Mensuel
Avril 2023
Cahier 2

réalités n° 300

OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 37

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

Avec le soutien de BAUSCH + LOMB Mieux voir. Mieux vivre. NOVARTIS BAYER

Stellaris Elite™

Vision Enhancement System

TAKING PERFORMANCE FURTHER

BAUSCH+LOMB

19-12-BAUSCHCHIR-PM-001

Le Stellaris ELITE™, est un équipement de microchirurgie oculaire conçu pour être utilisé lors d'interventions chirurgicales sur le segment antérieur et postérieur de l'œil. Il permet d'effectuer des interventions de cataracte par phacoémulsification, d'irrigation/aspiration, de diathermie bipolaire, de vitrectomie, d'injection/extraction de liquides de tamponnement et les opérations d'échange air/fluide. Il est réservé aux établissements de santé pour les chirurgiens ophtalmologistes et les personnels qualifiés dans les procédures chirurgicales.
Les accessoires de cet équipement, les consommables sous forme de références individuelles ou de packs, ainsi que l'instrumentation permettant de réaliser ces procédures chirurgicales, sont des dispositifs médicaux de classe IIb et IIa qui portent le marquage 0197 dont l'évaluation de conformité a été établie par l'organisme habilité TÜV Rheinland LGA Products GmbH. Veuillez prendre connaissance du catalogue référençant et décrivant ces différents dispositifs, lire attentivement les instructions du manuel d'utilisation et, le cas échéant de la notice spécifique qui accompagne le(s) dispositif(s) médical(aux). Ces dispositifs médicaux sont 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. © Décembre 2019

Taking performance further = Élever la performance au plus haut

Éditorial

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

Chers collègues,

La Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine est publiée sous l'égide de notre Club Francophone des Spécialistes de la Rétine (CFSR), dont la journée annuelle aura lieu bientôt, comme chaque année en marge du congrès annuel de la Société Française d'Ophtalmologie. En attendant cet événement, nous pouvons dans ce numéro prendre connaissance de quelques innovations qui peuvent changer notre pratique et surtout la vue ou la vie de nos patients.

Une des plus belles histoires de l'ophtalmologie moderne est celle du traitement des télangiectasies maculaires de type 2. Une maladie rare et orpheline qui, grâce à l'aide financière d'une famille philanthrope et à l'énergie d'un groupe de médecins motivés à travers le monde, passe du statut de maladie incurable à celui d'une pathologie bénéficiant d'une des innovations les plus modernes de la thérapeutique actuelle : schématiquement, une usine cellulaire qui produit un facteur de survie directement dans l'œil. **Valérie Krivosic** a fait partie de cette incroyable aventure et, dans un article passionnant, elle retrace ce parcours à travers les résultats de l'étude de phase III qui confirment l'efficacité de cette prise en charge.

Georges Caputo, passionné de chirurgie et toujours à la pointe du progrès, nous éclaire sur la chirurgie endoscopique de la rétine : une technique dont les origines remontent au siècle dernier mais qui, au-delà de son utilisation actuelle dans des cas particuliers, pourrait ouvrir de nouvelles perspectives pour le futur de la chirurgie rétinienne. À lire afin de s'interroger sur l'endoscopie, qui après avoir remplacé dans le corps nombre de chirurgies classiques, pourrait aussi le faire pour la rétine.

Dans un très bel article, **Thomas Sales de Gauzy et Bahram Bodaghi** font le point sur l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone qui a récemment étendu ses indications vers les uvéites.

Toujours à la pointe de la science et du savoir sur les dystrophies de la rétine, **Élise Boulanger-Scemama** décrit l'espoir que peut représenter une innovation thérapeutique qui, indépendamment de la cause génétique sous-jacente, pourrait aider les patients atteints de dystrophies rétiniennes héréditaires au stade très évolué à revoir.

Enfin, les innovations sont indispensables mais ne plus avoir accès aux traitements classiques par rupture de stock est choquant dans nos sociétés modernes. Les ruptures de stock ne sont pas limitées à l'ophtalmologie mais sont des effets secondaires de… Autant lire plutôt l'article qui expliquera mieux que moi les causes, sous la plume de **Marie-Noelle Delyfer** qui justement a beaucoup œuvré pour nous tous afin de faire face à ces situations de crise. Qu'elle soit encore une fois remerciée !

Les congrès virtuels sont pratiques mais ne remplacent pas totalement les rencontres présentielles permettant aussi des discussions informelles autours de sujets imprévus qui peuvent jouer un rôle dans l'innovation et le progrès. À bientôt donc à la SFO et à la journée du CFSR !

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

Revue Francophone
des Spécialistes de la Rétine

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. Meissel, A. Oudry

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
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99
info@performances-medicales.com

Imprimerie
Imprimerie : L'Ormont
88100 Saint-Dié-des-Vosges
Commission paritaire : 0126 T 81115
ISSN : 1242–0018
Dépôt légal : 2e trimestre 2023

Cahier 2 – Avril 2023 n° 300

Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 37

Éditorial 3
R. Tadayoni

Implant cellulaire secrétant du CNTF : les résultats de la phase III indiquent-ils une révolution technologique et conceptuelle ? 9
V. Krivosic

Où en est-on avec la chirurgie endoscopique de la rétine ? 13
G. Caputo

Quelles sont les indications de l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone pour les uvéites postérieures ? 18
T. Sales De Gauzy, B. Bodaghi

Espoir de l'optogénétique 24
E. Boulanger-Scemama

Pourquoi rencontrons-nous plus de ruptures de stock et que faire ? 30
M.-N. Delyfer

Photo de couverture : Fond d'œil d'un cas de Coats imagé par Optos California. Image du Dr Ali Erginay, Hopital Lariboisière, Paris.

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

Article pour tous **Article plus orienté pour les rétinologues**

Un bulletin d'abonnement est en page 23

CFSR
CLUB FRANCOPHONE DES SPÉCIALISTES DE LA RÉTINE

XVI[e] journée annuelle du CFSR

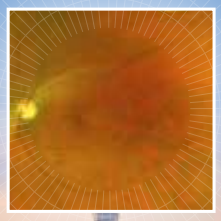
Samedi 6 mai 2023

Palais des Congrès, Paris

« AMELIORER NOS PRATIQUES »

Inscription sur www.cfsr-retine.com

L'accès à la réunion annuelle du CSFR est libre et gratuit mais l'inscription est obligatoire.



Adhérez au CFSR !

Votre adhésion vous permettra :
- d'avoir accès au déjeuner du CFSR le samedi 6 mai 2023
- de visualiser les conférences des sessions sur le site web du CFSR
- de recevoir les actualités du Club

Vous avez la possibilité d'adhérer pour une année ou pour trois ans directement sur le site internet du CFSR.
Pour tout besoin d'informations complémentaires, n'hésitez pas à contacter :
adhesion-cfsr@europa-organisation.com

CFSR

CLUB FRANCOPHONE DES SPÉCIALISTES DE LA RÉTINE

Inscription sur
www.cfsr-retine.com
L'accès à la réunion annuelle de CSFR est libre et gratuite mais l'incription est obligatoire.

Palais des Congrès, Paris

XVIe journée annuelle du CFSR

Samedi 6 mai 2023 « AMÉLIORER NOS PRATIQUES »

08h00 **Assemblée Générale du CFSR et mot du Président**
Frédéric Matonti et Sam Razavi

08h05-08h35 **Imagerie**
Modérateurs : Sylvia Nghiem-Buffet et Hassiba Oubraham

08h05 Imagerie moderne du vitré.
Adil El Maftouhi

08h10 Prévoir la fonction visuelle en analysant l'OCT.
Maté Strého

08h15 L'holographie doppler, un exemple de la puissance des mathématiques en imagerie ?
Michel Paques

08h20 Peut-on prédire la maladie d'Alzheimer en examinant la rétine ?
Mayer Srour

08h25 Discussion

08h35-09h35 **Chirurgie**
Modérateurs : Vincent Gualino et Yannick Le Mer

08h35 L'anesthésie en chirurgie vitréo-rétinienne.
Olivier Lebreton

08h40 Quand ne pas indenter est une erreur ?
François Devin

08h45 Vitrectomie : mythes et réalités des avancées technologiques.
Vincent Soler

08h50 Étude PEELING : bénéfice/risque du pelage de la MLI lors de la chirurgie des MER.
Jean-Baptiste Ducloyer

08h55 Interfaçage numérique en chirurgie vitréo-rétinienne (chirurgie 3D, i-OCT, endoscopie, OCT 3D...)
Frédéric Matonti

09h00 Discussion

09h15 Table Ronde :
Christophe Zech, Christophe Chiquet, Mohamed Bennani

09h35-10h55 **Epithélium pigmentaire 1ère partie**
Modérateurs : Isabelle Audo et Isabelle Meunier

09h35 Imagerie en ultra-haute résolution de l'EP.
Kiyoko Gocho

09h40 Imagerie fonctionnelle de l'EP : hypo- et hyper autofluorescence.
Marie-Laure Le Lez

09h45 Physiologie de l'EP, privilège immunologique de l'œil.
Florian Sennlaub

09h50 Les traitements de la DMLA atrophique arrivent enfin.
Eric Souied

09h55 L'EP en boîte de culture, la pierre de Rosette.
Vasiliki Kalatzis

10h02 Greffe d'EP.
Stéphane Bertin

10h07 GPR143 et albinisme oculaire.
Vasily Smirnov

10.12 Quand l'EP déraille.
Arnaud Lefevre

10.17 Les dysfonctions de l'EP : phagocytose et cycle de la vitamine A.
Emeline Nandrot

10h27 Nouvelles thérapies géniques succès, limites et... Effets secondaires.
Isabelle Audo

10h35 Discussion

11h00-11h20 **Innovations thérapeutiques de l'industrie**
Modérateur : Frédéric Matonti

11h20-11h45 **Diabète**
Modérateurs : Typhaine Grenet

11h20 Brolucizumab, Faricimab, aflibercept vers une plus grande durabilité et/ou efficacité ?
John Conrath

11h25 Qu'avons-nous appris des dernières études du DCRnet.
Audrey Giocanti

11h30 Vers une meilleure anticipation du pronostic : l'ère des biomarqueurs.
Pascale Massin

11h35 Discussion

11h45-12h20 **Conférence invitée du CFSR : Diabetic Vitrectomy: rethinking indications**
Alistair Laidlaw

12h20-13h05 **Symposium rétine de la SFO**

13h05-14h15 **Déjeuner du CFSR (ouvert aux membres du CFSR à jour de leur cotisation) Foyer Bleu**

14h15-14h45 **Dernières nouveautés**
Modérateurs : Corinne Dot et Bénédicte Dupas

14h15 Les résultats de la phase 3 de l'implant cellulaire de CNTF pour la prise en charge des MacTel 2 est positif !
Valérie Krivosic

14h20 Mesure et suivi automatique des fluides à domicile et dans nos OCT arrivent : Est-ce que cela change le pronostic ?
Jean-François Korobelnik

14h25 Le premier institut Français de recherche médicale en myopie a ouvert ses portes : quelles missions ?
Ramin Tadayoni

14h30 Nascent geographic atrophy as an OCT biomarker of type 3 MNV development
Giuseppe Querques

14h37 Discussion

14h50-16h00 Epithélium pigmentaire 2ème partie
Modérateurs : Sarah Mrejen et Marie-Noëlle Delyfer

14h50 Dépôts auto fluorescents sous rétiniens d'origine systémique.
Salomon Yves Cohen

14h57 Les dépôts de matériel d'origine génétique.
Isabelle Meunier

15h04 Électrophysiologie normale et pathologique de l'EP.
Olivia Zambrowski

15h09 Mécanismes de toxicité des médicaments.
Francesca Amoroso

15h14 Apports de l'angiographie ICG dans la compréhension des pathologies de l'EP.
Alain Gaudric

15h20 Pathologies inflammatoires et infectieuses de l'EP.
Sara Touhami

15h25 IA et pathologie EP.
Alexandra Miere

15h30 Dysfonction de l'EP au cours de la DMLA.
Audrey Voisin

15h35 Classification clinique de la DMLA atrophique.
Nicolas Leveziel

15h40 Discussion

16h00-16h20 Innovations thérapeutiques de l'industrie
Modérateur : Vincent Gualino

16h20-17h15 Traitements des pathologies de la rétine
Modérateurs : Sam Razavi et David Gaucher

16h20 Est-il encore utile de mesurer l'acuité visuelle au cours du traitement de l'OMD ?
Laurent Kodjikian

16h25 Quel Schéma de traitement en fonction du type de néovaisseau ?
Thibaud Mathis

16h30 Les nouveaux traitements de la DMLA : Une plus grande durabilité et/ou efficacité ?
Joël Uzzan

16h35 Les implants télescopiques dans la DMLA atrophique.
Pierre Raphaël Rothschild

16h40 Place de la corticothérapie locale dans les œdèmes maculaires inflammatoires.
Michel Weber

16h45 L'implant de fluorocinolone a enfin l'AMM pour les uvéites chroniques.
Bahram Bodaghi

16h50 Vers une prise en charge raisonnée des hématomes au cours de la DMLA.
Catherine Creuzot-Garcher

16h55 Discussion

17h15-18h00 Chirurgie
Modérateurs : Pierre-Louis Cornut et Stéphanie Baillif

Errare humanum est

17h15 Cas clinique
Flavien Précausta

17h18 Gestion de l'Hématome choroïdien peropératoire
Stanislas Roman

17h23 Injection intravitréenne de produit viscoélastique dans les DC associés au DR
Mohamed Zidi

17h28 Lésion iatrogène au pôle postérieur
Frank Becquet

17h33 Au secours , je n'y vois plus rien...
Aude Couturier

17h38 Table Ronde :
Pierre-Henry Gabrielle, Sarah Tick, Sébastien Bruneau

18h00 **Conclusion**
Sam Razavi

Informations générales

INSCRIPTION À LA RÉUNION :

L'accès à la réunion annuelle du CFSR est libre et gratuite pour tout ophtalmologiste ayant sa cotisation à la SFO à jour.
Il est cependant nécessaire de s'inscrire sur le site web du CFSR : **www.cfsr-retine.com**, rubrique **REUNION ANNUELLE**

L'ADHÉSION AU CFSR vous permettra d'avoir accès au déjeuner le samedi à 13h00, de visualiser les conférences de certaines sessions sur le site web et de recevoir, si vous le souhaitez, les actualités, newsletters... du Club.
L'adhésion se fait via le site web du CFSR :
www.cfsr-retine.com, rubrique **ADHESION**

AVEC NOS VIFS REMERCIEMENTS À NOS FIDÈLES PARTENAIRES

abbvie Alcon Apellis BAUSCH+LOMB Mieux voir. Mieux vivre. BAYER Horus PHARMA
NOVARTIS optos Roche TOPCON Healthcare VISIONIX ZEISS

Implant cellulaire secrétant du CNTF : les résultats de la phase III indiquent-ils une révolution technologique et conceptuelle ?

RÉSUMÉ : Les MacTel (télangiectasies maculaires) de type 2 sont une pathologie d'origine neurodégénérative secondaire à une altération des cellules de Müller dans un contexte de troubles du métabolisme de la sérine. Les anomalies vasculaires correspondent à des télangiectasies et à une prolifération du complexe capillaire profond secondaire à la disparition des photorécepteurs.
Le *ciliary neutrophic factor* (CNTF), qui est un neuroprotecteur, permettrait de ralentir la perte neurale dans les MacTel. Cela vient d'être démontré par deux études de phase III. Le CNTF est administré par une nouvelle procédure appelée thérapie cellulaire encapsulée. Il s'agit d'une capsule contenant des cellules capables de produire en permanence le principe actif, insérée chirurgicalement dans l'œil. En dehors d'un myosis chez 20 % des patients implantés, la tolérance semble excellente.

→ **V. KRIVOSIC**
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

Les MacTel de type 2

Les télangiectasies maculaires, ou MacTel de type 2, correspondent à une dégénérescence vasculaire et neurogliale bilatérale de la rétine maculaire qui se manifeste par l'association d'une atrophie de la rétine avec des dilatations télangiectasiques de la maille capillaire maculaire qui commence en temporal de macula. Les symptômes apparaissent habituellement vers l'âge de 50 ans. Il s'agit d'une dégradation de la vision centrale qui s'approfondit très lentement.

L'aspect clinique typique associe un aspect blanchâtre de la rétine périmaculaire, des cristaux des couches rétiniennes internes, une dilatation d'une veinule maculaire et une migration pigmentaire. Les anomalies vasculaires sont dites occultes car peu visibles à l'examen du fond d'œil. Elles sont en revanche révélées par l'angiographie à la fluorescéine qui correspondait il y a peu à l'examen de référence permettant de faire le diagnostic des MacTel de type 2 (***fig. 1***) [1].

Ces anomalies vasculaires peuvent actuellement être bien mieux identifiées en angiographie en tomographie en cohérence optique (OCTA) [2]. L'OCT structurel a révélé la présence de kystes, aussi bien dans les couches internes que dans les couches externes de la rétine, et la survenue de perte des photorécepteurs matérialisée par une rupture de la zone ellipsoïde [3] . Cette rupture a tendance à s'élargir au cours de l'évolution [4] et est corrélée à une diminution de la sensibilité rétinienne [5]. L'épaisseur maculaire n'est pas augmentée dans les MacTel de type 2. On observe plutôt un amincissement. L'évolution se fait vers l'atrophie maculaire. Elle peut parfois se compliquer d'une néovascularisation intrarétinienne (***fig. 2***).

Une maladie neurodégénérative

L'hypothèse d'une origine vasculaire des MacTel de type 2 a été remise en cause par la visualisation des altérations des couches rétiennes en OCT, et surtout par les études menées sur des yeux de donneurs qui ont mis en évidence une diminution du nombre de cellules de Müller [6]. Par ailleurs, il a été possible de confirmer la disparition des photorécepteurs dans les ruptures de la zone ellipsoïde observée en OCT. L'optique adaptative confirme également l'absence de photorécepteur au niveau des zones d'altération de la zone d'interdi-

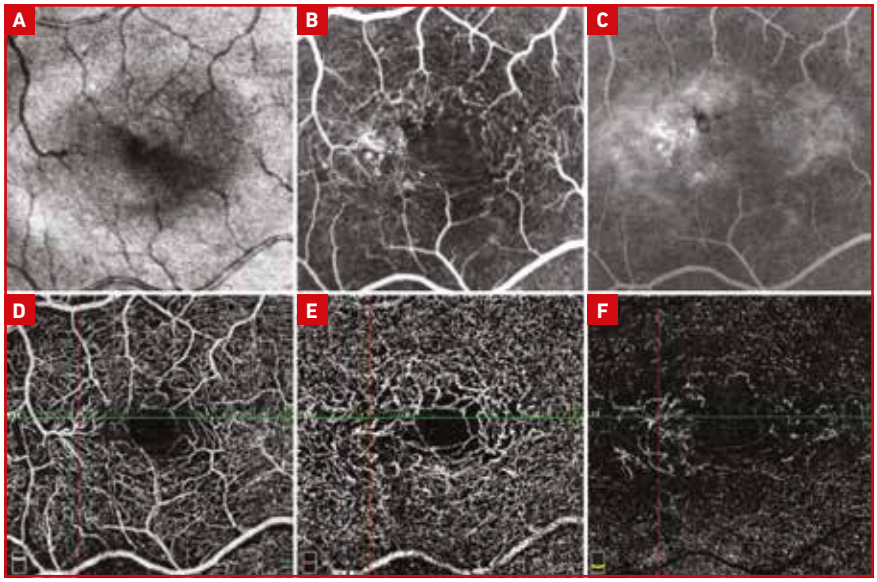


Fig. 1 : Forme modérée de MacTel de type 2 de l'œil droit d'un patient de 57 ans. **A :** le cliché en lumière bleue permet de mettre en évidence une zone blanche, ovale, dans la région maculaire. **B :** les temps précoces de l'angiographie à la fluorescéine révèlent les télangiectasies. **C :** celles-ci sont masquées par la diffusion aux temps tardifs. Les télangiectasies prédominent en temporal de la macula et sont connectées à une veinule qui plonge à angle droit dans la rétine. Elles sont bien mieux visibles en tomographie à cohérence optique angiographie. **D :** le plexus vasculaire superficiel est peu modifié. **E et F :** les anomalies prédominent au niveau du complexe capillaire profond (**E**) et bourgeonnent dans les couches externes avasculaires (**F**).

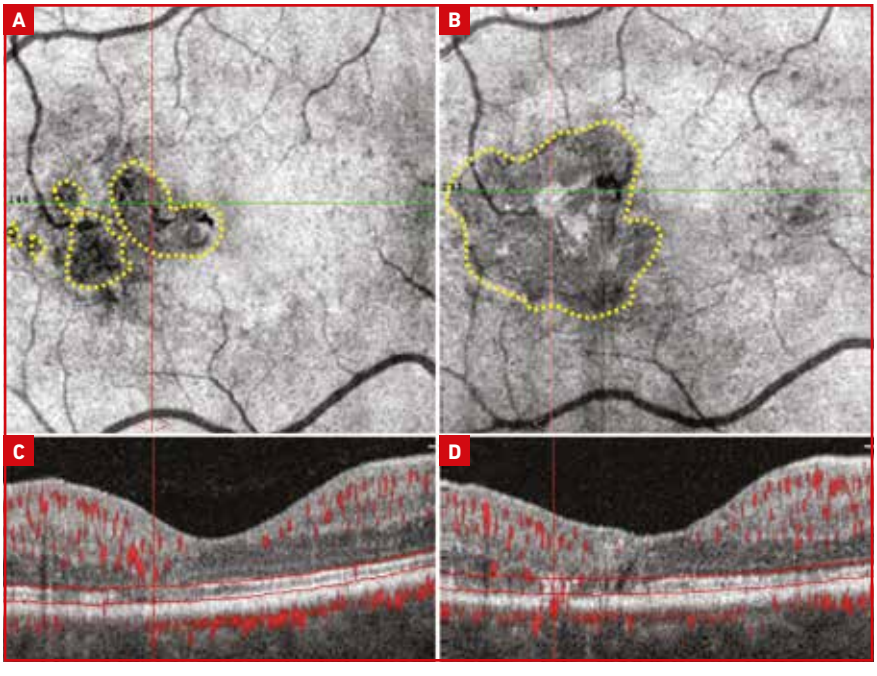


Fig. 2 : Majoration de la rupture de la zone ellipsoïde au bout de 4 années de suivi. **A :** image en face de l'examen en tomographie en cohérence optique (OCT) structurel segmenté au niveau des couches externes réalisé en 2017. Plusieurs ruptures de la zone ellipsoïde sont entourées en jaune. **B :** B-scan de l'OCT avec signal de flux. Le plexus capillaire profond prolifère en regard des ruptures de la zone ellipsoïde. **C :** en 2021, les ruptures ont conflué en une seule large rupture (**entourée en jaune**). **D :** la prolifération capillaire est piégée dans une migration pigmentaire.

gitation [7]. L'hypothèse actuellement proposée est la suivante : il s'agirait d'une pathologie principalement neurodégénérative, secondaire à une altération des cellules de Müller. Le dysfonctionnement et la disparition de celles-ci entraîneraient la mort des photorécepteurs. Le remodelage vasculaire pourrait n'être que secondaire à la perte neurale [2, 8]. L'altération des cellules de Müller pourrait être secondaire à un trouble du métabolisme de la sérine résultant en une accumulation d'un certain type de sphingolipides neurotoxiques (les désoxysphingolipides) [9].

Le ciliary neurotrophic factor

Les données les plus récentes mettant en avant une hypothèse neurodégénérative, il a semblé licite d'évaluer l'intérêt d'un neuroprotecteur. Le *ciliary neurotrophic factor* (CNTF) est un des nombreux facteurs neurotrophiques secrétés de manière endogène par les neurones et les cellules de Müller. Les études précliniques menées sur des modèles animaux de rétinite pigmentaire ont montré qu'il permettait de retarder la mort des photorécepteurs [10]. La molécule est délivrée par un système de thérapie cellulaire encapsulée placé chirurgicalement dans la cavité vitréenne (NT-501). Les cellules (*CNTF-secreting NTC-201.6A cells*) contenues dans cette capsule semi-perméable vont fabriquer et relarguer la molécule pendant une période prolongée (***fig. 3***) [11].

Le CNTF a été évalué chez l'homme dans plusieurs pathologies rétiniennes, l'hypothèse étant qu'il pourrait limiter la perte des photorécepteurs. Il n'a néanmoins pas été possible de démontrer son efficacité dans la rétinite pigmentaire ni dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). En revanche, dans un autre modèle animal de MacTel 2 obtenu par *knock-out* des cellules de Müller, les injections intravitréennes de CNTF ont permis de réduire l'apoptose des photorécepteurs [12].

POINTS **FORTS**

- C'est une disparition des cellules de Müller dans un contexte de trouble du métabolisme de la sérine qui serait à l'origine des MacTel de type 2.
- La perte en photorécepteurs est quantifiable et monitorable par la mesure de la rupture de la zone ellipsoïde en tomographie en cohérence *spectral domain*. La micropérimétrie permet d'évaluer le retentissement fonctionnel de la perte en photorécepteurs.
- Le *ciliary neurotrophic factor* (CNTF) est un neuroprotecteur qui permettrait de ralentir la perte en photorécepteurs chez les patients présentant des MacTel de type 2.
- Le CNTF est administré par la méthode de la thérapie cellulaire encapsulée qui consiste à introduire chirurgicalement dans l'œil une capsule contenant des cellules génétiquement modifiées pour produire le principe actif souhaité.

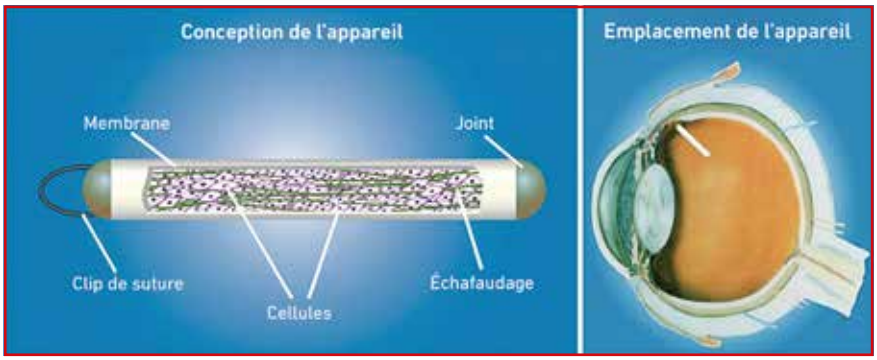


Fig. 3 : Schéma de la capsule contenant les cellules de l'épithélium pigmentaire modifiées qui vont secréter le CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) qui sera libéré dans la cavité vitréenne des patients. Le dispositif est implanté chirurgicalement et fixé à la sclère au niveau de la pars plana.

Le CNTF dans l'étude MacTel

Un essai clinique évaluant l'efficacité et la tolérance du Renexus CNTF a été initié par la fondation privée à but non lucratif Lowy Medical Research Institute (LMRI), en collaboration avec le laboratoire Neurotech Pharmaceuticals (Neurotech USA, Cumberland, Rhode Island, États-Unis), en 2015. Les résultats de l'étude de phase I, menée sur 7 patients suivis pendant 4 ans, ont conclu à une bonne tolérance de ce médicament [13].

Une étude de phase II a ensuite évalué l'efficacité sur 99 yeux de 67 patients pendant 24 mois. Le critère d'évaluation principal a été l'évolution de la surface de rupture de la zone ellipsoïde. Cette mesure était réalisée sur des image en face d'OCT structurel *spectral domain* [14]. Les résultats ont montré une extension moindre de la rupture de la zone ellipsoïde dans le groupe traité par rapport au groupe témoin (0,22 mm^2 *vs* 0,27 mm^2 ; p = 0,04). Ce résultat était corrélé à une diminution de la sensibilité rétinienne moins importante dans le groupe traité que dans le groupe témoin (p = 0,07). La vitesse de lecture s'est maintenue dans le groupe traité alors qu'elle s'est dégradée dans le groupe témoin.

Aucun effet secondaire grave rattachable au traitement n'a été identifié. Un myosis a été rapporté dans environ 20 % des cas [15]. Il s'agit d'un effet secondaire mineur qui avait déjà été décrit dans la littérature rapportant les essais thérapeutiques du CNTF dans d'autres indications. Ce myosis peut entraîner une difficulté de l'adaptation à l'obscurité.

Les résultats de deux études de phase III (Protocol A et B), menées sur 225 patients aux États-Unis, en Australie et en Europe, confirment l'efficacité du Renexus. Cela a été annoncé fin 2022 par le laboratoire NeuroTech. La progression de la maladie a été réduite de 56,4 % (Protocol A) et 29,2 % (Protocol B) chez les patients implantés par rapport aux groupes contrôles.

Conclusion

L'étude MacTel a permis une meilleure compréhension de l'évolution clinique de la maladie. L'exploitation des différentes techniques d'imagerie a permis de corréler les altérations du tissu maculaire avec la dégradation de la fonction visuelle. Il a également été possible de réorienter la physiopathogénie de cette maladie vers une origine neurodégénérative plutôt que vasculaire.

L'évaluation d'un neuroprotecteur a donné des résultats encourageants dans les études précliniques chez l'animal. Le biomarqueur retenu pour être le critère d'évaluation principal a été sélectionné avec soin. La mesure de la surface de rupture de la zone ellipsoïde présente l'intérêt d'analyser de manière très fine la perte en photorecepteur tout en étant corrélée à l'altération de la fonction visuelle. L'étude de phase I évaluant le CNTF dans les MacTel de type 2 a montré sa bonne tolérance. Les résultats positifs de l'étude de phase II viennent d'être confirmés par deux études de phase III.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gass JD, Blodi BA. Idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis. Update of classification and follow-up study. *Opthalmology*, 1993;100:1536-1546.
2. Gaudric A, Krivosic V, Tadayoni R. Outer retina capillary invasion and ellipsoid zone loss in macular telangiectasia type 2 imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina*, 2015;35:2300-2306.
3. Gaudric A, Ducos de Lahitte G, Cohen SY *et al.* Optical Coherence Tomography in Group 2A Idiopathic Juxtafoveolar Retinal Telangiectasis. *Arch Ophthalmol*, 2006;124:1410-1419.
4. Sallo FB, Peto T, Egan C *et al.* The IS/OS Junction Layer in the Natural History of Type 2 Idiopathic Macular Telangiectasia. *Invest Opthalmol Vis Sci*, 2012;53:7889-7895.
5. Issa PC, Helb HM, Rohrschneider K *et al.* Microperimetric Assessment of Patients with Type 2 Idiopathic Macular Telangiectasia. *Invest Ophth Vis Sci*, 2007;48:3788-3795.
6. Powner MB, Gillies MC, Zhu M *et al.* Loss of Müller's Cells and Photoreceptors in Macular Telangiectasia Type 2. *Ophthalmology*, 2013;120:2344-2352.
7. Jacob J, Krivosic V, Paques M *et al.* Cone density loss on adaptive optics in early macular telangiectasia type 2. *Retina*, 2016;36:545-551.
8. Krivosic V, Lavia C, Aubineau A *et al.* OCT of Outer Retinal Hyperreflectivity, Neovascularization, and Pigment in Macular Telangiectasia Type 2. *Ophthalmol Retin*, 2021;5:562-570.
9. Gantner ML, Eade K, Wallace M *et al.* Serine and Lipid Metabolism in Macular Disease and Peripheral Neuropathy. *New Engl J Med*, 2019;381:1422-1433.
10. Tao W, Wen R, Goddard MB *et al.* Encapsulated cell-based delivery of CNTF reduces photoreceptor degeneration in animal models of retinitis pigmentosa. *Invest Ophth Vis Sci*, 2002;43:3292-3298.
11. Kauper K, McGovern C, Sherman S *et al.* Two-Year Intraocular Delivery of Ciliary Neurotrophic Factor by Encapsulated Cell Technology Implants in Patients with Chronic Retinal Degenerative Diseases. *Invest Opthalmol Vis Sci*, 2012;53:7484-7491.
12. Shen W, Fruttiger M, Zhu L *et al.* Conditional Müller Cell Ablation Causes Independent Neuronal and Vascular Pathologies in a Novel Transgenic Model. *J Neurosci*, 2012;32:15715-15727.
13. Chew EY, Clemons TE, Peto T *et al.* Ciliary Neurotrophic Factor for Macular Telangiectasia Type 2: Results From a Phase 1 Safety Trial. *Am J Ophthalmol*, 2015;159:659-666.e1.
14. Pauleikhoff D, Pauleikhoff L, Chew EY. Imaging endpoints for clinical trials in MacTel type 2. *Eye*, 2022;36:284-293.
15. Chew EY, Clemons TE, Jaffe GJ *et al.* Effect of Ciliary Neurotrophic Factor on Retinal Neurodegeneration in Patients with Macular Telangiectasia Type 2: A Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*, 2018;126:540-549.

V. KRIVOSIC
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

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

Où en est-on avec la chirurgie endoscopique de la rétine ?

RÉSUMÉ : La chirurgie vitréorétinienne nécessite une bonne visualisation du segment postérieur de l'œil pour réaliser le geste chirurgical le plus complet possible et pour éviter les complications iatrogènes. L'endoscopie permet à la fois de réaliser cette chirurgie en cas d'opacification cornéenne gênante ou de remaniement du segment antérieur ne permettant pas l'accès au fond d'œil, mais elle rend possible l'accès à des zones intraoculaires non visibles en transpupillaire comme l'espace rétroirien et le corps ciliaire [1]**.**
L'utilisation d'un endoscope permet de minimiser le traumatisme du segment antérieur en évitant l'utilisation d'une kératoprothèse transitoire.
Un appareil de ce type a été utilisé pour la première fois en 1934 par Thorpe, mais c'est le progrès technologique entraînant sa miniaturisation et l'utilisation de fibres optiques souples qui rendent désormais cette technique utilisable en routine dans la chirurgie des voies lacrymales, des glaucomes réfractaires [2]**, de l'implantation secondaire** [3] **et vitréorétinienne complexe.**

→ **G. CAPUTO**
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Fondation A. de Rothschild, PARIS.

Principes techniques

Deux procédés exposés ci-dessous sont utilisables pour la récupération de l'image. Au-delà de la pièce à main spécifique de chaque système, les deux technologies utilisent une source de lumière froide de 75 à 300 W, un capteur CCD de sensibilité, de miniaturisation et de définition toujours croissantes au fil des années améliorant cette partie de la chaîne d'acquisition de l'image. Un moniteur placé près de la table opératoire permet la visualisation des images (***fig. 1***).

Fig. 1 : Disposition de la scène opératoire en cas d'utilisation de l'endoscopie : le moniteur vidéo est maintenant LCD.

1. Endoscope à lentille de GRIN (*fig. 2*)

La transmission de l'image se fait par une lentille à gradient d'index (*Gradient Refractive INdex*) permettant de focaliser l'image au niveau du capteur de la caméra situé sur la pièce à main. La lumière est apportée par un anneau de fibres optiques autour des lentilles centrales, et un laser peut y être associé.

La ***figure 3*** résume le principe de l'appareil.

La définition de l'image est bonne mais nécessite une mise au point régulière ; le champ est toutefois plus étroit, et la pièce à main plus lourde, et non autoclavable.

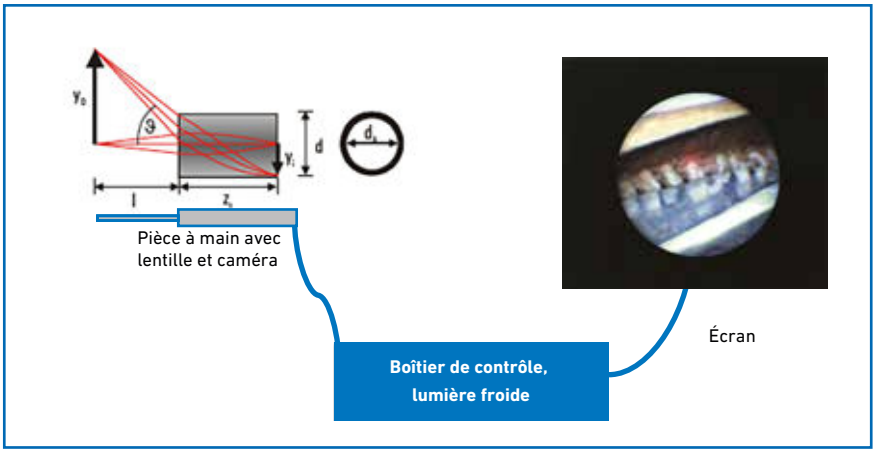


Fig. 2 : Trajets optiques dans une lentille à gradient d'index de réfraction (GRIN), plus élevé au centre qu'en périphérie, et chaîne d'acquisition de l'image.

2. Endoscope à fibres optiques (*fig. 3*)

L'image ainsi que la lumière sont véhiculées par des fibres optiques groupées en faisceau et la définition de l'image dépend du nombre de fibres optiques de la sonde. Une partie des fibres sert à la lumière, une autre au laser et la majeure partie à la constitution de l'image.

La caméra est de ce fait déportée, la pièce à main plus légère ; la définition est fonction du nombre de fibres optiques variant de 7 000 à 17 000 pour un diamètre de 23 à 19 G. Le champ est large, dépendant de la distance à l'objet, et la focalisation est réalisée une fois pour toutes en début d'intervention. Certains modèles sont autoclavables.

Le ***tableau I*** résume les principales caractéristiques de ces deux systèmes.

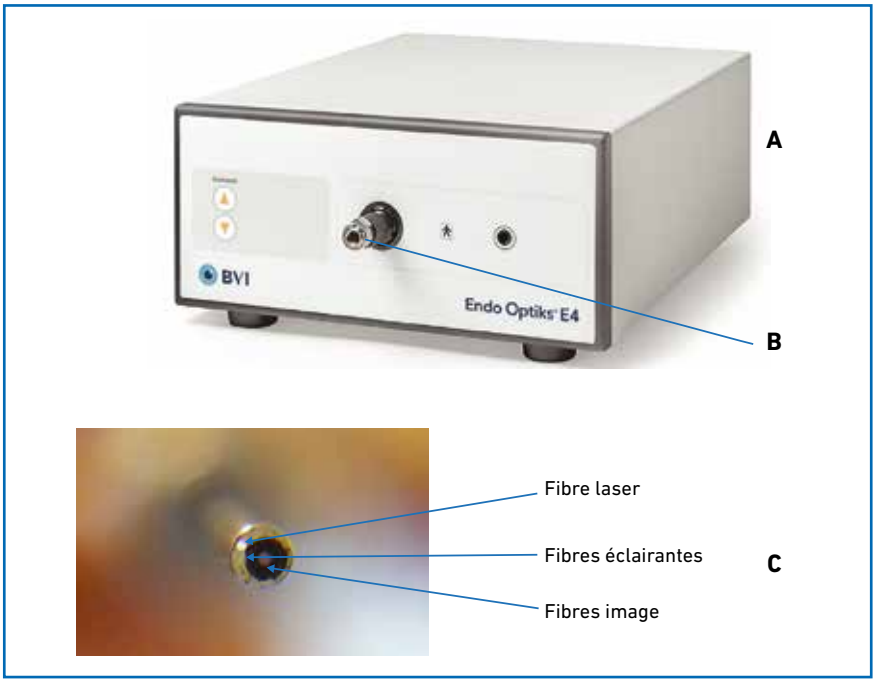


Fig. 3 : Endoscope à fibres optiques : boîtier de commande et lumière froide (**A**). Caméra avec bague de focus (**B**). Extrémité 20 G de la pièce à main (**C**).

Indications

L'endoscopie en chirurgie vitréorétinienne s'adresse d'abord aux cas où la visualisation du segment postérieur n'est pas possible du fait d'une opacification des milieux : cornée, pseudophaque avec opacification de l'implant ou gros remaniements capsulaires, mauvaise dilatation avec un iris non rétractable.

	Endoscope à lentille GRIN	Endoscope à fibres optiques
Stérilisation	Non autoclavable	Autoclavable
Champ	50''	70°-110°
Profondeur de champ	2 mm	1 mm à 20 mm
Qualité optique	Très bonne	Fonction du nombre de fibres
Poids	90 g	30 g

Tableau I.

POINTS **FORTS**

- L'endoscopie est un outil moderne indispensable dans la gestion des cas complexes de chirurgie vitréorétinienne avec trouble des milieux majeurs du segment antérieur.
- Elle est utile dans les traumatismes perforants avec ou sans corps étranger, les pathologies cornéennes, tumorales, vasculaires, infectieuses, cicatricielles
- Elle permet un accès aux zones antérieures et rétro-iriennes impliquées dans l'implantation secondaire sans support capsulaire, et la prolifération vitréorétinienne antérieure.
- La limite de la technique réside dans la qualité insuffisante de l'image des endoscopes de petit diamètre. Elle devrait progresser dans les années à venir avec l'apparition des endoscopes "Chip on the tip" et la diminution des coûts des endoscopes à lentilles de GRIN.

L'endoscopie permet par ailleurs d'accéder à des espaces non visibles dans les conditions opératoires classiques : espace rétro-irien, extrême périphérie antérieure de la rétine, orifices de sclérotomie. Elle constitue un outil unique pour cela.

1. Vitrectomie

L'endoscope permet une très bonne visualisation des structures vitréennes et améliore considérablement la qualité de la vitrectomie, notamment périphérique, au prix toutefois d'un temps opératoire plus long (***fig. 4***). Il est utile en cas de vitrectomie chez le diabétique [4], mais aussi en cas de luxation de fragments cristalliniens [5] ou en cas de décollement de rétine avec déhiscence très antérieure afin de lever toutes les tractions vitréennes (***fig. 5***) [6, 7]. Il permet de bien dégager les incarcérations vitréennes au niveau des sclérotomies (***fig. 6***).

Il a montré sa supériorité dans la vitrectomie en cas d'endophtalmie, le segment antérieur ne permettant généralement pas une bonne visualisation du segment postérieur [8, 9]. Chez l'enfant, elle est utile dans les pathologies vasculaires se traduisant souvent par une atteinte périphérique antérieure comme la rétinopathie des prématurés ou la vitréorétinopathie exsudative familiale [10].

2. Pelage de membrane

Le pelage de membrane reste très délicat avec l'endoscopie du fait de la faible définition de l'image, de l'absence de vision stéréoscopique et de la luminosité parfois trop limitée lorsque le champ est large. Nous ne recommandons pas cette technique pour le pelage au pôle postérieur alors qu'en périphérie, elle est utilisable si nécessaire, notamment en cas de prolifération vitréorétinienne antérieure sévère [11, 12] ou néovasculaire, particulièrement chez le diabétique présentant des hémorragies récidivantes ou un glaucome néovasculaire [4]. L'endoscopie permet également une dissection minutieuse du corps ciliaire afin de traiter une hypotonie [13].

3. Chirurgie sous-rétinienne

L'endoscope, notamment celui à lentille de GRIN, a été utilisé dans la chirurgie sous-rétinienne des membranes

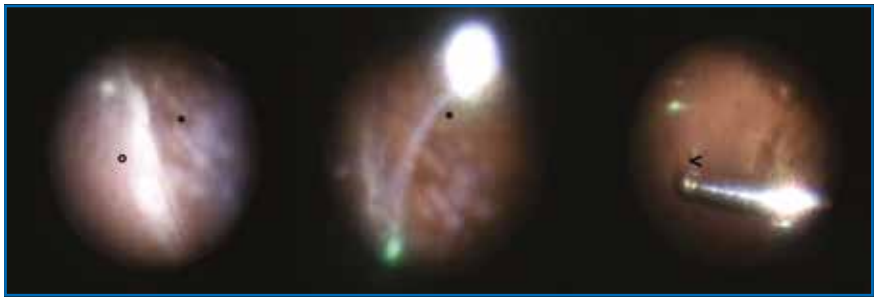


Fig. 4 : Image endoscopique d'une vitrectomie dans un cas de décollement de rétine du pseudophaque avec ICP décentré et en partie opacifié : vitré (*), rétine (°), déhiscence (<).

Fig. 5 : Libération de tractions résiduelles autour d'une déhiscence (même cas que ***fig. 4***).

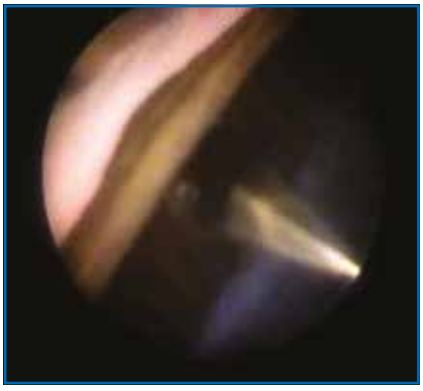


Fig. 6 : Sclérotomie dans le sulcus réalisée sous contrôle endoscopique.

néovasculaires sous-maculaires [14]. Il peut être utile dans l'ablation de cordages sous-rétiniens en cas de décollement de rétine.

4. Échanges

L'endoscopie peut-être extrêmement utile pour les échanges fluide-air ou pour l'ablation du PFCL lorsque les milieux s'avèrent gênants, chez le pseudophaque notamment. L'extrémité de la canule d'extrusion sera toujours très bien visible tout au long de l'échange (***fig. 7***).

Lors de l'ablation de silicone, l'émulsion résiduelle est également plus accessible et visible par cette technique (***fig. 8***).

5. Photocoagulation

Son intérêt est indiscutable dans cette indication car il permet un dosage optimal des impacts permettant de réaliser une photocoagulation peu agressive et complète dans les zones peu accessibles [11]. Le canal du laser présent dans l'endoscope peut être utilisé pour une plus grande facilité d'utilisation, mais l'endoscope peut aussi être utilisé simplement pour visualiser la photocoagulation réalisée avec une autre sonde (soit transsclérale, soit endoculaire) (***fig. 9***).

Par ailleurs, en cas de glaucome associé, une photocoagulation du corps ciliaire peut être réalisée dans le même temps sous contrôle visuel, assurant une précision et une efficacité plus reproductibles du geste chirurgical (***fig. 10***) [2].

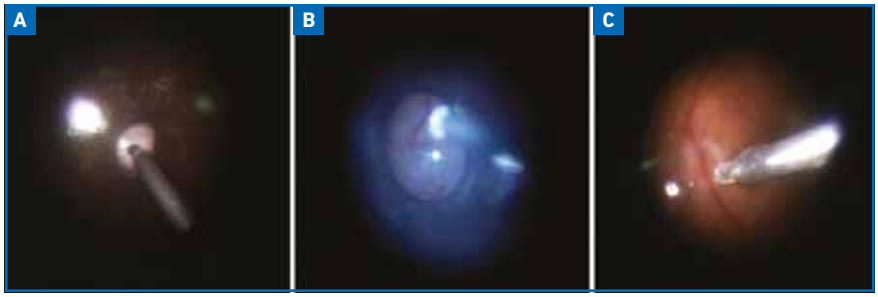


Fig. 7 : Échange fluide-air vu à travers l'endoscope (**A**, **C**) et même échange que **A** vu à travers le microscope (**B**).

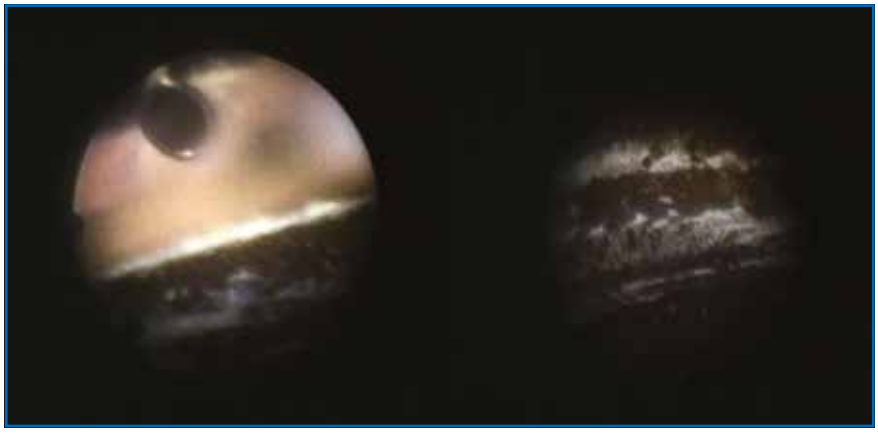


Fig. 8 : Lors de l'ablation de silicone chez un patient aphaque, ligne d'infusion visible au limbe et émulsion de silicone présente en rétro-irien au niveau du sulcus et des procès ciliaires.

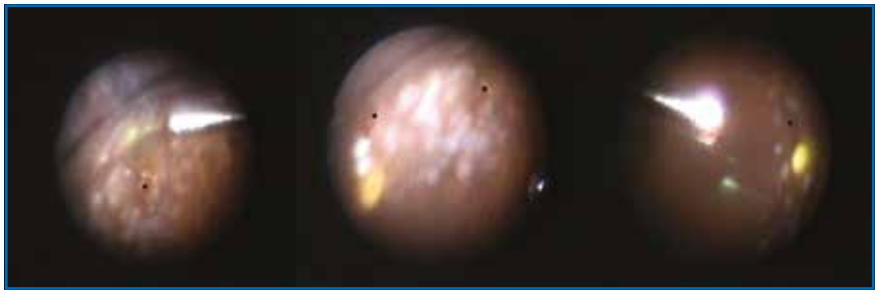


Fig. 9 : Réalisation d'endolaser sous contrôle endoscopique autour des déhiscences (*).

Fig. 10 : Photocoagulation des procès ciliaires par voie endoculaire sous contrôle endoscopique : avant (**A**), aspect des impacts après (**B**). Même procédure par voie transsclérale avec un impact surdosé (**C**) faisant éclater un procès ciliaire (**D**).

Limitations et perspectives

Les limitations techniques de l'utilisation de l'endoscopie sont liées à la faible définition de l'image et au manque de stéréoscopie, nécessitant un apprentissage rigoureux et progressif, notamment pour garder une bonne orientation dans l'espace. Un champ large et le jeu des ombres induites par la lumière endoculaire permettent de compenser en partie cette difficulté. Cette technique ne permet pas de remplacer les systèmes de visualisation classiques mais constitue un outil utile de plus.

Une limitation pratique de la diffusion de l'endoscopie, quelle que soit l'option choisie, reste son coût et sa mise en œuvre. Les fibres et pièces à main sont onéreuses ; il faut disposer d'une installation encombrante avec source et pilotage de l'appareil et un moniteur de contrôle proche de l'opérateur.

L'amélioration de la qualité de l'image couplée à la miniaturisation constitue l'enjeu de cette technique et les progrès technologiques significatifs y répondront : développement d'endoscope à lentilles de GRIN moins coûteux et apparition récente de modèles "Chip on the tip" qui intègreront directement la source lumineuse et le capteur à l'extrémité de la pièce à main.

Conclusion

L'endoscopie a beaucoup bénéficié des progrès technologiques de ces dernières années et constitue actuellement un outil indispensable lors de la réalisation de chirurgies vitréorétiniennes complexes. Son coût et les difficultés de stérilisation et de mise en œuvre de l'instrument constituent un obstacle qui devrait diminuer dans les années à venir avec le développement d'endoscopes améliorant la qualité de l'image tout en restant de faible diamètre.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dave VP, Tyagi M, Narayanan R *et al.* Intraocular endoscopy: A review. *Indian J Ophthalmol*, 2021;69:14-25.
2. Chen J, Cohn RA, Lin SC *et al.* Endoscopic photocoagulation of the ciliary body for treatment of refractory glaucomas. *Am J Ophthalmol*, 1997;124:787-796.
3. Sasahara M, Kiryu J, Yoshimura N. Endoscope-assisted transscleral suture fixation to reduce the incidence of intraocular lens dislocation. *J Cataract Refract Surg*, 2005;31:1777-1780.
4. Ciardella AP, Fisher YL, Carvalho C *et al.* Endoscopic vitreoretinal surgery for complicated proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 2001;21:20-27.
5. Boscher C, Lebuisson DA, Lean JS *et al.* Vitrectomy with endoscopy for management of retained lens fragments and/or posteriorly dislocated intraocular lens. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1998;236:115-121.
6. Lee GD, Goldberg RA, Heier JS. Endoscopy-assisted vitrectomy and membrane dissection of anterior proliferative vitreoretinopathy for chronic hypotony after previous retinal detachment repair. *Retina*, 2016;36:1058-1063.
7. Boscher C, Kuhn F. Endoscopic evaluation and dissection of the anterior vitreous base. *Ophthalmic Res*, 2015; 53:90-99.
8. De Smet MD, Carlborg EA. Managing severe endophthalmitis with the use of an endoscope. *Retina*, 2005;25:976-980.
9. Ren H, Jiang R, Xu G *et al.* Endoscopy-assisted vitrectomy for treatment of severe endophthalmitis with retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:1797-1800.
10. Nagiel A, Yang U, Reid MW *et al.* Visual and anatomic outcomes of pediatric endoscopic vitrectomy in 326 cases. *Retina*, 2020;40:2083-2090.
11. Uram M. Laser endoscope in the management of proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*, 1994;101:1404-1408.
12. Faude F, Wiedemann P. Vitreoretinal endoscope for the assessment of the peripheral retina and the ciliary body after large retinectomies in severe anterior PVR. *Int Ophthalmol*, 2004;25:53-56.
13. Hammer ME, Grizzard WS. Endoscopy for evaluation and treatment of the ciliary body in hypotony. *Retina*, 2003; 23:30-36.
14. Koch FH, Quiroz-Mercado H, Hattenbach LO *et al.* Pigment epithelium endoscopic laser surgery for treatment of choroidal neovascularization. *Ophthalmologica*, 2004;218:162-175.

G. CAPUTO
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Fondation A. de Rothschild, PARIS.

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

Quelles sont les indications de l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone pour les uvéites postérieures ?

RÉSUMÉ : L'implant d'acétonide de fluocinolone en injection intravitréenne permet une libération prolongée sur 36 mois de faibles doses de corticoïdes. C'est un traitement de première intention en prévention des rechutes d'uvéites postérieures non infectieuses avec atteinte unilatérale ou bilatérale asymétrique, dont l'étiologie ne nécessite pas de traitement systémique ou en complément d'un traitement systémique mal toléré ou inefficace. Il permet une augmentation du délai de première récidive inflammatoire et diminue le nombre de traitements additionnels.
En pratique, il est administré lors d'une récidive inflammatoire après une injection d'un implant de dexaméthasone ayant démontré son efficacité et sa bonne tolérance. Ses limites sont la nécessité d'un traitement systémique associé en cas d'atteinte choroïdienne et/ou systémique et ses effets indésirables (hypertonie oculaire, cataracte).

→ **T. SALES DE GAUZY, B. BODAGHI**
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

L'utilisation de la voie locale est en plein essor dans le traitement des uvéites postérieures. En effet, elle présente plusieurs avantages tels qu'une concentration dans l'humeur aqueuse et le vitré bien supérieure à la voie générale, une moindre diffusion systémique et le respect de la posologie indépendamment de l'observance du patient. L'implant d'acétonide de fluocinolone (FAc) est un dispositif à usage intraoculaire à libération prolongée de corticoïde. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 2019 pour la prévention de la rechute de l'uvéite non infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil, avec atteinte unilatérale ou bilatérale asymétrique, permettant d'augmenter l'arsenal thérapeutique des uvéites postérieures dans des indications précises.

Caractéristiques et modalités d'administration

L'implant FAc est un micro-implant cortisonique non biodégradable (polyimide, de 3,5 mm de long × 0,37 mm de diamètre) délivrant 190 microgrammes de FAc sur 36 mois (***fig. 1***). Sa pharmacocinétique est différente de celle de l'implant de dexaméthasone. En effet, la dose de fluocinolone délivrée est plus faible mais maintenue sur une période de 36 mois quand la dexaméthasone délivre rapidement une dose élevée qui va diminuer progressivement sur 3 mois. Ce n'est donc pas un traitement d'attaque mais un traitement préventif dont le but est de prolonger la période de rémission de l'inflammation (***fig. 2***).

Il se présente sous la forme d'un stylo préchargé permettant de délivrer le médicament au cours d'une injection intravitréenne (IVT) 25 G sans nécessité de tunnellisation.

Place dans le traitement des uvéites postérieures

1. Algorithme de traitement des uvéites postérieures

Les principaux objectifs de la prise en charge des uvéites postérieures sont, d'une part, de contrôler rapidement l'inflammation locale et de prévenir ses récidives afin d'éviter les complications de type œdème maculaire cystoïde responsable de cécité et, d'autre part, de traiter une éventuelle maladie systémique ou auto-immune sous-jacente. La corticothérapie est la base du traitement des uvéites postérieures non infectieuses (***fig. 3***) [1].

En cas d'atteinte bilatérale et ou d'atteinte systémique associée, le premier traitement à mettre en place est une corticothérapie générale 1 mg/kg/j suivie d'une décroissance, plus ou moins associée à un traitement d'épargne en

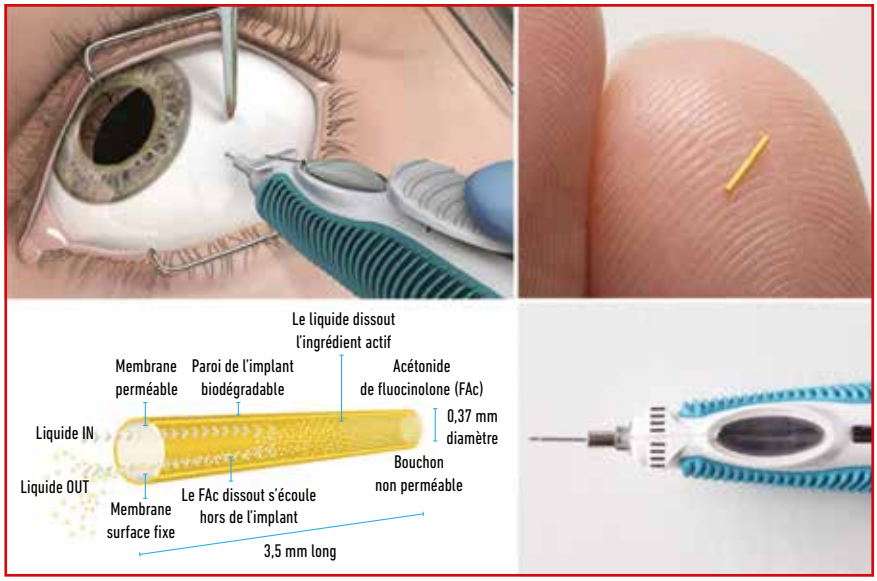


Fig. 1 : Présentation de l'implant d'acétonide de fluocinolone et de sa voie d'administration intravitréenne.

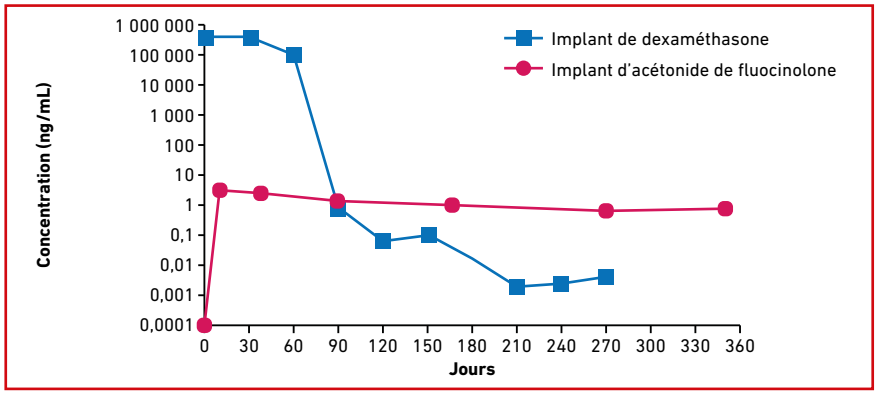


Fig. 2 : Pharmacocinétique en administration intravitréenne de l'implant de dexaméthasone et de l'implant d'acétonide de fluocinolone.

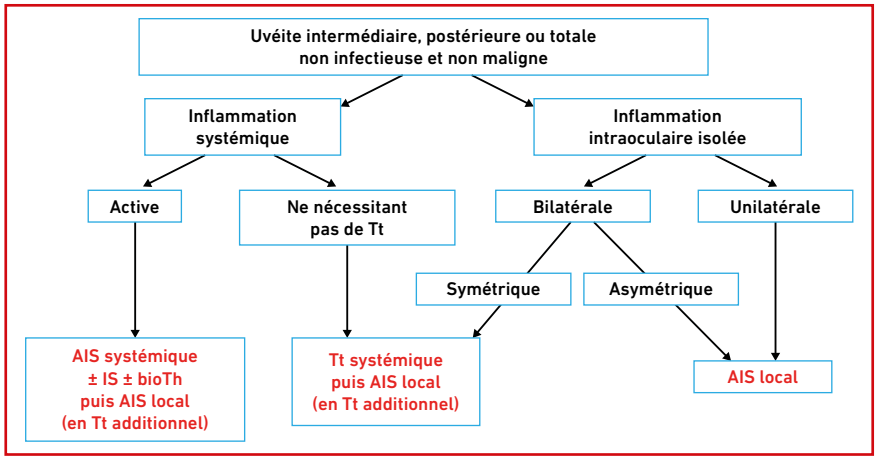


Fig. 3 : Algorithme de traitement dans l'uvéite postérieure non infectieuse. Tt : traitement ; AINS : anti-inflammatoire stéroïdien ; IS : immunosuppresseur ; BioTh : biothérapie.

cas de corticodépendance (> 7,5 mg/j) ou d'emblée en cas de maladie de Behçet et d'ophtalmie sympathique.

En cas d'inflammation unilatérale ou asymétrique sans manifestation extra-oculaire associée, de contre-indications aux traitements systémiques, d'atteinte réfractaire et/ou d'œdème maculaire, on favorisera une corticothérapie locale [2]. Les principaux effets indésirables de la corticothérapie locale sont l'hypertonie oculaire (HTO) de 10 à 30 % des cas et une cataracte induite. Ainsi, on évitera son utilisation en cas d'HTO et/ou glaucome non contrôlé ou nécessitant plus d'un traitement, et chez le sujet jeune avec cristallin clair [1].

Une corticodépendance à haute dose (> 30 mg/j) ou corticorésistance devra faire suspecter une pseudo-uvéite et faire rechercher plus particulièrement une infection et un lymphome vitréorétinien.

2. Traitement local des uvéites postérieures actives

Les injections périoculaires de triamcinolone et intravitréennes de dexaméthasone regroupent les principaux traitements locaux de première intention pour le traitement d'attaque des uvéites postérieures actives. Il est possible d'utiliser l'un ou l'autre des deux médicaments pour le traitement d'une uvéite postérieure active en fonction des caractéristiques du patient, la triamcinolone étant notamment utile en cas de contre-indication à l'IVT d'implant (aphakie, grande iridotomie périphérique, implant à fixation irienne ou sclérale).

La durée d'action ne dépassant pas 6 mois, les injections de triamcinolone et de dexaméthasone ne sont qu'un traitement suspensif. En outre, elles ne permettent pas à elles seules une prise en charge optimale des uvéites chroniques et/ou récurrentes puisqu'elles ne préviennent pas leur récidive. En effet, l'inflammation qui rechute et qui est ensuite traitée entraîne des dégâts

rétiniens cumulatifs et une moins bonne récupération visuelle finale. Il est donc nécessaire d'y associer un traitement préventif à longue durée d'action pour toute uvéite postérieure récidivante [3].

3. Traitement local préventif des rechutes des uvéites postérieures : place de l'implant d'acétonide de fluocinolone

Étant un implant à libération prolongée de faibles doses de corticoïdes, l'implant FAc augmente les périodes d'accalmie et réduit le nombre de poussées inflammatoires. Il est donc indiqué comme traitement préventif des rechutes des uvéites postérieures non infectieuses.

Dans l'étude pivotale portant sur 129 patients, le groupe traité par l'implant FAc avait moins de récidive inflammatoire à 6 mois (respectivement 72,4 % *versus* 9,5 % pour les groupes implant FAc et contrôle, ce taux passant à 34,5 *versus* 2,4 % à 36 mois), un allongement du délai médian avant la première récidive (657 jours *versus* 70,5 jours pour le groupe contrôle) et un taux plus faible de patients ayant recours à des traitements additionnels (57,5 % *versus* 96,7 % dans le bras contrôle) sans différence entre les deux groupes pour l'HTO. En matière d'efficacité anatomique et fonctionnelle, l'implant FAc permet une amélioration significative de l'acuité visuelle et une réduction et stabilisation de l'épaisseur centrale de la rétine, maintenues sur 36 mois [4, 5].

De plus, l'implant FAc semble être intéressant pour alléger le fardeau thérapeutique du patient uvéitique. En effet, Hikal *et al.* [6] ont rapporté, chez 14 patients avec œdème maculaire uvéitique et suivis sur une moyenne de 18 mois, une réduction moyenne de traitement additionnel par voie locale après implant FAc. Encore plus important, l'implant FAc a permis une réduction de la dose moyenne des traitements systémiques, voire une interruption dans un cas, diminuant l'exposition à leurs effets indésirables systémiques.

Une première étude de vraie vie en 2019, sur 11 yeux de 8 patients, était en faveur de l'efficacité de l'implant FAc avec 82 % de patients avec une inflammation inactive ou réduite à la fin de la période de suivi (8 à 42 mois) avec un profil de tolérance acceptable (9 % d'augmentation > 10 mmHg de la pression intraoculaire [PIO] et aucune HTO sévère > 30 mmHg) [7]. Plus récemment, une autre étude de vraie vie sur 76 yeux de 57 patients montrait des résultats similaires à ceux des études précédentes avec une réduction significative à 12 mois de l'inflammation oculaire et de l'œdème maculaire (362,7 *versus* 309,1 µm ; p = 0,04) avec une stabilisation de la meilleure acuité visuelle (63,21 *versus* 62,95 lettres ; p > 0,9) [8].

Cependant, pour les pathologies où l'inflammation est à prédominance choroïdienne (rétinochoroïdite de Birdshot, ophtalmie sympathique, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada) l'implant FAc ne semble pas à lui seul garantir une rémission complète des lésions choroïdiennes visibles. Dans ces cas, un traitement additionnel systémique est nécessaire en cas d'atteinte choroïdienne active [9].

Tolérance

Les principaux effets indésirables de l'implant FAc sont liés à la classe thérapeutique.

Tout d'abord, le taux d'HTO dans l'étude pivotale était de 42,5 % *versus* 33,5 % pour le groupe contrôle. Cependant, le recours à la chirurgie filtrante était plus bas dans le groupe FAc (5,7 *versus* 11,9 %) [4]. En vraie vie, on retrouve des résultats similaires avec une HTO nécessitant un traitement médical chez 31,6 % des patients, avec 2,6 % des patients ayant bénéficié d'une chirurgie filtrante après 12 mois [8]. Finalement, après l'injection d'implant FAc, la PIO augmente principalement entre le 3e et le 12e mois. Ainsi, une surveillance trimestrielle de la PIO la première année reste nécessaire pendant le suivi du patient sous implant FAc.

Le FAc est aussi responsable, comme toute corticothérapie locale, de cataracte (73 % des patients phakes ont été opérés dans les 36 mois suivant l'injection dans l'étude de Jaffe *et al.* [4]). Il conviendra de ne pas injecter un œil avec cristallin clair.

Enfin, en matière de tolérance générale, la corticothérapie intravitréenne d'action prolongée n'entraîne quasiment pas de passage systémique et permet d'obtenir des concentrations de corticoïdes plus élevées que les voies périoculaires [1].

Implant FAc dans les uvéites postérieures non infectieuses : profil du patient pouvant en bénéficier

L'implant FAc doit être administré en respectant les conditions suivantes [10] :
– l'étiologie de l'uvéite ne nécessite pas de traitement systémique (atteinte idiopathique, atteinte ophtalmologique pure) ou nécessite un corticoïde intraoculaire en complément d'un traitement systémique (récidive inflammatoire et/ou œdémateuse malgré un traitement systémique mal toléré ou inefficace) ;
– le patient est pseudophake ou a déjà une cataracte (ne pas injecter chez un patient jeune avec cristallin clair) ;
– absence de contre-indication ophtalmologique : glaucome non contrôlé, patient aphake, implant à fixation irienne ou sclérale, iridectomie périphérique large, antécédents infectieux (notamment toxoplasmose, herpès oculaire) ;
– après au moins un implant de dexaméthasone ayant démontré son efficacité et sa bonne tolérance ;
– le délai de récidive doit être considéré comme trop court sous implant de dexaméthasone (l'objectif étant de diminuer le fardeau thérapeutique).

Patient approprié	Patient inapproprié
• Uvéite non infectieuse • Récidive/persistance de l'uvéite prévue > 2 ans • Bonne efficacité et bonne tolérance de l'implant de dexaméthasone • Choix thérapeutique basé sur l'atteinte oculaire • Peut être suivi régulièrement même si l'uvéite est silencieuse • Soit aucune HTO sous corticoïdes précédents, soit prêt à avoir des collyres/chirurgie si nécessaire • Non-répondeur ou intolérant aux traitements standard • Atteinte uni- ou bilatérale asymétrique • Jamais seul si pathologie où l'inflammation est à prédominance choroïdienne • Jamais seul pour une uvéite systémique	• Uvéite infectieuse • Pathologie aiguë • Patient glaucomateux • Choix thérapeutique non basé sur l'atteinte oculaire • Patient peu observant à des visites de suivi • Toute autre condition mimant une uvéite non infectieuse • Contre-indication ophtalmologique à l'implant intravitréen : aphakie, grande iridotomie périphérique, implant à fixation irienne ou sclérale

Tableau I : Critères de sélection pour l'injection d'un implant d'acétonide de fluocinolone dans l'uvéite postérieure non infectieuse.

En pratique, comment utiliser l'implant d'acétonide de fluocinolone dans les uvéites postérieures ?

Après une sélection du patient (***tableau I***), et après avoir vérifié l'efficacité et l'absence d'HTO induite avec 1 à 2 injections d'implant de dexaméthasone préalablement, une IVT d'acétonide de fluocinolone est indiquée 1 à 4 semaines après la dernière injection de dexaméthasone. Un suivi trimestriel, notamment de la PIO, est indispensable. Si besoin, une nouvelle IVT d'acétonide de fluocinolone est possible 2 ans après la première. Un traitement général doit être associé en cas d'inflammation extraoculaire et/ou choroïdienne associée (***fig. 4***).

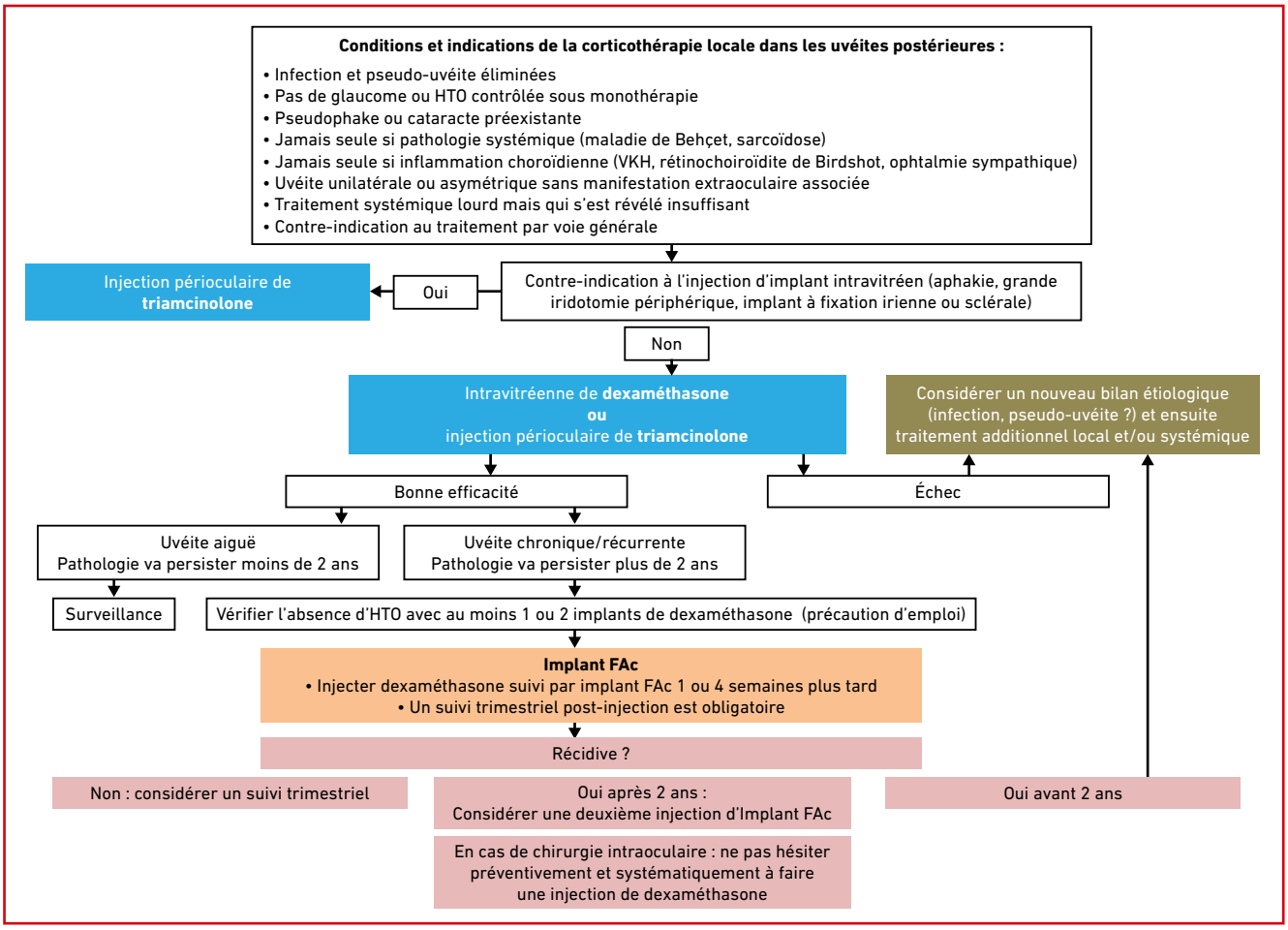


Fig. 4 : Proposition d'algorithme de traitement local dans l'uvéite postérieure non infectieuse.

POINTS **FORTS**

- L'implant FAc est un traitement de première intention en prévention des rechutes d'uvéites postérieures non infectieuses avec atteinte unilatérale ou bilatérale asymétrique, dont l'étiologie ne nécessite pas de traitement systémique ou en complément d'un traitement systémique mal toléré ou inefficace.
- Les principales contre-indications sont la présence d'un cristallin clair et le glaucome préexistant.
- L'implant FAc doit être administré après au moins un implant de dexaméthasone ayant démontré son efficacité et sa tolérance.
- Le maintien d'un suivi régulier (trimestriel au minimum la première année) reste nécessaire pour évaluer la tolérance (hypertonie oculaire principalement) et l'efficacité du traitement.
- En cas d'inflammation choroïdienne et/ou systémique, il faudra associer un traitement complémentaire.

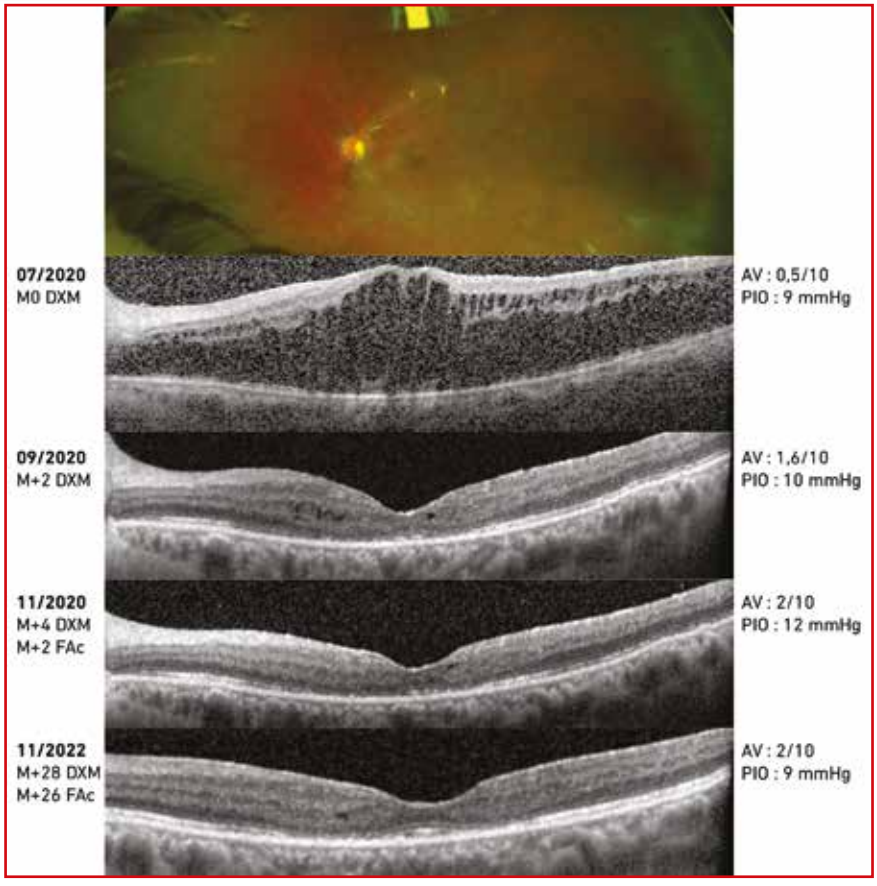


Fig. 5 : Évolution favorable sous acétonide de fluocinolone d'un œdème maculaire inflammatoire récidivant compliquant une uvéite postérieure idiopathique (avec l'aimable autorisation du Pr B. Bodaghi, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris). DXM : dexaméthasone

Exemple de traitement par implant FAc chez une patiente souffrant d'uvéite postérieure récidivante

Il s'agit d'une patiente de 42 ans pseudophake souffrant d'uvéite postérieure idiopathique depuis ses 26 ans. Elle souffre d'un œdème maculaire récidivant à l'œil gauche sous prednisone 6 mg nécessitant des injections d'implant de dexaméthasone tous les 3 mois depuis 2 ans qui sont efficaces. L'œil droit n'est pas inflammatoire. L'injection d'implant FAc a permis une absence de récidive d'œdème maculaire avec une amélioration de l'acuité visuelle sans traitement additionnel sur un suivi de 2 ans, sans hypertonie oculaire associée (***fig. 5***).

Conclusion

Le traitement par implant FAc fait désormais partie intégrante de l'arsenal thérapeutique des uvéites postérieures. Une bonne sélection du patient et une surveillance stricte sont primordiales. Ses principales limites sont les effets indésirables de la corticothérapie locale ainsi que l'absence de traitement de l'œil controlatéral et d'une éventuelle maladie systémique sous-jacente. Il faudra donc reconnaître les situations où un traitement par voie générale doit être associé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Couret C, Ducloyer JB, Touhami S *et al.* Traitement des uvéites intermédiaires, postérieures et panuvéites non infectieuses. *J Fr Ophtalmol*, 2020;43:341-361.
2. Fardeau C, Champion E, Massamba N *et al.* Uveitic macular edema. *Eye Lond Engl*, 2016;30:1277-1292.
3. Bodaghi B, Nguyen QD, Jaffe G *et al.* Preventing relapse in non-infectious uveitis affecting the posterior segment of the eye - evaluating the 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN®). *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2020;10:32.

4. Jaffe GJ, Pavesio CE. Effect of a Fluocinolone Acetonide Insert on Recurrence Rates in Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis. *Ophthalmology*, 2020;127:1395-1404.
5. Pavesio C, Heinz C. Non-infectious uveitis affecting the posterior segment treated with fluocinolone acetonide intravitreal implant: 3-year fellow eye analysis. *Eye*, 2022;36:1231-1237.
6. Hikal M, Celik N, Auffarth GU *et al.* Intravitreal 0.19 mg Fluocinolone Acetonide Implant in Non-Infectious Uveitis. *J Clin Med*, 2021;10:3966.
7. Weber LF, Marx S, Auffarth GU *et al.* Injectable 0.19-mg fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of non-infectious uveitic macular edema. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2019;9:3.
8. Buhl L, Thurau S, Kern C. Fluocinolone acetonide 0.19-mg implant for the treatment of noninfectious uveitis with involvement of the posterior segment: a real-world study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023;261:1101-1108.
9. Ajamil-Rodanes S, Testi I, Luis *et al.* Evaluation of fluocinolone acetonide 0.19 mg intravitreal implant in the management of birdshot retinochoroiditis. *Br J Ophthalmol*, 2022;106: 234-240.
10. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3298605/fr/iluvien-190-g-acetonide-de-fluocinolone-prevention-rechute-uveite.n.d.

T. SALES DE GAUZY, B. BODAGHI
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

T. Sales de Gauzy a déclaré des liens d'intérêts avec Horus Pharma, Allergan.
B. Bodaghi a déclaré être consultant pour AbbVie, Allergan, Bayer, Horus Pharma, Novartis, Théa.

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

☐ oui, je m'abonne à *Réalités Ophtalmologiques*
Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €
Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)
Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à :
Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom : .....
Prénom : .....
Adresse : .....
Ville/Code postal : .....
E-mail : .....

Règlement
☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)
☐ Par carte bancaire n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(à l'exception d'American Express)
Date d'expiration : |_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :

Espoir de l'optogénétique

RÉSUMÉ : Les dégénérescences rétiniennes héréditaires telles que la rétinite pigmentaire (RP) touchent environ une personne sur 4 000 et sont la principale cause de cécité chez les adultes actifs. Elles sont caractérisées par une grande hétérogénéité génétique qui constitue une limite majeure dans le développement des approches de thérapies ciblées par remplacement de gènes.
L'optogénétique est une avancée récente dans le domaine des neurosciences, dont l'une des applications les plus prometteuses est le traitement des maladies dégénératives de la rétine, caractérisées par une dégénérescence progressive des photorécepteurs. L'objectif est de stimuler les cellules neuronales de la rétine interne, qui restent intactes structurellement, même à un stade avancé de la maladie. Ainsi, cette approche est indépendante de la cause génétique sous-jacente et pourrait potentiellement restaurer la fonction visuelle de patients en cécité.
Actuellement, quatre essais cliniques d'optogénétique chez l'homme sont en cours dans le monde.

→ **E. BOULANGER-SCEMAMA**
Fondation ophtalmologique A. de Rothschild, PARIS ; Centre ophtalmologique COPSO, ORSAY.

Les dégénérescences rétiniennes héréditaires (IRD) constituent un groupe hétérogène de pathologies qui se caractérisent par un dysfonctionnement des cellules photoréceptrices et la mort cellulaire, entraînant une perte visuelle sévère irréversible. Elles touchent environ une personne sur 4 000 et, à de rares exceptions près, il n'existe pas de thérapeutique curative. Elles peuvent être isolées ou syndromiques, et sont transmises selon un mode autosomique dominant, autosomique récessif, lié au chromosome X ou exceptionnellement associées à des mutations de l'ADN mitochondrial. Plus de 250 gènes causaux ont été identifiés (https://web.sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm)

De nombreuses approches thérapeutiques différentes sont en cours de développement, incluant la thérapie génique ciblée, la neuroprotection, la transplantation de cellules rétiniennes, la thérapie par cellules souches, les implants rétiniens. Les thérapies ciblées par remplacement de gènes reposant sur un diagnostic moléculaire précis, leur développement récent s'avère limité par l'extrême hétérogénéité génétique des IRD. De plus, la thérapie génique ciblée présente un intérêt thérapeutique au stade débutant de la maladie, mais s'avère moins efficace au stade plus évolué quand la structure des photorécepteurs a déjà disparu [1].

Optogénétique

L'optogénétique est une méthode de neuromodulation largement applicable dans le domaine des neurosciences. Elle implique l'utilisation de la lumière pour activer une population de cellules rendues photosensibles par l'expression ectopique d'une protéine opsine. Les premières expériences ont utilisé l'expression d'une combinaison de gènes de photorécepteurs de drosophile pour induire une sensibilité à la lumière dans des neurones de mammifères [2].

Plusieurs autres outils optogénétiques ont été développés par la suite. La conversion de la lumière en activité électrique se produisant dans l'œil *via* la phototransduction dans les bâtonnets et les cônes, une application intuitive de l'optogénétique consiste à induire une sensibilité à la lumière dans les cellules rétiniennes viables afin de restaurer la vision.

La mise au point d'une approche efficace par optogénétique nécessite la prise en compte de plusieurs paramètres : la protéine photosensible utilisée, le vecteur pour la délivrance du gène et la cellule-cible pour son expression (***fig. 1***).

Outils optogénétiques

Plusieurs protéines photosensibles ont été étudiées comme potentiels outils d'optogénétique, notamment des opsines microbiennes, mammaliennes ou des protéines chimériques modifiées. Ces protéines varient selon leur niveau de sensibilité à la lumière, la longueur d'onde de lumière provoquant leur stimulation maximale, la cinétique de leur réponse électrique et la réponse immunitaire induite lorsqu'elles sont exprimées de manière ectopique dans l'œil humain.

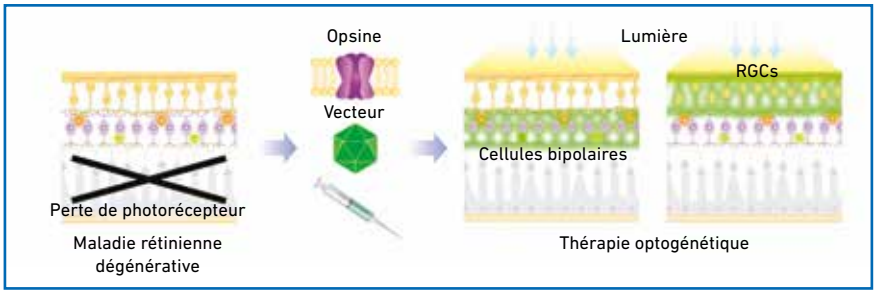


Fig. 1 : Schéma illustrant le concept de base de la thérapie optogénétique pour la restauration visuelle. Les dystrophies rétiniennes héréditaires entraînent une perte progressive irréversible des photorécepteurs. *Via* une approche de thérapie génique, les cellules rétiniennes restantes, telles que les cellules bipolaires ou les cellules ganglionnaires, sont converties en photorécepteurs artificiels [11].

Elles sont habituellement classées en trois groupes : les canaux ioniques, les pompes ioniques et les récepteurs couplés aux protéines G.

1. Canaux ioniques

La channelrhodopsine-2 (ChR2) est une rhodopsine dotée d'un chromophore d'origine microbienne, issu de l'algue verte *Chlamydomonas reinhardtii*. ChR2 est un canal cationique sensible à la lumière : la lumière incidente isomérise son chromophore tout-trans en rétinal 13-cis, ce qui induit un changement de conformation de ChR2, permettant aux cations de pénétrer dans la cellule et d'induire sa dépolarisation. Cette réponse est rapide (moins de 50 µs après l'exposition lumineuse) avec un pic de sensibilité maximale de 450 nm situé dans le spectre de la lumière bleue [3].

La limite principale de ChR2 est le niveau élevé d'intensité lumineuse nécessaire pour obtenir une réponse comparativement à la rhodopsine ou à l'opsine des cônes d'origine humaine (1 015 photons cm-2 s-1 requis pour ChR2 vs.1 010 photons cm-2 s-1 pour les cônes et 106 photons cm-2 s-1 pour les bâtonnets) [4]. Un dispositif de traitement de l'image ou de la lumière s'avère donc nécessaire pour amplifier l'intensité de stimulation en lumière bleue, ce qui est potentiellement rétinotoxique.

Ainsi, des variantes de ChR2 ont été développées : canal rhodopsine translocateur de calcium (CatCh), dont la sensibilité à la lumière et la cinétique sont optimisées par rapport à ChR2, ChrimsonR modifiée (ChR ou ReaChR) pour une sensibilité maximale dans le spectre de la lumière rouge qui est moins rétinotoxique.

2. Pompes ioniques

L'halorhodopsine (NpHR) est une pompe à ions chlorure sensible à la lumière, dérivée des halobactéries *Natronomonas pharaonis* [5]. La stimulation lumineuse de la NpHR provoque une hyperpolarisation de la cellule similaire à la réponse physiologique des photorécepteurs humains. Sa sensibilité maximale se situe à une longueur d'onde de 590 nm. Étant donné sa cinétique très rapide d'activation et de désactivation, l'halorhodopsine présente de bonnes caractéristiques pour une utilisation thérapeutique en optogénétique. Cependant, l'intensité du stimulus nécessaire pour obtenir une réponse lumineuse est encore plus élevée que celle de ChR2 (1 016 photons cm-2 s-1).

D'autres pompes ioniques ont été étudiées comme la pompe à protons sensible à la lumière jaune-vert (Archaerhodopsine ou Arch).

3. Récepteurs couplés à une protéine G

La rhodopsine et les opsines des cônes se trouvent à l'état naturel dans les photorécepteurs humains de type bâtonnets et cônes respectivement. Leur activation, couplée à une protéine G (la transducine), permet une hyperpolarisation de la cellule et une amplification significative du signal. Cela implique que les opsines couplées à une protéine G sont sensibles à des intensités lumineuses plus faibles que les canaux ioniques et pourraient servir d'outils optogénétiques sans qu'il soit nécessaire de modifier le stimulus lumineux [6].

De plus, l'expression ectopique de ces protéines naturelles a un profil de tolérance immunitaire supérieur dans l'œil humain par rapport aux opsines microbiennes.

Une autre opsine de mammifère, la mélanopsine, est couplée à une protéine G et se situe dans les cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles. Elle est activable par une stimulation lumineuse dans le spectre de la lumière physiologique mais sa cinétique est lente par rapport à ChR2 et NpHR [7].

Cellules cibles

Deux types d'approche thérapeutique existent en optogénétique :
– une approche ciblant un type de cellules rétiniennes spécifiques ;
– une approche ubiquitaire, où la protéine photosensible est présente dans un plus grand nombre de cellules rétiniennes.

Cette dernière approche a largement été étudiée à la suite de la première étude démontrant l'efficacité de l'expression ubiquitaire de ChR2 dans un modèle murin de dégénérescence rétinienne [4]. Le rationnel pour expliquer cette efficacité est le traitement cortical du signal visuel, comme cela est également supposé pour les implants rétiniens qui ont montré une efficacité malgré la stimulation de plusieurs types de cellules rétiniennes.

Cependant, les circuits rétiniens humains sont complexes et l'expression

POINTS **FORTS**

- L'optogénétique est une approche thérapeutique des dystrophies rétiniennes héréditaires au stade très évolué, indépendante de la cause génétique sous-jacente.
- L'objectif est de transformer les cellules rétiniennes encore viables en photorécepteurs artificiels *via* l'expression ectopique d'une protéine opsine et une source de stimulation lumineuse.
- L'approche par optogénétique repose sur trois paramètres : une protéine opsine photosensible, un vecteur de thérapie génique et une cellule-cible rétinienne.
- La preuve de concept de l'optogénétique a été démontrée par de nombreuses études chez la souris. Actuellement, 4 essais cliniques de phase I/II sont en cours chez l'homme dans le monde.

généralisée d'une protéine sensible à la lumière dans les cellules rétiniennes entraîne la perte du traitement du signal, ce qui pourrait altérer la qualité de la vision restaurée. En effet, les cônes font synapse avec 10 types de cellules bipolaires (sous-types ON et OFF) et les bâtonnets avec une seule (sous-type ON). Cette multiplicité de connexions permet le traitement de l'image et la création de voies ON et OFF, modulées par les cellules horizontales pour la sensibilité aux contrastes et les cellules amacrines.

Certaines stratégies optogénétiques visent à préserver autant que possible le traitement du signal au sein de la rétine, en ciblant spécifiquement les cellules les plus en amont (cellules bipolaires ou cônes résiduels) afin d'imiter le plus fidèlement les circuits rétiniens physiologiques.

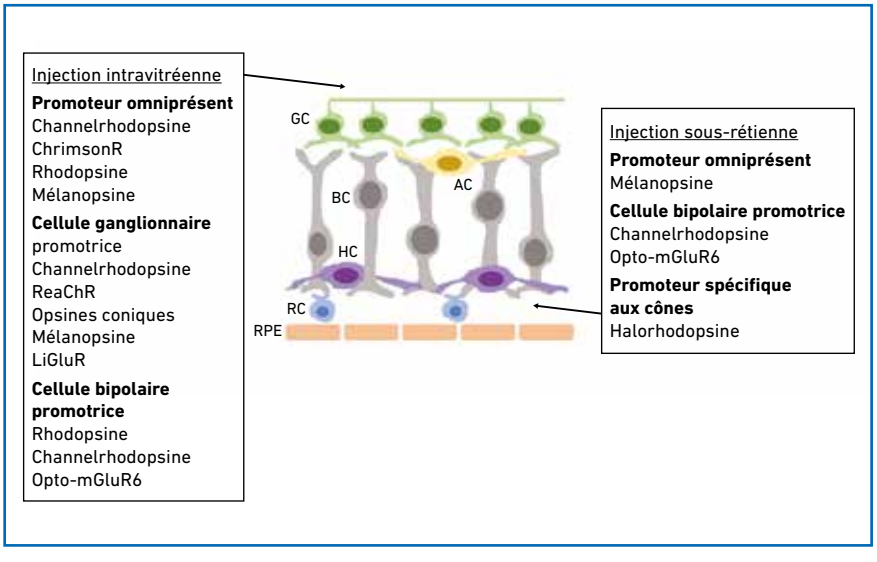


Fig. 2 : Schéma illustrant les protéines opsines explorées en tant qu'outils optogénétiques, les cellules rétiniennes ciblées *via* une approche de thérapie génique par injection intravitréenne ou sous-rétinienne [1]. GC : cellule ganglionnaire ; BC : cellule bipolaire ; AC : cellule amacrine ; HC,: cellule horizontale ; RC : cônes résiduels ; RPE : épithélium pigmentaire.

D'autres stratégies ciblent spécifiquement la cellule ganglionnaire [6], car celle-ci est préservée même au stade terminal de la maladie. Cependant, cette approche court-circuite le traitement du signal au sein de la rétine (***fig. 2***).

Vecteur viral

L'approche la plus efficace pour l'administration de la protéine opsine aux cellules rétiniennes est celle utilisant les vecteurs viraux adéno-associés (AAV). Ces vecteurs de type parvovirus à ADN simple brin sont déjà utilisés dans des essais cliniques de thérapie génique chez l'homme et approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le traitement de l'amaurose congénitale de Leber liée au gène *RPE65* (voretigene neparvovec) [8].

La limite principale du vecteur AAV dans le développement des thérapies géniques est la taille maximale du matériel génétique qui peut être intégré dans la capside de l'AAV, inférieure à 5 kb. Celle-ci ne concerne pas l'approche par optogénétique, les gènes d'opsines étant classiquement de petite taille.

Le vecteur AAV peut être modifié pour influencer sa capacité de transduction et son tropisme cellulaire, en modulant la capside et la séquence du promoteur.

Par convention, le vecteur AAV est délivré par injection sous-rétinienne pour cibler les cellules externes de la rétine (photorécepteurs résiduels ou cellules bipolaires) et par injection intravitréenne pour cibler les cellules ganglionnaires. Une approche récente a cependant permis d'identifier un vecteur AAV 7m8 qui permet la transduction des photorécepteurs [9] et des cellules bipolaires [10] après administration intravitréenne chez la souris et le primate. Dans la rétine humaine, on observe une expression de l'opsine beaucoup plus réduite en surface que chez la souris, limitée princi-

palement à la région parafovéale. Cette différence semble s'expliquer par la barrière mécanique de la membrane limitante interne qui est plus épaisse chez les primates que dans la rétine murine.

Essais cliniques

Plus d'une décennie de recherche sur les approches thérapeutiques par optogénétique des IRD a donné lieu à quatre essais cliniques de phase I/II en cours chez l'homme (https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=optogenetic&cntry=&state=&city=&dist =) (***tableau I***) [11]. Les patients inclus présentent une RP évoluée avec une acuité visuelle comprise entre "absence de perception lumineuse" et "voit bouger la main", dont les structures rétiniennes internes sont relativement préservées en tomographie par cohérence optique.

Le critère de jugement principal de ces essais cliniques est la tolérance ou l'innocuité. L'efficacité sur la fonction visuelle, la mobilité et la qualité de vie des patients est un critère d'évaluation secondaire.

>>> Le premier essai a été mené par RetroSense Therapeutics en 2015 (NCT02556736), portant sur l'administration intravitréenne de ChR2 à l'aide d'un vecteur AAV2 chez 14 patients. Peu de données ont été publiées concernant les résultats. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé, hormis une uvéite intermédiaire chez un patient résolutive sous traitement corticoïde.

>>> Un essai de phase I/IIa menée par GenSight Biologics et intitulée PIONEER (NCT03326336) a débuté en 2017. L'approche repose sur l'injection intravitréenne d'un vecteur AAV2/7m8 exprimant une rhodopsine à canal modifié (ChrimsonR) sous le contrôle d'un promoteur CAG ubiquitaire ciblant les cellules ganglionnaires, en combinaison avec un dispositif médical de type lunettes de stimulation lumineuse. Les résultats prometteurs du premier patient ont été publiés en 2021 (***fig. 3***) [12]. Douze mois après injection et réhabilitation visuelle, le patient a montré une

	Phase	Patients	Date réelle de début de l'étude	Médicament	Outil	Vecteur	Intervention	Sponsor	Résultats rapportés
NCT02556736	I/IIa	Rétinite pigmentaire	14/12/2015	RST-001	ChR2	AAV2	Injection intravitréenne	AbbVie, Chicago, IL, USA (Allergan Inc., Irvine, CA, USA)	Clinical trials.gov. (https:/ / clinicaltrials.gov/ ct2/show/results/ NCT02556736 accessed on 29 September 2022.)
NCT03326336 (PIONEER)	I/IIa	Rétinite pigmentaire	26/09/2018	GS030-DP/ GS030-MD	ChrimsonR	AAV2(7m8)	Injection intravitréenne	GenSight Biologies, Paris, France	Sahel *et al.* [27]
NCT04919473, NCT04945772 (RESTORE)	I/IIa, b	Rétinite pigmentaire	23/10/2019, 13/07/2021	vMCO-010	MCO	AAV2	Injection intravitréenne	Nanoscope Therapeutics Inc., Dallas, TX, USA	Press release (https:/ /www.ophthalmologytimes.com/view/ optogenetic-gene-therapy- restores-vision-in-11-rp-patients accessed on 29 September 2022.)
NCT04278131	I/II	Rétinite pigmentaire	06/02/2020	BS0l	ChronosFP	AAV Sérotype précisé	Injection intravitréenne	BionicSight LLC, New York, NY, USA	Press release (https:/ /www.globenewswire.com/news-release/2021/03/30/2201412/0/en/First-Four-Patients-In-Bionic-Sight-s-Optogenetic- Gene-Therapy-Trial-Are-Able-To- Detect-Light-And-Motion.html accessed on 29 September 2022.)
NCT05417126 (STARLIGHT)	IIa	Maladie de Stargadt	05/07/2022	vMCO-010	MCO	AAV2	Injection intravitréenne	Nanoscope Therapeutics Inc., Dallas, TX, USA	Non rapportés

Tableau I : Essais cliniques d'optogénétique en cours dans le monde [11].

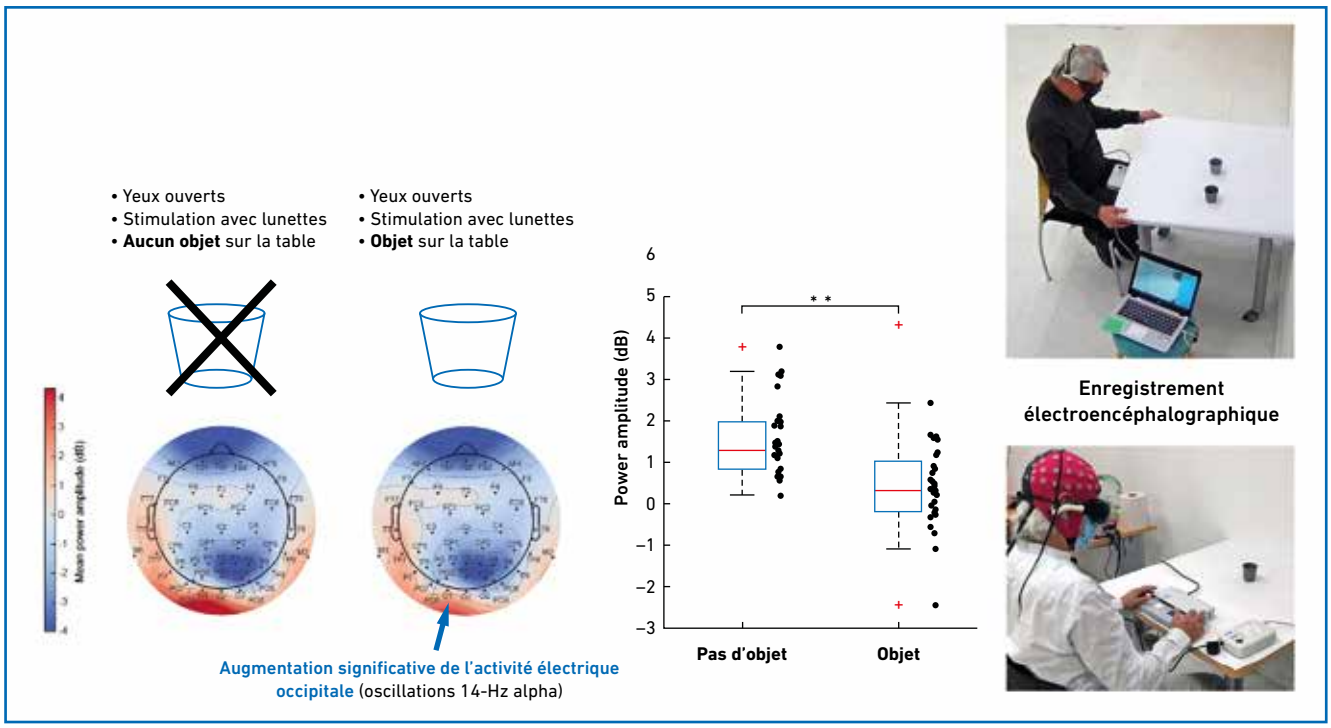


Fig. 3 : Résultats à 1 an du premier patient traité par optogénétique dans le cadre de l'étude PIONEER menée par GenSight Biologics. Patient de 58 ans atteint d'une rétinite pigmentaire évoluée avec perception lumineuse positive aux deux yeux. Après injection et réhabilitation visuelle, le patient peut percevoir, compter et localiser des objets sur une table, *via* un système de lunettes de stimulation lumineuse. L'enregistrement par électroencéphalogramme révèle une activité électrique du cortex visuel occipital déclenchée par la perception visuelle du patient [12].

amélioration de la fonction visuelle telle qu'il pouvait percevoir, localiser et compter divers objets de taille et contraste variable, en portant ses lunettes de stimulation lumineuse. Les enregistrements électroencéphalographiques ont mis en évidence une activité électrique dans le cortex visuel occipital semblant correspondre à la perception visuelle de ces objets.

>>> Un autre essai clinique de thérapie optogénétique utilise une rhodopsine à canal alternatif appelée ChronosFP associée à un vecteur viral AAV2 et un dispositif prothétique (Bionic Sight LLC, NCT04278131). Un communiqué de presse en mars 2021 indique que 4 patients ont été capables de détecter la lumière et le mouvement 2 à 3 mois après le traitement. Aucun effet indésirable n'a été signalé.

>>> Une quatrième approche dirigée par Nanoscope Therapeutics cible les cellules bipolaires *via* l'injection intravitréenne d'un vecteur AAV2 exprimant une opsine polychromatique appelée opsine multi-caractéristique (MCO). Cette approche présente l'avantage de ne pas nécessiter l'utilisation d'un dispositif médical pour le traitement de l'image et la stimulation lumineuse. Une étude de phase I/II d'escalade de dose a été réalisée chez 11 patients (NCT04919473). Un communiqué de presse rapporte les résultats à 1 an qui indiquent une amélioration, chez tous les patients, de la discrimination des formes et des tests de mobilité. Aucun problème de tolérance n'a été signalé. Un essai de phase II (NCT04945772) est en cours pour la maladie de Stargardt.

Conclusion

L'optogénétique constitue l'un des espoirs thérapeutiques majeurs des IRD au stade avancé. Elle présente l'avantage d'être une approche indépendante de la cause génétique sous-jacente. Son efficacité a été démontrée chez l'animal dans de nombreuses publications [1]. Les premiers essais cliniques chez l'homme sont en cours, dont les résultats révèlent une bonne tolérance et une relative amélioration de la fonction visuelle, notamment pour la détection des formes et des mouvements.

Cependant, plusieurs défis restent à relever, en particulier la faible sensibilité à la lumière des outils optogénétiques, nécessitant l'utilisation d'une interface lunettes pour augmenter la stimulation lumineuse.

De plus, il est nécessaire d'améliorer la qualité de transduction de l'opsine et de cibler encore plus spécifiquement un type de cellule rétinienne afin de respecter au mieux le fonctionnement rétinien physiologique.

Enfin, la dégénérescence cellulaire rétinienne des IRD s'accompagne d'un remodelage rétinien complexe encore mal connu, incluant une hypertrophie gliale, des phénomènes de "recâblage" et de "reprogrammation neuronale" qui modifient les circuits rétiniens classiques. L'impact de ces modifications rétiniennes sur la réponse visuelle obtenue *via* les méthodes d'optogénétique ainsi que l'éventuel rôle compensateur du cortex visuel sont actuellement inconnus.

BIBLIOGRAPHIE

1. De Silva SR, Moore AT. Optogenetic approaches to therapy for inherited retinal degenerations. *J Physiol*, 2022;600:4623-4632.
2. Zemelman BV, Lee GA, Ng M *et al.* Selective photostimulation of genetically chARGed neurons. *Neuron*, 2002;33:15-22.
3. Nagel G, Szellas T, Huhn W *et al.* Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003;100:13940-13945.
4. Bi A, Cui J, Ma YP *et al.* Ectopic expression of a microbial-type rhodopsin restores visual responses in mice with photoreceptor degeneration. *Neuron*, 2006;50:23-33.
5. Zhang F, Wang LP, Brauner M *et al.* Multimodal fast optical interrogation of neural circuitry. *Nature*, 2007;446: 633-639.
6. Berry MH, Holt A, Salari A *et al.* Restoration of high-sensitivity and adapting vision with a cone opsin. *Nat Com*, 2019;10:1221.
7. Do MT, Kang SH, Xue T *et al.* Photon capture and signalling by melanopsin retinal ganglion cells. *Nature*, 2009;457:281-287.
8. Maguire AM, Russell S, Wellman JA *et al.* Efficacy, safety, and durability of voretigene neparvovec-rzyl in RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy: Results of phase 1 and 3 trials. *Ophthalmology*, 2019;126: 1273-1285.
9. Dalkara D, Byrne LC, Klimczak RR *et al.* In vivo-directed evolution of a new adeno-associated virus for therapeutic outer retinal gene delivery from the vitreous. *Sci Transl Med*, 2013;5:189ra176.
10. Macé E, Caplette R, Marre O *et al.* Targeting channelrhodopsin-2 to ON-bipolar cells with vitreally administered AAV Restores ON and OFF visual responses in blind mice. *Mol Ther*, 2015;23:7-16.
11. Sakai D, Tomita H, Maeda A. Optogenetic Therapy for Visual Restoration. *Int J Mol Sci*, 2022;23:15041.
12. Sahel JA, Boulanger-Scemama E, Pagot C *et al.* Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. *Nature Medicine*, 2021;27: 1223-1229.

E. BOULANGER-SCEMAMA
Fondation ophtalmologique A. de Rothschild, PARIS ; Centre ophtalmologique COPSO, ORSAY.

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

Pourquoi rencontrons-nous plus de ruptures de stock et que faire ?

RÉSUMÉ : Les ruptures de stock et tensions d'approvisionnement sont de plus en plus fréquentes, mondiales, et touchent toutes les spécialités. Ces inadéquations entre la production et la demande résultent principalement d'un élargissement des indications alors même que les capacités de production – souvent à flux tendu – n'ont pas été calibrées pour y répondre.
En France, l'ANSM contingente les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), sans alternative, afin de pouvoir conserver à disposition des flacons pour les cas les plus graves et éviter les ruptures de stock complètes. La vertéporfine est ainsi délivrée selon des critères définis conjointement par les sociétés savantes, l'ANSM et le laboratoire, au fil des livraisons.
Si ces restrictions devaient malheureusement durer, la vertéporfine restera disponible et des investissements ont été faits pour permettre d'accroître la production à moyen terme. Pour l'altéplase 2 mg un retour à la normale est prévu en fin d'année. D'ici là, la production des dosages plus élevés est priorisée pour le traitement de l'infarctus du myocarde.

→ **M.-N. DELYFER**
Unité de chirurgie de la rétine,
CHU de BORDEAUX.

Depuis quelques mois les "ruptures de stock" et/ou "tensions d'approvisionnement" ont perturbé notre pratique quotidienne de rétinologues. L'an dernier, le colorant ICG (vert d'infracyanine) a été indisponible pendant quelques semaines avant un retour à la normale. Actuellement, des problèmes concernant la disponibilité de la vertéporfine (Visudyne) et de l'altéplase (Actilyse) nous pénalisent sans qu'un retour à la normale soit annoncé à courte ou moyenne échéance. Alors, pourquoi une telle situation ? Pourquoi rencontrons-nous ces difficultés de manière prolongée ?

À l'heure de la mondialisation, ces problèmes ne sont pas uniquement hexagonaux mais mondiaux. Tout problème dans la conception du produit fini peut influer sur la disponibilité du médicament : cela va du principe actif lui-même (disponibilité, extraction, importation…) et de son traitement (stabilisation, encapsulation, excipient…) aux dispositifs non pharmacologiques associés (flacon, seringue, aiguille, encartonnage…). Tout ce qui peut contribuer à une modification du produit fini commercialisé est à même d'entraîner des retards de disponibilité, voire de les rendre indisponibles.

À l'autre bout de la chaîne, un élargissement des indications (validées ou non par des AMM) peut également accroître la demande de manière inadaptée à la production initiale et, là encore, être à l'origine d'une rupture de stock. Alors, défaut de production ou excès de demandes, qu'en est-il pour la vertéporfine et pour l'altéplase ?

Le cas de la vertéporfine (Visudyne)

Le fabricant historique de la vertéporfine est le laboratoire américain Alcami Carolinas Corporation (Charleston, SC, États-Unis). Le principe actif est produit au Canada, puis envoyé au Japon pour être encapsulé, puis renvoyé aux États-Unis pour la fabrication du produit fini. La vertéporfine est ensuite distribuée par Bausch Health US (Bridgewater, NJ, États-Unis) aux États-Unis. La commercialisation dans le "reste du monde" a longtemps été réalisée par Novartis (Bâle, Suisse) qui a cédé la molécule au laboratoire allemand Cheplapharm (Greifswald, Allemagne) en 2018, devenu l'actuel titulaire de l'AMM pour l'Europe, le Japon et de nombreux pays. Le laboratoire Cheplapharm est spécialisé dans le rachat d'AMM, les laboratoires de grande taille se séparant régulièrement de médicaments devenus moins intéressants pour aller vers de nouveaux développements.

En mai 2020, Le laboratoire Alcami a rencontré des problèmes sur son unique ligne de production historique qui n'ont pas pu être résolus et a fait alors le choix de déplacer l'élaboration de la vertéporfine sur une autre ligne de production de moindre capacité. Il n'a dès lors plus réussi à répondre à la demande habituelle [1]. Le contexte sanitaire et géopolitique d'alors (COVID), et depuis (guerre en Ukraine), n'a pas aidé à trouver de solution rapide. Par conséquent, est-ce la fin programmée de la Visudyne ? Des solutions sont-elles annoncées ?

Le laboratoire Cheplapharm a très clairement renouvelé son intérêt à continuer la production de vertéporfine et fait des choix rassurants pour permettre une production soutenue et sur le long terme de la molécule afin d'être en capacité de répondre à la demande, et ce de manière indépendante du laboratoire américain Alcami. Cheplapharm a ainsi identifié et enregistré une nouvelle source de principe actif (non canadienne) et un nouveau fabricant capable d'élaborer le produit fini (encapsulation), ce qui devrait permettre d'accroître la production… pour fin 2024.

Le laboratoire a également mis en place la construction d'une nouvelle ligne de production de grande capacité. Mais le temps de faire toutes les validations sur la qualité du principe actif, le process de fabrication et la stabilité du produit fini élaboré sur cette ligne, cette nouvelle source de vertéporfine ne sera pas fonctionnelle de manière optimale avant fin 2026… D'ici là, nous dépendons de la production américaine de faible capacité, alors que nos indications se sont élargies.

Rappelons ici que la vertéporfine n'a encore aujourd'hui l'AMM que dans le traitement des néovaisseaux rétrofovéolaires à prédominance visible (type 2) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et de la myopie forte… Deux indications fortement oubliées en faveur des néovaisseaux de type 1 associés à la vasculopathie polypoïdale, la choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) et les hémangiomes [2]. D'ici fin 2024 (où les livraisons devraient être largement augmentées) et fin 2026 (où la production devrait pouvoir répondre à la demande sans restriction), nous devrons donc nous satisfaire des quantités livrées, soit environ 40 % des livraisons d'avant mai 2020 (à savoir 100 flacons/mois au lieu des 240 flacons/mois auparavant). On pourra remarquer ici que la vertéporfine aujourd'hui largement générique n'est pas la cible des laboratoires génériqueurs habituels, confirmant (s'il en était besoin) la difficulté de production de ce médicament.

La politique de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), dans ce contexte, est d'éviter au maximum les ruptures de stock des médicaments sans alternative thérapeutique et de privilégier le contingentement permettant de garder un médicament disponible à tout moment selon des critères de gravité définis en fonction de l'indication considérée. On parle alors de "médicament en tension d'approvisionnement", autrement dit non disponible librement dans le cadre de l'AMM. Un tel dispositif est rare en Europe, mais ce choix permet de lisser les demandes entre deux réapprovisionnements.

Le maintien de cette disponibilité fait des envieux et l'Agence européenne du médicament (EMA, European Medicines Agency) a plusieurs fois lorgné sur nos stocks actuels de vertéporfine pour débloquer la situation dans d'autres pays et/ou revoir à la baisse nos futurs approvisionnements. En effet, la plupart des pays utilisent les produits livrés sans régulation, amenant à un épuisement complet et rapide des stocks, et un fonctionnement en stop & go en fonction des livraisons. Nous pouvons nous réjouir que l'ANSM ait su défendre la politique de contingentement pour nous assurer une disponibilité, certes encadrée mais durable. Les critères de délivrance ont été réfléchis, de manière conjointe, entre les sociétés savantes (SFO, CFSR, SFR et FFM), l'ANSM et le laboratoire, afin d'adapter les critères médicaux (en tenant compte des indications élargies) en fonction de la réalité des livraisons ainsi que de leur prévisionnel [3]. Les critères actuels, en vigueur depuis février dernier (***tableau I***), seront réévalués fin août lors de la prochaine livraison.

Rappelons que le partage d'un flacon entre deux patients (utilisation à demi-dose) est encouragé et validé tant par l'ANSM que par le laboratoire en conditions d'asepsie strictes (pas de critères restrictifs pour le deuxième patient), avec un maintien de l'efficacité rapportée [2, 4]. L'ANSM a souligné à plusieurs reprise l'exemplarité du comportement de notre communauté qui respecte les modifications des critères de manière assez nette avec, lors du durcissement des indications en février dernier, un suivi immédiat des consignes permettant au laboratoire de ne pas être en difficulté face à des demandes inadaptées trop nombreuses.

1. Patients monophtalmes présentant une CRSC chronique ou des polypes résistants au traitement anti-VEGF bien conduit.
2. Patients dont l'acuité visuelle sur le meilleur œil est limitée à 6/10e présentant une CRSC chronique ou des polypes résistants au traitement anti-VEGF bien conduit.
3. Le traitement des hémangiomes chez le patient monophtalme ou dont l'acuité visuelle sur le meilleur œil est limitée à 6/10e en cas d'impossibilité de réaliser une protonthérapie.
Un partage d'un flacon pour deux patients programmés de manière successive en respectant les conditions d'asepsie pour la préparation des perfusions est autorisé. Dans ce cas, pour le deuxième patient, un respect simple des indications classiques pourra être accepté (sans critère limitant pour l'acuité visuelle).

Tableau I : Critères de délivrance de la vertéporfine à compter de février 2023.

POINTS **FORTS**

- 20 % des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), toutes spécialités confondues, sont en tension d'approvisionnement ou rupture de stock actuellement.
- Ces ruptures de stock résultent principalement d'un élargissement des indications alors même que les capacités de production – souvent à flux tendu – n'ont pas été calibrées pour y répondre.
- La production de vertéporfine ne sera pas arrêtée, des investissements ont été entrepris pour augmenter les capacités de production. D'ici là, des critères de contingentement sont à respecter.
- L'altéplase 2 mg devrait être disponible à nouveau fin 2023.

Existe-t-il des alternatives en attendant ? Peu car la thérapie photodynamique est envisagée le plus souvent en cas d'échec des anti-VEGF seuls dans la vasculopathie polypoïdale, avant de recourir à la protonthérapie dans les hémangiomes de petite taille et éviter les contraintes et les possibles complications d'une irradiation, et quand la CRSC se chronicise ou récidive souvent en l'absence de point de fuite accessible au laser Argon ou de facteurs déclenchants identifiés (corticothérapie…). Si le recours au laser micropulse [5], aux thérapies relaxantes [6], voire à la PDT sans injection de vertéporfine [7] a été décrit dans la CRSC, il ne constitue pas une alternative satisfaisante.

Le cas de l'altéplase (Actilyse)

L'altéplase est commercialisée par le laboratoire allemand Boehringer Ingelheim (Ingelheim am Rhein, Allemagne) et disponible en poudre à différents dosages (2 mg, 10 mg, 20 mg et 50 mg). L'indication de l'altéplase 2 mg dans le cadre de l'AMM est le "*traitement thrombolytique des cathéters veineux centraux, y compris ceux utilisés pour l'hémodialyse*". L'altéplase 2 mg est utilisée hors AMM en ophtalmologie pour liquéfier les hématomes sous-rétiniens récents compliquant principalement la DMLA exsudative et permettre ainsi leur déplacement pneumatique secondaire. Des difficultés d'approvisionnement en altéplase 2 mg sont apparues à partir du premier trimestre 2022 et une rupture de stock a été annoncée en mai 2022, avec un retour à la normale envisagé en décembre 2023 [8]. Le dosage 2 mg a alors été interrompu au bénéfice des dosages plus élevés (10, 20 et 50 mg) utilisés dans la thrombolyse à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

En février 2023, une livraison unique de 2 306 flacons d'altéplase 2 mg a permis d'obtenir à nouveau de l'altéplase 2 mg, mais de manière plafonnée et au prorata des demandes habituelles moyennes (calculées sur les années 2020, 2021 et 2022) des établissements référencés. Ces approvisionnements limités, au niveau mondial, s'expliquent là encore, comme pour la vertéporfine, par la conjonction de plusieurs facteurs : l'augmentation constante du nombre de patients éligibles au traitement par thrombolytiques, un processus de fabrication complexe, une production exclusivement sur un seul site entraînant une capacité de production limitée et, enfin, un rendement réduit d'altéplase lors de certaines campagnes de production qui ont eu une incidence sur les rendements prévus.

Le stock livré en février étant insuffisant pour couvrir tous les besoins, le laboratoire encourage le report d'utilisation vers l'urokinase (Therasolv) commercialisé par le laboratoire Theradial (Orvault, France), laquelle est également en tension d'approvisionnement [9]. Certains rétinologues se sont alors posé la question de la possibilité d'utiliser l'urokinase à la place de l'altéplase pour traiter les hématomes sous-rétiniens. Si l'urokinase a été décrite en injection périphérique ou de manière sélective dans l'artère ophtalmique dans le traitement des occlusions artérielles ou veineuses rétiniennes [10-12], son utilisation en intravitréen n'est que peu rapportée dans la littérature. Des données de toxicité chez le primate en fonction de la dose administrée dans le vitré sont publiées [13], et une utilisation intravitréenne a été décrite dans une série limitée de patients [14].

Conclusion

La vertéporfine comme l'altéplase sont utilisées surtout hors AMM dans certaines pathologies rétiniennes, il n'existe malheureusement pas d'alternatives validées à ces traitements. La restriction des conditions d'attribution permet de conserver des lots disponibles pour les cas sévères ou graves et d'éviter les ruptures complètes de stock. Pour ces deux molécules, des process de fabrication complexes et une ligne unique de production insuffisante pour faire face à l'extension des indications sont en cause. L'ANSM, à son échelle, appuie pour multiplier les sites de production et contrôle avec vigilance nos stocks, en attendant des cadences de production adaptées.

Les rétinologues ne sont évidemment pas les seuls affectés par ces difficultés d'approvisionnement pour lesquelles il n'y a pas ou pas suffisamment d'alternatives thérapeutiques disponibles. L'ANSM déclare en effet être en vigilance sur 20 % de l'ensemble des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) [15].

BIBLIOGRAPHIE

1. EMA (5 November 2021). "Shortage of Visudyne (verteporfin)". https://www.ema.europa.eu/en/documents/shortage/visudyne-verteporfin-supply-shortage_en.pdf
2. Sirks MJ, van Dijk EHC, Rosenberg N *et al.* Clinical impact of the worldwide shortage of verteporfin (Visudyne®) on ophthalmic care. *Acta Ophthalmol*, 2022;100:e1522-e1532.
3. https://www.sfo-online.fr/actualites/rationalisation-de-lutilisation-des-flacons-de-visudyner-en-fevrier-2023
4. Pérez-González D, Goldstein M, Iglicki M *et al.* Half-Dose Photodynamic Therapy as a Novel Treatment Protocol for Circumscribed Choroidal Hemangioma. *Life*, 2022;12:1748.
5. van Dijk EHC, Fauser S, Breukink MB *et al.* Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-Density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy: The PLACE Trial. *Ophthalmology*, 2018;125:1547-1555.
6. Nongrem G, Surve A, Venkatesh P *et al.* Effect of short-term meditation training in central serous chorioretinopathy. *Indian J Ophthalmol*, 2021;69:3559-3563.
7. Mateo Orobia AJ, Ibanez Alperte J, Salinas Alaman A *et al.* Photodynamic therapy without verteporfin for central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmologica*, 2008;86(s243).
8. https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/actilyse-2-mg-poudre-pour-solution-injectable-et-perfusion-alteplase
9. https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/therasolv-100-000-u-poudre-pour-solution-injectable-pour-perfusion-urokinase
10. Ahn SJ, Kim JM, Hong JH *et al.* Efficacy and safety of intra-arterial thrombolysis in central retinal artery occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:7746-7755.
11. Chai F, Du S, Zhao X *et al.* Reperfusion of occluded branch retinal arteries by transluminal Nd:YAG laser embolysis combined with intravenous thrombolysis of urokinase. *Biosci Rep*, 2018;38:BSR20170930.
12. Paques M, Vallée JN, Herbreteau D *et al.* Superselective ophthalmic artery fibrinolytic therapy for the treatment of central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 2000;84:1387-1391.
13. Koziol J, Peyman GA, Sanders DR *et al.* Urokinase in experimental vitreous hemorrhage. *Ophthalmic Surg*, 1975;6:79-82.
14. Sosnovskiĭ VV, Sdobnikova SV, Revishchin AV *et al.* Surgical treatment policy using recombinant prourokinase for submacular hemorrhages. *Vestn Oftalmol*, 2009;125:3-8.
15. https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments

M.-N. DELYFER
Unité de chirurgie de la rétine, CHU de BORDEAUX.

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

NOTES

DMLA EXSUDATIVE : 1RE INTENTION

BAYER

EYLEA®
(aflibercept 40 mg/ml, solution injectable)

DONNEZ À TOUS VOS PATIENTS NAÏFS

PLUS DE PERSPECTIVES*

DÈS LE DÉPART

Indiqué **en 1re intention** dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge[1,2,3]. *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

** EYLEA® est la seule molécule autorisée en DMLA exsudative avec des ajustements d'intervalles de traitements jusqu'à 4 semaines dans le protocole* « Treat and Extend »[1,4].

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 ces QR Codes ou directement sur :
- La base de données publique des médicaments pour EYLEA 40 mg/ml solution injectable en flacon et en seringue préremplie (http://basedonnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.choixRecherche=medicament&txtCaracteres=EYLEA)
- le site de Bayer (http://www.bayer.fr).

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

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. RCP LUCENTIS®.

28432 - 21/10/69613703/PM/006 - PP-EYL-FR-0376-1 - Représentant local : Bayer HealthCare SAS - SAS au capital de 47 857 291,14 € - RCS Lille Métropole 706 580 149.

LUCENTIS®
RANIBIZUMAB
10 mg/ml solution injectable
EN SERINGUE PRÉREMPLIE

EFFICACITÉ PROUVÉE, CONFIANCE PARTAGÉE

LUCENTIS® TOUJOURS À VOS CÔTÉS POUR INNOVER

DMLA

LUCENTIS® est indiqué en **1re intention** chez les adultes dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).*[1-4]

OMD

LUCENTIS® est indiqué en **1re intention** chez les adultes dans le traitement de la baisse visuelle inférieure ou égale à 5/10 due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), réservé aux formes diffuses et aux formes impliquant le centre de la macula après une prise en charge optimale du diabète et des facteurs de risque associés à l'OMD.*[1,4-6]

OVR

LUCENTIS® est indiqué en **1re intention** chez les adultes dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).*[1,4,7]

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.

LUCENTIS® est un médicament d'exception : la prescription doit être accompagnée d'une ordonnance de médicament d'exception et ne peut avoir lieu que dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

Visitez notre site Internet dédié à notre seringue pré-remplie en flashant ce QR code :

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments en flashant ce QR code ou à l'adresse suivante : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

Déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

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

* Remboursement Sécurité Sociale à 100 %, procédure des médicaments d'exception à suivre pour ouvrir droit au remboursement, prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique. Agréé aux Collectivités.

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge ; **OMD :** Œdème Maculaire Diabétique ; **OVR :** Occlusion Veineuse Rétinienne.* Remboursement Sécurité Sociale à 100 %, procédure des médicaments d'exception à suivre pour ouvrir droit au remboursement, prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique. Agréé aux Collectivités.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit LUCENTIS®. **2.** HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 17/06/2015. **3.** HAS. Avis de la Commission de la Transparence. Rapport d'évaluation sur la place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS®, EYLEA® et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) - 11/10/2017. **4.** HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 19/09/2018. **5.** HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 02/12/2015. **6.** HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 07/07/2021. **7.** HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 20/05/2015.

NOVARTIS | Reimagining Medicine

203039 - 22/04/643395866/PM/014 - Avril 2022 - © Novartis Pharma SAS.