulier et épaissi surélevé par une choroïde sous-jacente épaissie. La partie interne de la choroïde présente un aspect irrégulier et relativement hyperreflective sans évidence de pachy vaisseau. Images extraites de l'article *Serous business : Delineating the broad spectrum of diseases with subretinal fluid in the macula (Elon H.C. van Dijk ; Camiel J.F. Boon).* Progress in Retinal and Eye Research Vol 84, September 2021.

à la présence de matériel hyperréflectif. L'EPR sus-jacent apparaît irrégulier en regard et parallèlement à ces zones d'irrégularité de la choroïde sous-jacente, avec des zones hyperplasiques et hyperpigmentées focales. Aucune lésion néovasculaire, ni aucun point de fuite n'est identifiable en OCT, OCTA ou angiographie.

Il n'existe aucun signe de néovascularisation sous-rétinienne ou sous l'épithélium pigmentaire en angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine. Cette forme de maculopathie ne répond ni au traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGF, ni à la photothérapie dynamique. La cause du SMACH et du décollement de rétine associé n'est pas encore clairement établie, bien que les anomalies choroïdiennes puissent être congénitales, avec un dysfonctionnement progressif au cours de la vie.

Le DSR pourrait être dû à une augmentation de la pression hydrostatique de la choroïde sous-jacente anormale et épaissie. Enfin, le dysfonctionnement de la barrière hémato-rétinienne externe et de la fonction de pompage de l'EPR pourrait contribuer à la persistance du décollement sans point de fuite focal évident [1, 2].

Une avancée thérapeutique : traitement en collyre des maculopathies diabétiques

Avec l'aide précieuse de SOPHIE BONIN (présentation à Rétine en Pratique, 2023)

La perspective du traitement des œdèmes maculaires diabétiques (OMD) par collyres s'approche. Ce traitement pourrait concerner les patients et patientes présentant un œdème maculaire débutant sans baisse d'acuité visuelle ou en complément des injections intravitréennes en cas d'efficacité sous-optimale de celles-ci. Les obstacles à la délivrance du médicament au niveau du segment postérieur sont pluriels : une solubilité aqueuse insuffisante des médicaments, un turnover rapide des larmes et, en conséquence, une courte durée de contact du médicament avec la surface oculaire et la présence de barrières lipidiques.

Dans une étude de 2015, l'utilisation de népafénac 0,1 % topique 3 fois par jour pendant 1 an dans des yeux présentant un OMD non central et une bonne acuité visuelle n'a d'ailleurs pas eu d'effet significatif sur l'épaisseur rétinienne mesurée par OCT.

Trois collyres de haute technologie pour traiter l'œdème maculaire sont en cours de développement : OCS-01 par Oculis, OTT166 par OcuTerra et EXN 407 par Exonate et Janssen.

OCS-01 a été développé en utilisant la technologie des nanoparticules solubilisantes OPTIREACH, une plateforme propriétaire qui permet la formulation de médicaments en tant que traitements topiques non invasifs, un temps de résidence plus long sur la surface de l'œil et qui améliore leur biodisponibilité dans les tissus oculaires concernés.

L'étude DX-211 était une étude prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles et contrôlée. Des patients diabétiques de type 1 ou 2 atteints d'OMD et présentant une épaisseur maculaire centrale (CMT) ≥ 310 µm par SD-OCT et un score de lettres ETDRS pour la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) ≤ 73 et ≥ 24 dans l'œil étudié ont été randomisés pour recevoir un traitement par OCS-01 ou par un collyre véhicule correspondant, à raison d'une goutte 3 fois par jour pendant 12 semaines. L'efficacité a été évaluée sur la base de l'évolution, entre le début de l'étude et la semaine 12, du score CMT et du score ETDRS BCVA. La sécurité a été évaluée en termes d'effets indésirables et d'examens ophtalmologiques.

Au total (***fig. 5***), 144 patients ont été randomisés et 133 patients (92,3 %) ont terminé l'étude. Le CMT moyen a montré une diminution plus importante dans le groupe OCS-01 que dans le bras véhicule à la semaine 12 (-53,6 µm *vs* –16,8 µm ; p = 0,0115). Le changement moyen du score ETDRS BCVA en lettres de la ligne de base à la semaine 12 était plus élevé dans le groupe OCS-01 que dans le groupe véhicule (+2,62 lettres *vs* +1,04 lettres ; p = 0,125). La tolérance oculaire locale n'était pas significativement différente entre les groupes OCS-01

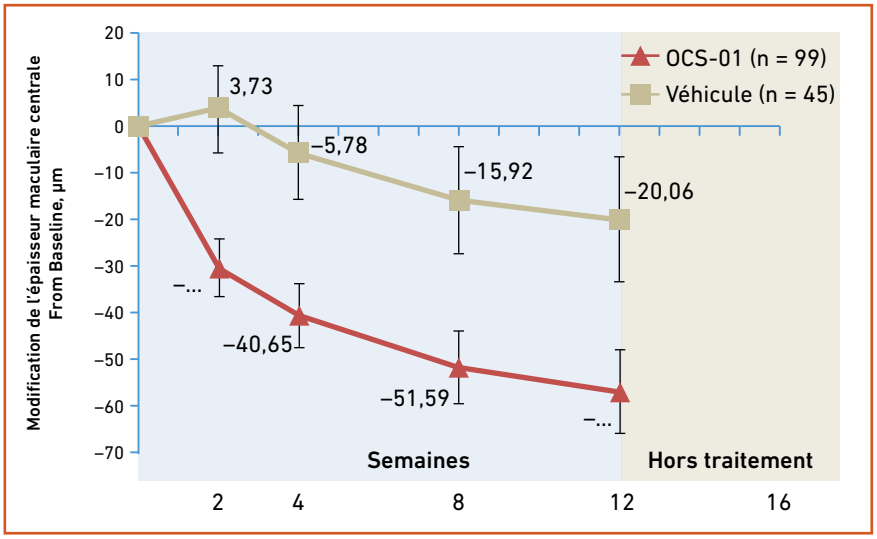

Fig. 5 : OCS-01 : résultats de la phase II – épaisseur maculaire. Stefansson E, Loftsson T, Larsen M et DX-211 study group. Topical treatment of diabetic macular edema using dexamethasone ophthalmic suspension: A randomized, double-masked, vehicle-controlled study. *Acta Ophthalmol*, 2023;101:22-33.

L'Année ophtalmologique

et véhicule, à l'exception du changement de la pression intraoculaire (PIO). Les augmentations de la PIO ont été plus fréquentes avec OCS-01 qu'avec le véhicule pendant la période de traitement, ce qui est cohérent avec les effets connus de la dexaméthasone.

La phase III a été initiée et l'OCS-01 pourrait être le premier traitement topique de l'œdème maculaire diabétique.

La cible de l'OTT 166 est innovante. L'OTT 166 est une solution ophtalmique à base de petites molécules inhibitrices d'intégrine. Cette molécule vise à bloquer l'intégrine aVß3 et à réguler le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) et d'autres facteurs de croissance multiples responsables de la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) et des fuites vasculaires (œdème maculaire). La phase II est en cours.

L'EXN407 est un inhibiteur de SRPK1 à haute disponibilité rétinienne mais à faible libération systémique. Il s'agit de petites molécules inhibant le VEGF grâce à l'inhibition d'une protéine kinase sérine/thréonine. Le recrutement de la phase Ib-II a été achevé en novembre 2022.

Nous pouvons imaginer un jour traiter l'œdème maculaire diabétique par des collyres de haute technologie. Il s'agit d'un moyen non invasif qui pourrait permettre de faciliter l'accès au traitement (pas de déplacement, moindre coût) et un traitement plus précoce de l'œdème maculaire. *Via* ces traitement novateurs, l'arsenal thérapeutique pourrait s'enrichir et permettre une prise en charge de plus en plus individualisée [3-5].

BIBLIOGRAPHIE

1. Van Dijk E, Boon C. Delineating the broad spectrum of diseases with subretinal fluid in the macula. *Prog Retin Eye Res*, 2021;84:100955.
2. van Dijk EHC, Ossewaarde-van Norel J, Vingerling JR *et al.* Serous Maculopathy Due to Aspecific Choroidopathy (SMACH). *Asia Pac J Ophthalmol*, 2022.
3. Friedman SM, Almukhtar TH, Baker CW *et al.*; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Topical nepafenec in eyes with noncentral diabetic macular edema. *Retina*, 2015;35:944-956.
4. Loftsson T, Stefánsson E. Cyclodextrins and topical drug delivery to the anterior and posterior segments of the eye. *Int J Pharm*, 2017;531:413-423.
5. Batson J, Toop H, Liddell S *et al.* EXN407, a novel topical therapeutic candidate with high retinal bioavailability for the treatment of diabetic macular oedema, inhibits ocular neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019;60:26.

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