

# réalités

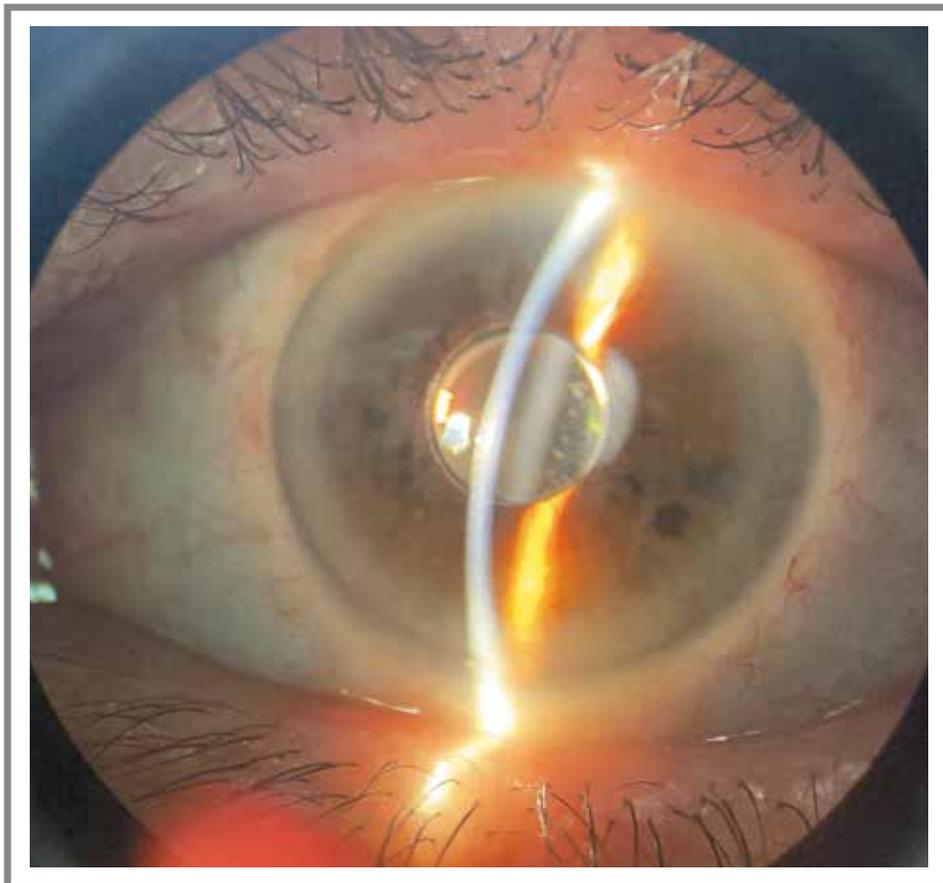
■ Mensuel  
Octobre 2024  
Cahier 2

# n° 314

## OPHTALMOLOGIQUES

### Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine

# n° 41



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

Avec le soutien de

**BAUSCH+LOMB**  
Mieux voir. Mieux vivre.

 **NOVARTIS**



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



**Beovu®**  
brolucizumab  
120 mg/ml solution injectable  
EN SERINGUE PRÉREMPLIE



# DISPONIBLES EN SERINGUES PRÉREMPLIES<sup>1,2</sup> UN ATOUT MAJEUR POUR VOTRE PRATIQUE



Ces images sont proposées à titre indicatif, mais ne sont pas à taille réelle.  
\* PFS : *Prefilled syringe* = seringue préremplie. Commercialisation de la PFS LUCENTIS® en mai 2014.

## LUCENTIS® et BEOVU® sont indiqués en 1<sup>re</sup> intention chez l'adulte dans le traitement de :

- la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).<sup>1-4</sup>
- la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10, et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.<sup>1,2,5,6</sup>

Avant de prescrire, consultez les places dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS® et BEOVU® sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

LUCENTIS® et BEOVU® sont des médicaments 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).

LUCENTIS® et BEOVU® : 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. Agréés aux Collectivités.

Pour une information complète, consultez les Résumés des Caractéristiques des Produits LUCENTIS® et BEOVU® en flashant ces codes ou directement sur le site internet <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> :

**Conditions de prescription et de délivrance :** Liste I. Médicaments à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit LUCENTIS®. 2. Résumé des Caractéristiques du Produit BEOVU®.  
3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 19/09/2018. 4. HAS. Avis de la Commission de la Transparence BEOVU® - 05/07/2023. 5. HAS. Avis de la Commission de la Transparence LUCENTIS® - 07/07/2021. 6. HAS. Avis de la Commission de la Transparence BEOVU® - 14/09/2022.

FA-11210860 - 24/07/64339586/PM/001/F01 - Septembre 2024 - ©NOVARTIS PHARMA SAS

LUCENTIS®



BEOVU®



**NOVARTIS** | Reimagining Medicine

# Éditorial



**P. MASSIN**

Université Paris 7,  
Service d'Ophtalmologie,  
Hôpital Lariboisière, PARIS.



**D. GAUCHER**

Service d'Ophtalmologie,  
Hôpitaux universitaires de  
STRASBOURG.

**R**amin Tadayoni nous a quittés le 19 avril 2024. Il avait été l'instigateur de la revue du CFSR, il en rédigeait le programme et l'éditorial depuis l'origine. Il avait à cœur d'informer le monde de l'ophtalmologie des dernières innovations et d'anticiper, comme il savait si bien le faire, les progrès de la pensée ophtalmologique, en mettant en rapport les résultats les plus récents de la recherche avec leurs possibles applications en pratique clinique. Au nom du CFSR, nous avons accepté la difficile tâche de succéder à Ramin pour continuer son travail.

Dans ce numéro, nous parlerons des nouveaux traitements du diabète de type 2. Les agonistes du récepteur du GLP1 et les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 ont révolutionné sa prise en charge. **Sylvie Feldman** fait le point sur ces traitements et leur impact sur les pathologies oculaires.

Les innovations thérapeutiques concernent aussi la DMLA atrophique : deux traitements, le pegcetacoplan et l'avacincaptad pegol ont été approuvés aux États-Unis, mais pas encore en Europe. **Vittorio Capuano**, **Anaïs Schneider** et **Éric H. Souied** précisent ce que l'on peut attendre de ces nouveaux traitements et évoquent les autres pistes thérapeutiques. Parmi elles, les implants télescopiques, dont **David Gaucher** rapporte son expérience.

Nous introduisons deux nouvelles rubriques, créées lors de la journée du CFSR et qui réapparaîtront régulièrement dans les prochains numéros. La première, "Une image, un diagnostic", sera animée par **Sarah Mrejen** ; on y discutera un cas clinique à partir d'une imagerie rétinienne. La seconde, "Regards croisés", est l'occasion d'échanges avec nos collègues spécialistes d'autres pathologies oculaires. Dans ce numéro, **Élise Philippakis** et **Benjamin Wolff** font la synthèse des échanges qu'ils ont eus avec Florent Aptel, Antoine Labbé, et Muriel Poli sur les intrications entre pathologies rétiniennes, leurs traitements et les atteintes glaucomateuses.

Enfin, malgré les résultats remarquables de la chirurgie moderne de la cataracte, une implantation secondaire est parfois nécessaire. **Imène Zhioua** et **Ahmed Arfaoui** discutent du choix du type d'implant et de la technique opératoire pour obtenir le meilleur résultat fonctionnel.

Nous vous souhaitons une bonne lecture.

### 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. Vignat, M. Weber

### Comité éditorial

S.Y. Cohen, F. Devin, D. Gaucher, A. Gaudric,  
J.-F. Korobelnik, Y. Le Mer, P. Massin

### Rédacteurs en chef

P. Massin, D. Gaucher

### Conseiller de la rédaction

T. Desmettre

### Directeur de la publication

R. Niddam

### Secrétariat de rédaction

Ph. Legrain, 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 éditée par Performances Médicales  
65, rue d'Aguesseau  
92100 Boulogne-Billancourt  
Tél. 01 47 00 67 14  
info@performances-medicales.com

### Imprimerie

Impression : espaceGrafic  
Mutilva Baja – Espagne  
Commission paritaire : 0126 T 81115  
ISSN : 1242-0018  
Dépôt légal : 4<sup>e</sup> trimestre 2024



## Revue Francophone des Spécialistes de la Rétine n° 41

<b>Éditorial</b>	<b>3</b>
P. MASSIN, D. GAUCHER	
<b>■ Nouveaux traitements du diabète de type 2 : quel impact sur les pathologies oculaires ?</b>	<b>5</b>
S. FELDMAN-BILLARD	
<b>■ Que peut-on espérer des nouveaux traitements de la DMLA atrophique ?</b>	<b>11</b>
V. CAPUANO, A. SCHNEIDER, É. H. SOUIED	
<b>■ Les implants télescopiques dans la DMLA atrophique</b>	<b>14</b>
D. GAUCHER, N. PFISTER	
<b>■ Une image/un diagnostic</b>	<b>19</b>
S. MREJEN, A. BAILLY	
<b>■ Regards croisés rétine – glaucome</b>	<b>22</b>
<b>Réunion du Club francophone des spécialistes de la rétine</b>	<b>22</b>
É. PHILIPPAKIS, B. WOLFF	
<b>■ Quel implant, quelle technique pour une implantation secondaire ?</b>	<b>27</b>
I. ZHIOUA, A. ARFAOUI	
<b>■ Vers une meilleure compréhension du traitement de la DMLA exsudative au travers des propriétés pharmacologiques des molécules anti-VEGF</b>	<b>32</b>
J. CONRATH, A. COMET, F. DEVIN, P. GASCON, F. MATONTI, C. MOREL	

Photo de couverture : Implant télescopique SiNG IMT®, examen à 8 jours postopératoires.  
Cliché dû à l'amabilité du Pr David Gaucher, CHU, STRASBOURG.

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

**■** Article pour tous      **■** Article plus orienté pour les rétiniologues

# Nouveaux traitements du diabète de type 2 : quel impact sur les pathologies oculaires ?

**RÉSUMÉ :** L'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 (DT2) s'est étoffé cette dernière décennie de deux nouvelles classes : les agonistes du récepteur du GLP1 (GLP1) et les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2). Si les GLP1 ont été associés à une augmentation du risque de rétinopathie diabétique principalement en lien avec la baisse glycémique rapide et profonde induite par cette classe thérapeutique, les iSGLT2 ont plutôt démontré des effets prometteurs sur l'incidence de la RD, sa progression, l'œdème maculaire diabétique et d'autres maladies oculaires. Néanmoins, ils ont été associés à un risque accru d'occlusion veineuse rétinienne chez le patient âgé à la fonction rénale altérée et les GLP1 à celui de neuropathie optique ischémique antérieure aiguë. Ces données restent à confirmer, mais doivent inciter à la prudence dans les populations à risque sans occulter le remarquable bénéfice de ces traitements dans la prise en charge du DT2 et des comorbidités associées (excès pondéral, hypertension artérielle, apnée du sommeil...).

→ S. FELDMAN-BILLARD  
Hôpital national des Quinze-Vingts, PARIS.

## Les abréviations utilisées dans cet article

**DT2 :** diabète de type 2  
**GLP1 :** glucagon like peptide 1  
**GIP :** glucose dependent insulinotropic polypeptide  
**iSGLT2 :** inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2  
**iDPP4 :** inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4  
**RD :** rétinopathie diabétique  
**RDNP :** rétinopathie diabétique non proliférante  
**RDP :** rétinopathie diabétique proliférante  
**OMD :** œdème maculaire diabétique  
**OVR :** occlusion veineuse rétinienne  
**NOIAA :** neuropathie optique ischémique antérieure aiguë  
**DMLA :** dégénérescence maculaire liée à l'âge  
**HIV :** hémorragie intravitréenne  
**IVT :** injection intravitréenne  
**VEGF :** vascular endothelial growth factor

## Les nouveaux traitements du DT2 en première ligne dans l'arborescence thérapeutique

La dernière décennie a été marquée par une véritable révolution dans la prise en charge du diabète de type 2 (DT2) avec l'avènement de deux nouvelles classes thérapeutiques : les **agonistes du récepteur du GLP1 (GLP1)** et les **inhibiteurs du cotransport du sodium-glucose type 2 (iSGLT2)** [1]. Leurs mécanismes d'action, bénéfiques et principaux effets secondaires sont détaillés dans le **tableau I**.

Au-delà de leur action métabolique et pondérale, la protection cardio-rénale qu'ils confèrent les a propulsés en bonne place dans l'arborescence thérapeutique du DT2 [1]. Cela a même conduit à élargir leurs indications à des populations non diabétiques à haut risque cardiovasculaire, à la fonction rénale altérée ou en situation d'obésité. Près de 17 %

des patients diabétiques d'une cohorte danoise en 2020 étaient traités par l'une et/ou l'autre classe et, en France, les iSGLT2 sont devenus la deuxième classe d'hypoglycémiant la plus fréquemment initiée après la metformine. Ainsi, ces nouveaux traitements bénéficient à un nombre sans cesse croissant de patients DT2, notamment à haut risque cardiovasculaire et rénal, une population souvent aussi atteinte de rétinopathie diabétique (RD), d'œdème maculaire diabétique (OMD) ou d'autres maladies oculaires. Enfin, dans un avenir proche, des molécules assorties d'une puissance métabolique encore inédite, les doubles et triples agonistes devraient à nouveau bousculer la stratégie thérapeutique du DT2, rivalisant même avec la chirurgie bariatrique.

Alors, qu'en est-il de leur impact sur le risque oculaire et quel suivi ophtalmologique est préconisé pour encadrer leur instauration ?

Traitement	GLP1	iSGLT2
Principe actif	liraglutide, semaglutide, dulaglutide	dapagliflozine, empagliflozine, canagliflozine
Mécanisme d'action	↑ sécrétion insuline ↓ sécrétion glucagon ↓ appétit et ralentissement vidange gastrique	Inhibition réabsorption rénale du glucose Diurèse osmotique
Baisse glycémique	↓↓↓	↓↓
Perte pondérale	↓↓↓	↓↓
Administration	Sous-cutanée quotidienne ou hebdomadaire	Orale
Bénéfice cardio-rénal	+++	+++
Effets secondaires	Digestifs (nausées, vomissements, diarrhée)	Infection urogénitale, cétose

Tableau 1: Mécanismes d'action, efficacité clinique et tolérance des GLP1 et des iSGLT2.

## Impact de ces nouveaux traitements sur les pathologies oculaires

### 1. Les agonistes du récepteur du GLP1 (GLP1)

#### >>> Un risque d'aggravation de la RD associée au fort pouvoir hypoglycémiant des GLP1

Si l'augmentation de 76 % des événements rétinien sous semaglutide (GLP1) vs placebo ( $p = 0,02$ ) dans l'essai randomisé SUSTAIN-6 [2] avait semé le doute quant à son innocuité oculaire, les études ultérieures ont plutôt rassuré. Pour autant, lorsqu'une aggravation était observée, elle survenait majoritairement dans les 12 premiers mois et concernait les patients au taux d'HbA<sub>1c</sub> élevé, déjà atteints de RD et plus spécifiquement ceux traités par semaglutide. En témoignent les résultats de la méta-analyse des six études randomisées, dont SUSTAIN-6, et incluant près de 50 000 patients. En effet, si elle concluait à l'absence d'association entre GLP1 et RD ( $p = 0,30$ ), elle démontrait surtout que la baisse du taux d'HbA<sub>1c</sub> durant l'essai était corrélée à l'augmentation du risque de RD ( $p = 0,007$ ) [3]. Plus précisément, ce risque était maximal avec le semaglutide injectable, un des plus puissants GLP1, où la baisse de l'HbA<sub>1c</sub> était la plus importante. Ainsi, la survenue des événements oculaires serait principalement

attribuable à l'ampleur et à la rapidité de la réduction de l'HbA<sub>1c</sub>.

Faisant écho à ces résultats, une autre méta-analyse conclut aussi à l'absence d'augmentation du risque de RD ( $p = 0,30$ ) pour l'ensemble de la classe des GLP1 à l'exception du semaglutide où le risque était, là aussi, majoré ( $p = 0,02$ ). Un risque accru de RD et d'OMD sous GLP1 a été aussi constaté dans deux larges études rétrospectives nord-américaines. De façon chiffrée, dans la première étude, le taux de progression vers une forme proliférante était supérieur de 26 % à 1 an ( $p = 0,02$ ) et de 28 % à 3 ans ( $p = 0,002$ ) en comparaison avec un iSGLT2 chez des patients atteints de RD non proliférante (RDNP) [4] tandis que la deuxième étude incluant des patients insulinotraités rapportait une augmentation de 20 % de l'incidence de la RD sous GLP1 vs iSGLT2 [5].

Ainsi, à la lumière de ces résultats, la vigilance doit rester de mise à l'instauration d'un traitement par semaglutide jusqu'aux résultats de l'étude prospective randomisée FOCUS attendus en 2027. Son objectif sera d'analyser l'impact du semaglutide sur le risque rétinien à 5 ans chez 1 500 patients, dont certains avec des formes évoluées de RD.

#### >>> Un meilleur contrôle des comorbidités associées aux maladies ophtalmologiques

Les GLP1, et notamment les doubles agonistes GLP1-GIP, en partie par leur action sur la perte pondérale, ont démontré des effets favorables sur l'apnée du sommeil (réduction de 55 % des apnées sous tirzepatide) et l'hypertension artérielle (réduction de 8 mmHg de la pression artérielle systolique sous tirzepatide), deux comorbidités fréquemment associées à

#### Recommandations pour le suivi ophtalmologique à l'instauration d'un GLP1 [6]

Chez le patient DT2, un examen ophtalmologique s'impose avant l'instauration d'un traitement par GLP1 au fort pouvoir hypoglycémiant afin d'identifier les personnes nécessitant une surveillance oculaire étroite.

Le risque d'aggravation de la RD étant maximal dans les 12 premiers mois suivant l'introduction du traitement, un suivi ophtalmologique rapproché se justifie durant l'année suivant l'intensification thérapeutique, notamment chez les patients au long passé de diabète non contrôlé et atteint de RD. Compte tenu de la réponse glycémique "imprévisible" à l'initiation du traitement par GLP1, une mise en route à doses progressives permet de mieux encadrer la baisse glycémique. Elle doit s'intégrer dans une collaboration étroite entre l'ophtalmologiste et le médecin traitant et/ou l'endocrinologue.

Ces recommandations seront, a fortiori, également justifiées avec les nouvelles formulations prochainement disponibles, les doubles agonistes GLP1-GIP dont le chef de file, le tirzepatide, a une puissance glycémique encore supérieure (non commercialisé à ce jour en France).

des maladies ophtalmologiques telles que l'OMD. L'utilisation de ces traitements devrait ainsi améliorer leur pronostic oculaire en contrôlant au mieux les facteurs de risque. En outre, le risque de développer un DT2 chez un patient prédiabétique a été réduit de moitié sous semaglutide avec en corollaire un moindre risque de complications rétinienues du diabète. Cette classe thérapeutique bénéficie aussi à d'autres pathologies telles que l'**hypertension intracrânienne idiopathique** où la perte pondérale fait partie intégrante du traitement.

### >>> Une action neuroprotectrice aux implications ophtalmologiques

La stimulation des récepteurs GLP1, exprimés dans la rétine humaine, entraîne une augmentation des voies de signalisation favorables à la survie. Elle pourrait ainsi **protéger de la dégénérescence rétinienne** et conduire à de nouvelles indications en neuro-ophtalmologie [7]. Des travaux pré-cliniques indiquent déjà que certains GLP1 peuvent traverser la barrière hématoencéphalique et exercer leurs effets neuroprotecteurs avec des implications par exemple pour la maladie de Parkinson. En outre, l'utilisation d'un GLP1 a été associée à un risque plus faible de glaucome comparé aux autres traitements hypoglycémisants [8].

### >>> Un risque de NOIAA accru sous semaglutide imposant la vigilance

Une large étude de cohorte rétrospective nord-américaine rapporte un **risque de neuropathie optique ischémique antérieure aiguë (NOIAA)** multiplié par 4 ( $p < 0,001$ ) chez des patients DT2 et par 7 ( $p < 0,001$ ) chez ceux en surpoids ou obèses dans l'année suivant l'instauration du semaglutide [9]. Si les résultats de cette étude suggèrent une association entre semaglutide et NOIAA, son caractère observationnel ne permet pas d'établir un lien de causalité et aucune explication mécanistique précise n'a été dévoilée à ce jour.

## 2. Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)

### >>> Entre neutralité et protection des iSGLT2 contre le risque de RD ou sa progression

L'utilisation d'un iSGLT2 a été associée à une **incidence plus faible de RD** de 20 à 30 % comparée aux autres hypoglycémisants dans de larges études de cohorte rétrospectives réalisées sur des populations taiwanaises [10], nord-américaines [5] ou danoises [11].

Quant aux méta-analyses, elles concluent à une tendance à la diminution du risque de RD ou à un effet neutre, et ce, quel que soit le comparateur [12, 13]. Certaines soulignent néanmoins le bénéfice de l'empagliflozine dans cet effet protecteur. En effet, tandis qu'aucune différence en termes d'événements oculaires n'était observée entre les patients recevant un iSGLT2 ou un placebo dans une méta-analyse comprenant 61 essais cliniques contrôlés et totalisant 188 463 patients dont 2 773 événements rétinienues, l'empagliflozine était associée à un risque plus faible de RD ( $p = 0,02$ ), mais cette sous-analyse n'incluait que trois essais comportant l'empagliflozine [14].

En outre, si de rares études rapportent un effet neutre [15], nombreuses sont celles qui plaident pour un **effet protecteur des iSGLT2 sur la progression de la RD** [16-20]. Le risque de progression vers une forme sévère de RD nécessitant des traitements était ainsi réduit sous iSGLT2 de 22 % vs placebo dans l'essai randomisé EMPAREG OUTCOME [16] et de 20 à 50 % en comparaison avec d'autres hypoglycémisants, dans d'autres études [17-20].

### >>> Un bénéfice des iSGLT2 sur le risque d'OMD à confirmer

Des effets favorables sur l'OMD ont aussi été rapportés chez des patients traités par iSGLT2. En témoignent les résultats des 2 études rétrospectives nord-améri-

caines qui constatent un **moindre risque d'OMD** sous iSGLT2 vs GLP1 de 19 % dès le troisième mois ( $p = 0,002$ ) de traitement atteignant 29 % à 3 ans ( $p < 0,001$ ) dans la première étude [4] et de 13 % dans la deuxième [5]. Des résultats du même ordre ont été constatés par Su et coll. avec un risque d'OMD réduit de 25 % sous iSGLT2 vs GLP1 bien qu'aucun bénéfice n'ait été rapporté dans deux autres études [15, 21]. Les iSGLT2 se sont aussi révélés efficaces pour réduire la fréquence d'administration des IVT dans une étude de cohorte rétrospective japonaise. Parmi les 2 412 patients atteints d'OMD, chez ceux déjà traités par IVT, la **fréquence des IVT** a été **réduite** sous iSGLT2 [22].

### >>> Mécanismes potentiels à l'origine de cet effet protecteur sur la RD et l'OMD

Plusieurs mécanismes, détaillés sur la **fig. 1**, pourraient expliquer ces effets protecteurs sur le risque de RD et d'OMD. Outre les effets systémiques (baisse glycémique, réduction de la pression artérielle, diurèse osmotique et protection cardio-rénale), les iSGLT2 peuvent agir directement sur l'endothélium et **réduire le dysfonctionnement endothélial** par atténuation du stress oxydatif. Ils ont aussi démontré leurs capacités à **diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires, l'expression du VEGF, les fuites vasculaires** et exercer leurs **effets neuroprotecteurs** dans des études expérimentales ou pré-cliniques [23].

### >>> Impact du traitement par iSGLT2 sur les autres atteintes oculaires

L'analyse de bases de données volumineuses issues de populations coréennes ou taiwanaises suggère un bénéfice des iSGLT2 dans plusieurs maladies oculaires à la prévalence élevée. Cependant, ces résultats, émanant en majorité d'études rétrospectives et n'incluant souvent pas des données concernant le contrôle glycémique, doivent être interprétés avec prudence.

## POINTS FORTS

- Les agonistes du récepteur du GLP1 (GLP1) et les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) ont récemment élargi l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 (DT2).
- Leur remarquable bénéfice en termes de contrôle glycémique, de perte pondérale et de protection cardio-rénale a même conduit à élargir leurs indications à des populations non diabétiques à l'atteinte cardiovasculaire, rénale ou en situation d'obésité.
- Si l'augmentation des cas de rétinopathie diabétique (RD) observés sous sémaglutide (GLP1) dans l'essai randomisé Sustain 6 a semé le doute quant à l'innocuité oculaire des GLP1, la majorité des études plaident en faveur du rôle de la baisse glycémique rapide dans le mécanisme d'aggravation de la RD. Une surveillance ophtalmologique doit ainsi encadrer leur instauration notamment chez le patient au long passé de diabète déséquilibré et atteint de RD.
- Récemment, un risque de neuropathie optique ischémique antérieure aiguë a été constaté sous sémaglutide (GLP1) dans une large étude rétrospective nord-américaine. Ces résultats doivent inciter à la vigilance dans l'attente d'autres études.
- Les iSGLT2 ont démontré des effets favorables sur l'incidence de la RD, sa progression et l'œdème maculaire diabétique dans des études en majorité rétrospectives. Ils ont, en revanche, été associés à un risque accru d'occlusion veineuse rétinienne chez le patient âgé à la fonction rénale altérée.
- Enfin, l'action neuroprotectrice de ces deux classes thérapeutiques, suggérée dans des études précliniques, pourrait conduire à de nouvelles indications en neuro-ophtalmologie.

### >>> Glaucome et iSGLT2 : une association à préciser

Alors qu'une étude de cohorte rétrospective suggère que les patients DT2 ayant reçu des iSGLT2 auraient un risque réduit de glaucome, de l'ordre de 19 %, par rapport à ceux sous GLP1 [24], une méta-analyse analysant 18 essais contrôlés (23 cas de glaucome sur 30 102 patients du groupe iSGLT2 et 15 cas sur 23 123 du groupe non iSGLT2) conclut en revanche à un effet neutre de l'utilisation d'un iSGLT2 sur le risque de glaucome comparé à un placebo ou un traitement actif et ce, quelle que soit la durée du suivi [25].

### >>> Réduction du risque de DMLA sous iSGLT2

L'analyse d'une cohorte taiwanaise rapporte un risque de DMLA plus faible de 30 % chez les patients sous iSGLT2 vs non-traités. Bien que les mécanismes sous-jacents à ce potentiel effet protecteur des iSGLT2 contre la DMLA aient été peu étudiés, la diminution de l'inflammation et des processus oxydatifs induits par les iSGLT2 pourrait être une explication [26].

### >>> Moins de cas d'uvéïte chez les jeunes patients traités par iSGLT2

Une étude de cohorte rétrospective retrouve une incidence d'uvéïte inférieure à 5 ans de 26 % chez les patients traités par iSGLT2 vs autres hypoglycémifiants ( $p = 0,0007$ ). L'incidence d'uvéïte était notamment plus faible chez les patients jeunes (<50 ans) tandis que celle de l'uvéïte antérieure et postérieure similaire [27]. L'action anti-inflammatoire des iSGLT2 pourrait rendre compte de ces résultats qui doivent être confirmés par des études prospectives.

### >>> Une atteinte cornéenne plus rare et de sévérité moindre sous iSGLT2

Dans une étude de cohorte taiwanaise rétrospective, l'utilisation d'un iSGLT2 réduisait l'incidence de la sécheresse

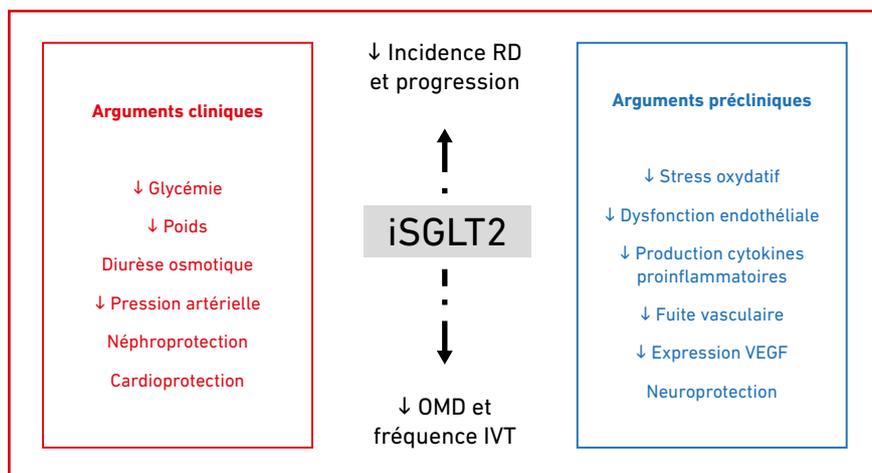


Fig. 1 : Mécanismes potentiels à l'origine du bénéfice des iSGLT2 sur la RD et l'OMD.

Pathologie	Risque sous GLP1 (mécanisme)	Risque sous iSGLT2 (mécanisme)	Suivi OPH préconisé
RD	↑ à court terme (↓ glycémie rapide induite par le traitement)	↓ (↓ glycémie et PA, ↓ inflammation, ↓ stress oxydatif, neuroprotection)	GLP1 : examen OPH avant instauration et suivi
OMD	↑ à court terme // ↑ RD (↓ glycémie rapide induite par le traitement)	↓ (diurèse osmotique, ↓ glycémie et PA)	GLP1 : examen OPH avant instauration et suivi
OVR		↑ (hypovolémie, hyperviscosité)	iSGLT2 : vigilance si ATCD OVR*
DMLA		↓ (effet anti-inflammatoire ?)	
NOIAA	↑ incidence 1 <sup>re</sup> année (mécanisme non connu à ce jour, ↓ PA ?)		GLP1 : vigilance si ATCD ou risque NOIAA
Glaucome	↓ incidence (neuroprotection ?)	↓ (neuroprotection ?)	
Cornée		↓ (effet anti-inflammatoire ?)	
HTIC	↓ (↓ poids, ↓ pression intracrânienne ?)		
Uvéite		↓ (effet anti-inflammatoire ?)	
*Chez les patients âgés et insuffisants rénaux		PA : pression artérielle	OPH : ophtalmologique

**Tableau II** : Suivi ophtalmologique à l'instauration des nouveaux traitements du DT2 (GLP1, iSGLT2).

oculaire de 14 % ( $p = 0,001$ ) et sa gravité de 35 % définie par l'utilisation de cyclosporine ( $p = 0,0006$ ) [28]. Des résultats du même ordre ont été rapportés dans une autre étude avec un risque de sécheresse oculaire réduit de 22 % sous iSGLT2 vs GLP1 [29].

Par ailleurs, une étude de cohorte rétrospective a collecté les données de 10 029 patients DT2 ayant développé un syndrome sec oculaire et de 142 491 n'en ayant pas développé. Si la majorité du groupe "syndrome sec" était des femmes au taux d'HbA<sub>1c</sub> élevé et à la forte incidence de neuropathie et de RD, le risque le plus faible était observé chez ceux traités par iSGLT2 [30]. Enfin, l'incidence de la kératopathie superficielle et de la kératite infectieuse semble aussi moindre chez les patients sous iSGLT2 vs non-traités ( $p < 0,0001$ ) [31].

### >>> Risque d'OVR sous iSGLT2 : des résultats mitigés incitant à la prudence

Alors que deux études de cohorte rétrospectives menées à Taiwan rapportent un risque d'occlusion veineuse rétinienne (OVR) réduit de 25 % chez les patients traités par iSGLT2 comparés à ceux sous inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (iDPP4) [32, 33], une autre étude fondée

sur l'analyse des données de l'assurance maladie coréenne fait état d'une augmentation, bien que modeste, mais significative, de 26 % d'OVR après initiation d'un traitement par iSGLT2 comparé aux autres hypoglycémisants [34]. Tandis que le mécanisme évoqué serait l'hyperviscosité induite par les iSGLT2, ces événements oculaires étaient observés principalement chez des personnes de plus de 60 ans et atteints d'insuffisance rénale chronique, deux facteurs de risque associés au risque d'OVR. Une vigilance particulière est ainsi requise à l'introduction d'un traitement par iSGLT2 dans cette population à risque.

### ■ Conclusion

Ces deux nouvelles classes thérapeutiques, les GLP1 et les iSGLT2, ont démontré de nombreux bénéfices au-delà du contrôle glycémique avec des implications en ophtalmologie. Néanmoins, la vigilance doit rester de mise compte tenu d'un risque accru de certaines pathologies oculaires (aggravation de la RD et NOIAA sous GLP1, OVR sous iSGLT2). Un suivi ophtalmologique, précisé dans le **tableau II**, doit encadrer leur instauration dans les populations à risque. Enfin, leur

action neuroprotectrice, soulignée par plusieurs études précliniques, mérite d'être approfondie et donnera peut-être lieu à de nouvelles indications en neuro-ophtalmologie. De nombreuses pages restent ainsi encore à écrire...

### BIBLIOGRAPHIE

- DARMON P, BAUDUCEAU B, BORDIER L *et al.* Prise de position de la Société francophone du diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitement anti-hyperglycémisants dans le diabète de type 2 – 2023. *Med Mal Metab*, 2023; 17:664-693.
- MARSO SP, BAIN SC, CONSOLI A *et al.* SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016;375:1834-1844.
- BETHEL MA, DIAZ R, CASTELLANA N *et al.* HbA1c change and diabetic retinopathy during GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials: a meta-analysis and meta-regression. *Diabetes Care*, 2021;44:290-296.
- WAI KM, MISHRA K, KOO E *et al.* Impact of GLP-1 agonists and SGLT-2 inhibitors on diabetic retinopathy progression: an aggregated electronic health record data study. *Am J Ophthalmol*, 2024;265:39-47.
- ELEFThERiADOU A, RILEY D, ZHAO SS *et al.* Risk of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor ago-

- nists in type 2 diabetes: a real-world data study from a global federated database. *Diabetologia*, 2024;67:1271-1282.
6. FELDMAN-BILLARD S, LARGER E, MASSIN P. Standards for screening and surveillance of ocular complications in people with diabetes SFD study group. Early worsening of diabetic retinopathy after rapid improvement of blood glucose control in patients with diabetes. *Diabetes Metab*, 2018;44:4-14.
  7. SHETH S, PATEL A, FOREMAN M *et al*. The protective role of GLP-1 in neuroophthalmology. *Explor Drug Sci*, 2023;1:221-238.
  8. NIAZI S, GNESIN F, THEIN AS *et al*. Association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and the risk of glaucoma in individuals with type 2 diabetes. *Ophthalmology*, 2024; 131:1056-1063.
  9. HATHAWAY JT, SHAH MP, HATHAWAY DB *et al*. Risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients prescribed semaglutide. *JAMA Ophthalmol*, 2024;142:732-739.
  10. HUANG ST, BAIR PJ, CHANG SS *et al*. Risk of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes after SGLT-2 inhibitors: A nationwide population cohort study. *Clin Pharmacol Ther*, 2024;115:95-103.
  11. HASSELSTRØM JENSEN J, VESTERGAARD P, HASSELSTRØM JENSEN M. Association between glucose-lowering treatments and risk of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes: A nationwide cohort study. *Curr Drug Saf*, 2024;19:236-243.
  12. TAN L, WANG Z, OKOTH K *et al*. Associations of antidiabetic drugs with diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes: an umbrella review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024;14:1303238.
  13. NTENTAKIS DP, CORREA VSMC, NTENTAKIAM *et al*. Effects of newer-generation anti-diabetics on diabetic retinopathy: a critical review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024;262:717-752.
  14. MALYSZCZAK A, PRZEŹDZIECKA-DOLYK J, SZYDELKO-PAŚKO U *et al*. Novel antidiabetic drugs and the risk of diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med*, 2024;13:1797.
  15. NADELMANN JB, MILLER CG, MCGEEHAN B *et al*. SGLT2 inhibitors and diabetic retinopathy progression. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024;262:753-758.
  16. INZUCCHI SE, WANNER C, HEHNKE U *et al*. Retinopathy outcomes with empagliflozin versus placebo in the EMPAREG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*, 2019;42:e53-e55.
  17. BARKMEIER AJ, HERRIN J, SWARNA KS *et al*. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, and sulfonylureas for sight-threatening diabetic retinopathy. *Ophthalmol Retina*, 2024;S2468-6530(24)00229-X.
  18. HTOO PT, TESFAYE H, SCHNEEWEISS S *et al*. Effectiveness and safety of empagliflozin: final results from the EMPRISE study. *Diabetologia*, 2024;67:1328-1342.
  19. YEN FS, WEI JC, YU TS *et al*. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of retinopathy in patients with type 2 diabetes. *JAMA Netw Open*, 2023;6:e2348431.
  20. LIN DSH, LO HY, HUANG KC *et al*. Incidence and progression of diabetic retinopathy in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab*, 2024; 1-11.
  21. PHU A, BANGHART M, BAHRAINIAN M *et al*. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, and glucagon-like peptide 1 receptor agonists do not worsen diabetic macular edema. *J Diabetes Complications*, 2024;38:108808.
  22. ISHIBASHI R, INABA Y, KOSHIZAKA M *et al*. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy reduces the administration frequency of anti-vascular endothelial growth factor agents in patients with diabetic macular oedema with a history of anti-vascular endothelial growth factor agent use: A cohort study using the Japanese health insurance claims database. *Diabetes Obes Metab*, 2024;26:1510-1518.
  23. YAMATO M, KATO N, YAMADA KI *et al*. The Early Pathogenesis of Diabetic Retinopathy and Its Attenuation by Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors. *Diabetes*, 2024;73:1153-1166.
  24. SHAO SC, SU YC, LAI EC *et al*. Association between sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and incident glaucoma in patients with type 2 diabetes: A multi-institutional cohort study in Taiwan. *Diabetes Metab*, 2022;48:101318.
  25. ZHOU B, SHI Y, FU R *et al*. Relationship Between SGLT-2i and Ocular Diseases in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022;13:907340.
  26. HSU MY, LUO KS, CHOU CC *et al*. Association between sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors and macular degeneration in patients with diabetes: a nationwide population-based study in Taiwan. *Acta Diabetol*, 2024;61:1161-1168.
  27. CHUNG JF, YANG PJ, CHANG CK *et al*. The use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and the incidence of uveitis in type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Arch Med Sci*, 2024;20:402-409.
  28. YAO YP, YANG PJ, LEE CY *et al*. Utilization of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on dry eye disease severity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Med Sci*, 2023;20:1705-1710.
  29. SU YC, HUNG JH, CHANG KC *et al*. Comparison of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors vs glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dry eye disease in patients with type 2 diabetes in Taiwan. *JAMA Netw Open*, 2022;5:e2232584.
  30. PAN LY, KUO YK, CHEN TH *et al*. Dry eye disease in patients with type II diabetes mellitus: A retrospective, population-based cohort study in Taiwan. *Front Med (Lausanne)*, 2022;9:980714.
  31. TSAI TY, YANG PJ, CHAO SC *et al*. Association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with the incidence of corneal diseases in type 2 diabetes mellitus. *Int J Med Sci*, 2024;21:583-592.
  32. LIN TY, KANG EY, SHAO SC *et al*. Association of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk of retinal vascular occlusion: A real-world retrospective cohort study in Taiwan. *Diabetes Metab Res Rev*, 2024;40:e3773.
  33. TSAI HR, LIN YJ, YEH JI *et al*. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and the incidence of retinal vein occlusion in Taiwan. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024;65:19.
  34. LEE M-K, KIM B, HAN K *et al*. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of retinal vein occlusion among patients with type 2 diabetes: a propensity score-matched cohort study. *Diabetes Care*, 2021;44:2419-2426.



**S. FELDMAN-BILLARD**  
Hôpital national des Quinze-Vingts, PARIS.

L'auteure a déclaré avoir des activités de conseil et conférences sur invitation pour les laboratoires Abbvie, Lilly, Novartis, Roche et Sanofi.

# Que peut-on espérer des nouveaux traitements de la DMLA atrophique ?

**RÉSUMÉ :** La dégénérescence maculaire liée à l'âge de type atrophique (DMLA-A) n'a pas encore de traitement approuvé en Europe. L'inhibition de la cascade du complément C3-C5 est actuellement la voie la plus prometteuse pour ralentir la progression de l'atrophie rétinienne. En 2023, deux produits injectables par voie intravitréenne (Syfovre®, du laboratoire Apellis, et Izervay®, du laboratoire Atellas) ont été autorisés par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis. En attendant un traitement disponible en Europe, la prise en charge de la DMLA atrophique repose sur les associations de patients, les soins médicaux, l'aide optique, la rééducation orthoptique pour la basse vision et le soutien psychologique.

→ V. CAPUANO, A. SCHNEIDER,  
É. H. SOUIED

Service d'ophtalmologie de  
l'Hôpital intercommunal de CRÉTEIL.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge de type atrophique (DMLA-A) se caractérise par une atrophie partielle ou complète de l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR), des photorécepteurs, ainsi que de la rétine interne [1]. Contrairement à la DMLA exsudative, pour laquelle un traitement existe depuis plus de 15 ans, la DMLA-A n'a pas encore de traitement disponible en Europe. La difficulté à développer un traitement réside dans la nature de cette pathologie : une rétine fragilisée et endommagée par les drusen et pseudo-drusen réticulaires, qui évoluent naturellement vers l'atrophie, c'est-à-dire la dégradation du tissu rétinien.

À l'heure actuelle, il existe trois grandes approches thérapeutiques :  
– empêcher la conversion de la DMLA intermédiaire (ou maculopathie liée à l'âge, caractérisée par des drusen et

pseudodrusen) vers la DMLA avancée (dans sa forme atrophique);  
– ralentir la progression de l'atrophie une fois installée;  
– restaurer la fonction visuelle d'une rétine déjà atrophie.

**>>> Première approche.** La photobiomodulation a donné des résultats préliminaires positifs dans certaines formes précoces de la DMLA [2]. Ce traitement utilise une lumière proche de l'infrarouge de faible puissance. Chaque séance dure moins de 5 min et est non invasive.

**>>> Deuxième approche.** Malgré de nombreux échecs thérapeutiques (axés sur la neuroprotection, la régulation de l'apoptose, les molécules antioxydantes, le métabolisme des photorécepteurs et de la choroïde), l'inhibition de la cascade du complément C3-C5 représente aujourd'hui la meilleure option pour ralentir la progression de l'atrophie rétinienne.

Le 17 février 2023, la FDA a autorisé la commercialisation du pegcetacoplan, premier traitement pour la DMLA atrophique. Ce traitement intravitréen vise

à ralentir la progression des lésions, comme démontré dans les études OAKS et DERBY [3]. Le 20 septembre 2024, l'EMA (agence européenne du médicament) a donné son avis défavorable pour la commercialisation de ce médicament. Le 8 août 2023, la FDA a approuvé un second médicament, l'avacincaptad pegol, à la suite des résultats de l'étude GATHER2 [4].

L'inhibition de l'inflammation est également ciblée par une molécule administrée par voie orale, le danicopan (ALXN2040, anciennement ACH-0144471). Une étude de phase 2 en double insu est en cours de recrutement dans plusieurs centres en France.

**>>> Troisième approche.** Depuis quelques années, des prothèses rétinienne, dites "bioniques", imitent la fonction des photorécepteurs dégénérés. Ces prothèses utilisent un réseau de microphotodiodes ou une caméra externe reliée à un réseau d'électrodes pour capter et convertir la lumière en signal électrique, stimulant ainsi les zones non affectées de la rétine pour générer un signal visuel. À ce jour, nous

## POINTS FORTS

- À l'heure actuelle, il existe trois grandes approches thérapeutiques :
  - empêcher la conversion de la DMLA intermédiaire (ou maculopathie liée à l'âge, caractérisée par des drusen et pseudodrusen) vers la DMLA avancée (dans sa forme atrophique) ;
  - ralentir la progression de l'atrophie une fois installée ;
  - restaurer la fonction visuelle d'une rétine déjà atrophiée.

attendons les résultats des études de phase II-III.

### Autres cibles thérapeutiques en cours d'exploration

En consultant les protocoles de recherche clinique en cours de recrutement sur le site Clinicaltrials.gov (7 septembre 2024), on compte 26 études (autant qu'en 2022, et 22 en 2018) :

- certaines ciblent l'inhibition d'autres molécules de la cascade du complément ;
- une dizaine d'études en phase 1 testent la sécurité de certaines molécules de "thérapie génique" ;
- d'autres explorent l'utilisation de différents vecteurs (comme les adénovirus) pour l'administration des médicaments en sous-rétinien ou sous forme de dépôts.

### Piliers de la prise en charge de la DMLA atrophique

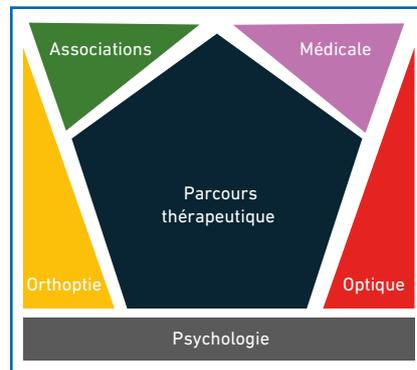
Dans l'attente d'un traitement efficace et disponible en Europe, les piliers (**fig. 1**) de la prise en charge de la DMLA atrophique en 2024 restent :

- >>> **L'association DMLA** (<https://association-dmla.org>), qui existe depuis 2003, s'adresse aux patients et à leur entourage. Son action repose sur quatre missions principales :
  - écoute, aide et soutien ;
  - information ;
  - intervention auprès des services publics ;

– aide à la recherche médicale et scientifique.

>>> **Le suivi médical.** Une surveillance semestrielle est indiquée, car environ 10 % des patients atteints de DMLA-A peuvent développer une exsudation lors du suivi, en particulier au bord temporal de l'atrophie [5]. Une néovascularisation péripapillaire est également possible. L'exsudation dans le cadre de l'atrophie présente des caractéristiques spécifiques : dans plus de 90 % des cas, on observe à l'OCT (*Optical Coherence Tomography*) un matériel hyperréfléctif ("gris"), avec ou sans logettes intrarétiniennes [5]. Un traitement par anti-VEGF est recommandé, de préférence selon un protocole Pro Re Nata (PRN).

La présence d'une exsudation, même minime, change le statut de la DMLA-A



**Fig. 1 :** Les piliers de la prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en 2024. Le parcours thérapeutique se compose de cinq piliers, associations de patients, prise en charge médicale, aide optique, rééducation basse orthoptique baisse vision et soutien psychologique.

en DMLA mixte. Il ne sera alors plus possible d'inclure ces patients dans les études de phase II ou III.

>>> **Les aides optiques.** Les aides visuelles, optiques et électroniques sont nombreuses et variées. On commence par des aides de vision de loin (systèmes télescopiques binoculaires ou monoculaires portables), des systèmes de loupes électroniques, des systèmes microscopiques pour la vision de près avec une addition allant jusqu'à 10 dioptries, des systèmes hyperoculaires pour un grossissement allant jusqu'à 12 fois, avec ou sans guide. Il existe également des loupes optiques ou électroniques portatives, des agrandisseurs de bureau pouvant grossir jusqu'à 60 fois, des machines à lire, et des aides visuelles pour l'utilisation d'un poste informatique. L'éclairage et les filtres optiques sont également utiles dans ces situations.

>>> **L'orthoptie.** La prise en charge orthoptique en basse vision est pertinente lorsque les patients rencontrent des difficultés dans les activités de la vie quotidienne (généralement en dessous de 4/10<sup>e</sup>). Le bilan initial permet de mettre en place une stratégie de rééducation. On observe également la posture du patient et les stratégies compensatoires qu'il met en place (mouvement de tête, mouvement du tronc, fermeture d'un œil, etc.).

Si l'atrophie est trop étendue, il sera nécessaire que le patient développe ses capacités sensorielles restantes (toucher, ouïe).

>>> **Le soutien psychologique.** La DMLA atrophique est une maladie incurable à ce jour. Elle affecte la vue, une part cruciale de la communication et des relations sociales, bouleversant ainsi le quotidien et entravant l'autonomie.

L'inquiétude face à l'évolution de la maladie, l'espoir et l'attente lors de la participation à des protocoles de recherche, le sentiment d'abandon ou

l'isolement sont des facteurs à prendre en compte et à traiter fréquemment.

Les patients peuvent être réticents et inquiets à l'idée de consulter un psychologue. La représentation des "psys" est encore parfois associée à la folie, et la honte de demander de l'aide peut freiner les patients dans l'expression de leurs besoins. C'est alors au médecin d'encourager ce type de prise en charge.

**BIBLIOGRAPHIE**

1. SADDA SR, GUYMER R, HOLZ FG *et al.* Consensus definition for atrophy associated with age-related macular

degeneration on OCT: Classification of atrophy report 3. *Ophthalmology*, 2018;125: 537-548.

2. BENLAHBIB M, COHEN SY, TORRELL N *et al.* photobiomodulation therapy for large soft drusen and drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: A single-center prospective pilot study. *Retina*, 2023; 43:1246-1254.

3. HEIER JS, LADE, HOLZ F *et al.* Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multi-centre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials. *Lancet*, 2023;402:1434-1448.

4. KHANANI AM, PATEL S, STAURENGHI G *et al.* Efficacy and safety of avacincaptad pegol in patients with geographic atro-

phy (GATHER2): 12-month results from a randomised, double-masked, phase 3 trial. *Lancet*, 2023;402:1449-1458.

5. SACCONI R, BRAMBATI M, MIERE A *et al.* Characterisation of macular neovascularisation in geographic atrophy. *Br J Ophthalmol*, 2021;106:1282-1287.



**V. CAPUANO,  
A. SCHNEIDER,  
É. H. SOUIED**

Service d'ophtalmologie de l'Hôpital intercommunal de CRÉTEIL.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

# réalités

OPHTALMOLOGIQUES

## Bulletin d'abonnement

**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  
65, rue d'Aguesseau – 92100 Boulogne-Billancourt  
Déductible des frais professionnels

**■ Règlement**

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

Par carte bancaire n°  (à l'exception d'American Express)

Date d'expiration:    Cryptogramme:

Signature :

# Les implants télescopiques dans la DMLA atrophique

**RÉSUMÉ :** Les télescopes implantables procurent un gain en acuité visuelle et un bénéfice en termes de qualité de vie chez les patients atteints de DMLA atrophique évoluée, comme l'attestent les résultats de plusieurs études internationales et notre étude française. La procédure chirurgicale reste délicate, mais l'implant de seconde génération semble mieux toléré que son prédécesseur sur le plan cornéen. La principale complication dans notre série est la perte partielle de visibilité du fond d'œil périphérique. Son utilisation en vision monoculaire nécessite un véritable apprentissage sur une période longue de plusieurs mois, qui doit être bien comprise et acceptée par le patient et qui rend obligatoire une sélection rigoureuse de celui-ci sur le plan anatomique, fonctionnel et psychologique. Il représente une proposition thérapeutique encore marginale pour une population de patients motivés et actifs, en bonne santé générale. Cette population est sans doute amenée à grandir dans les pays développés.

→ D. GAUCHER, N. PFISTER

Service d'Ophtalmologie,  
Hôpitaux universitaires de STRASBOURG.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est, à ce jour, la première cause de cécité légale chez les patients de plus de 55 ans dans les pays développés. Elle se caractérise par une atrophie progressive de la rétine maculaire liée à une dégénérescence des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire. Les dernières décennies ont vu le développement spectaculaire de traitements des complications exsudatives de cette maladie qui concernerait 20 % des patients atteints de DMLA. Alors que les études épidémiologiques anciennes rapportent jusqu'à 80 % de formes atrophiques de la DMLA, aucun traitement curatif de cette forme n'est encore disponible. Certains espoirs sont nés ces dernières années, puisqu'un

premier traitement pour ralentir la progression de cette forme de DMLA a été approuvé, en 2023, aux États-Unis : le pegcetacoplan. La molécule active est un inhibiteur du complément qui semblerait ralentir la progression de la cascade immunitaire entraînant la perte des photorécepteurs.

La prise en charge des formes évoluées de DMLA atrophique n'est donc, pour l'instant, que palliative et repose sur la rééducation orthoptique spécialisée, l'utilisation d'aides externes, les loupes, les agrandisseurs et les tablettes. Au cours des deux dernières décennies, des dispositifs implantables intraoculaires se sont développés, comme des outils de la réhabilitation visuelle basse vision avec divers dispositifs optiques visant à magnifier la vision de près (DUNBAR 2018). L'introduction récente de cet outil en France nous a permis de réaliser une étude des cas implantés. Que peut-on attendre des implants télescopiques dans la DMLA atrophique en 2024 ?

## ■ Historique

Le télescope miniature implantable de VisionCare (IMT) est approuvé depuis 2010 par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour une implantation monoculaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus, présentant une déficience visuelle stable, sévère à profonde (meilleure acuité visuelle corrigée de loin 20/160 à 20/800) associée à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) terminale. Cette décision fait suite aux résultats de l'étude prospective multicentrique IMT-002 sur deux ans, incluant 217 patients avec DMLA atrophique bilatérale au stade terminal (LANE 2004). L'étude a rapporté, chez 90 % des yeux implantés, un gain d'au moins dix lettres ETDRS par rapport à l'œil controlatéral, et une amélioration globale de la qualité de vie des patients. La principale complication était une perte en densité de cellules endothéliales (HUDSON 2008). Il est actuellement approuvé par les autorités canadiennes et européennes dans les mêmes condi-

tions. En 2020, un nouveau télescope miniature implantable de deuxième génération (SING IMT) a été développé et validé pour une utilisation au sein de l'Union européenne.

## ■ L'implant SING IMT

Le SING IMT (*fig. 1*) a des caractéristiques techniques et optiques similaires à son prédécesseur, avec un grossissement de 2,7 fois. Les haptiques rigides en polyméthacrylate de méthyle (PMMA) ont été remplacées par des haptiques en silicone flexible, ce qui permet de l'insérer à travers un injecteur préchargé. Et de réduire la taille de l'incision cornéenne de 12 mm à 8 mm. Il est commercialisé par la filiale européenne de la société Samsara Vision, nouveau nom de la société Vision Care, qui a aussi développé l'implant de première génération. Son coût en France est d'environ 30 000 euros.



**Fig. 1 :** Le SING IMT, commercialisé par Samsara Vision, possède désormais des haptiques en silicone flexible.

Deux études italiennes (SAVASTANO 2024 et TORO 2023) ont évalué à trois mois la sécurité du télescope implantable de deuxième génération, respectivement sur 11 et 24 patients.

### 1. Caractéristiques techniques de l'implant

L'implant est inséré dans le sac capsulaire. Il est composé de deux lentilles en PMMA, dont l'une avec filtre de lumière bleue, séparées par une interface d'air et reliées dans une capsule en silicium. Le diamètre de l'optique est de 3,6 mm. La longueur totale du dispositif à insérer dans le sac capsulaire est de 10,8 mm, une fois les haptiques dépliées. L'épaisseur de l'implant est de 4,4 mm. Il pèse 60 mg dans l'humeur aqueuse.

### 2. Rationnel de l'implant télescopique

Le principe est celui d'une lunette de Galilée : couplage d'une lentille

convergente qui rapproche le point objet et d'une lentille divergente qui agrandit l'image ainsi obtenue sans gagner en netteté. Les deux lentilles sont séparées par une interface d'air.

L'implant agrandit l'image d'un facteur 2,7. Il projette 20° du champ de vision sur environ 50° de la rétine. Ceci a pour effet une réduction apparente de la taille du scotome central et un recrutement de la rétine périphérique au bénéfice de la vision centrale (*fig. 2*). C'est au prix d'une perte définitive du champ de vision temporal sur l'œil opéré qui rend obligatoire une éducation thérapeutique spécialisée en milieu orthoptique. La distance focale optimale est de 3 m avec une profondeur de champ entre 1,5 et 10 m.

### 3. Procédure chirurgicale

L'intervention (*fig. 3*) se réalise sous anesthésie locale ou générale, au bloc opératoire, et commence par une phaco-



**Fig. 2 :** À gauche, image projetée avec un cristallin normal. À droite, même image projetée avec le SING IMT.



**Fig. 3 :** Les étapes importantes de la chirurgie. **A :** Incision sclérocornéenne avant chirurgie classique de la cataracte. **B :** Injection de l'implant SING IMT dans le sac capsulaire par une incision de 8 mm. **C :** Vérification que les trois haptiques sont bien dépliés dans le sac, sous le rhexis antérieur.

émulsification avec réalisation dans certains centres d'une préincision d'environ 8 mm cornée sclérale.

L'implant SING IMT est livré préchargé avec son injecteur : il s'injecte assez facilement dans le sac. L'incision est refermée par trois ou quatre points de suture sclérocornéens au nylon monofilament 10.0. La conjonctive préalablement réclinée est suturée au limbe. Malgré la simplicité de la description, la procédure reste délicate. La principale difficulté chirurgicale réside dans la taille de l'implant. Elle s'associe au risque de lésion irienne pouvant entraîner un hyphéma majeur (deux lavages de chambre antérieure chez 11 patients dans l'étude de SAVASTANO, 2024), ainsi qu'au risque de rupture capsulaire. Elle doit être réalisée par un praticien entraîné à la vitrectomie.

Le traitement postopératoire n'est pas standardisé, mais s'apparente à celui d'une phacoémulsification standard.

## ■ Étude française

Les centres connus en France pour pratiquer l'intervention sont au nombre de cinq : Centre d'ophtalmologie Paradis-Monticelli à Marseille, Hôpital Cochin à Paris, CHU de Nice, CHU de Strasbourg, CHU de Poitiers. Onze patients ont, à ce jour, à notre connaissance été opérés en France : trois à Strasbourg, trois à Marseille, deux à Nice, deux à Paris, un à Poitiers.

Tous les patients ont eu une évaluation préopératoire comprenant : un comptage cellulaire endothélial, l'acuité visuelle ETDRS de près et de loin, une topographie, plusieurs essais avec un télescope externe qui doivent aboutir à un gain minimal de cinq lettres ETDRS sur l'œil opéré, une évaluation des capacités motrices et de l'autonomie du patient.

Une éducation orthoptique a été réalisée pour chaque patient opéré en postopératoire à un rythme mensuel, dans

les différents centres ayant pratiqué la chirurgie. Les deux axes de la rééducation sont visuels et moteurs : apprivoiser la perte de l'équilibre binoculaire et du champ visuel, apprendre l'utilisation de la prothèse en situation de lecture et d'orientation dans l'espace.

La rééducation comprenait des exercices de reconnaissance de lettres isolées et de formes, des exercices de rapidité de lecture, deux exercices de repérage dans l'espace sur une feuille de papier (labyrinthe, recherche de lettres en périphérie).

La qualité de vie a été évaluée en postopératoire d'après le questionnaire standardisé en 25 questions du National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire VFQ-25.

Deux questions simples ont aussi été posées aux patients : "Avez-vous gagné en autonomie ?" "Si c'était à refaire, accepteriez-vous de vous faire opérer ?"

Nous disposons des données préopératoires et postopératoires pour les patients de Strasbourg, Marseille et Nice, soit huit patients. Cinq de ces patients avaient bénéficié d'une rééducation orthoptique.

### 1. Caractéristiques préopératoires

L'âge moyen des patients était de 80 ans et 7 mois au moment de la chirurgie. Tous souffraient d'une DMLA atrophique. Un seul patient avait un antécédent de DMLA exsudative requérant des injections intravitréennes.

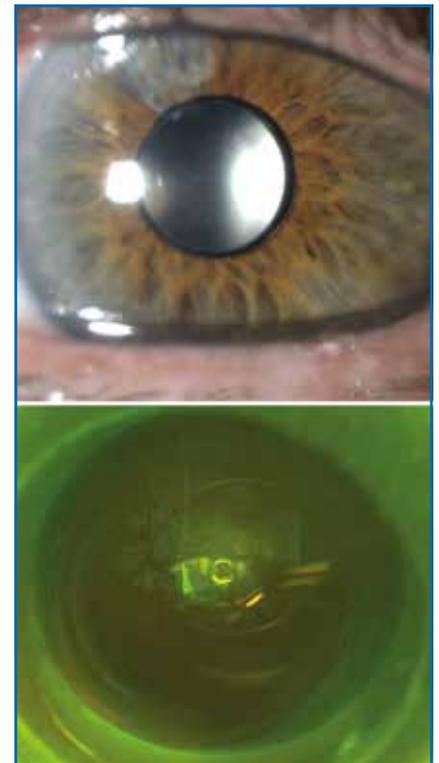
Quatre des patients ont été opérés de cataracte sur l'œil adelphe avant ou peu après la chirurgie d'implantation. Une patiente est en attente de cette chirurgie.

L'acuité visuelle ETDRS à 1 m était en préopératoire en moyenne de 18,4 lettres (ou SNELLEN 20/400 ou logMAR 1.3) sur l'œil opéré, avec des valeurs allant de 3 à 39 lettres. Elle était de 15,2 lettres sur l'œil adelphe.

### 2. Résultats fonctionnels

Nous disposons des résultats postopératoires 30 jours après implantation. L'acuité visuelle était en moyenne de 38 lettres, allant de 25 à 49 lettres, avec un gain moyen de 17 lettres (six yeux opérés). Tous les yeux ont gagné en acuité visuelle (**fig. 4**).

Cinq de ces six yeux ont bénéficié d'une rééducation orthoptique avec un recul de quatre à six mois, pour ces yeux, l'acuité ETDRS à 1 m était en moyenne de 34 lettres après rééducation orthoptique, avec un gain moyen de 14 lettres, ce qui correspond à un gain de 3,5 lignes ETDRS. Nous n'avons pas à déplorer de perte d'acuité visuelle chez aucun de ces patients, ils ont tous gagné en acuité.



**Fig. 4 :** Photo en lampe à fente (**haut**) et en cliché couleur grand champ Optos (**bas**) d'un patient de 74 ans, opéré en janvier 2023 (suivi 14 mois), avec un gain d'acuité visuelle ETDRS de 22 lettres et un gain subjectif en qualité de vie. Il a repris deux de ses loisirs : la géologie et la pratique du vélo. Il revoit son image dans la glace qu'il n'avait pas vue depuis 10 ans. Le fond d'œil reste accessible jusqu'en moyenne périphérie.

## POINTS FORTS

- Les télescopes implantables et la rééducation orthoptique spécialisée en basse vision sont à ce jour les seules thérapeutiques de la DMLA.
- Ils permettent un gain en autonomie et en qualité de vie.
- La procédure chirurgicale reste délicate, mais l'implant semble bien toléré à moyen terme.
- Utilisation en vision monoculaire nécessite un véritable apprentissage sur une période longue de plusieurs mois qui doit être bien comprise et acceptée par le patient.
- La sélection rigoureuse anatomique et psychologique du patient est primordiale.

Trois des cinq patients avec un recul suffisant ont gagné en qualité de vie, un ne note pas de changement, et une patiente considère avoir perdu en autonomie. Il s'agit d'une patiente qui a dégradé sa vision de loin sur l'œil adelphe et qui est en attente de chirurgie de cataracte sur cet œil (*fig. 5*).

### 3. Complications

Deux patients sur 11 ont perdu en vision puisqu'un des yeux a dû être explanté en raison d'une hémorragie intravitréenne et rétinienne, et l'autre patient a présenté un décentrement de l'implant suite à un traumatisme oculaire après la chirurgie.

Pour les autres patients implantés, il n'y avait pas de complication précoce à type d'hypertonie, ou d'œdème cornéen. Le traitement postopératoire était celui d'une phacoémulsification standard, avec ajout pour une courte durée d'un hypotonisant chez deux patients. Aucun patient n'a nécessité de traitement anti-inflammatoire ou hypotonisant après un mois de suivi. Aucun patient n'a noté de douleur en postopératoire.

Le comptage des cellules cornéennes endothéliales restait stable chez tous les patients.

La topographie postopératoire, quand elle a été réalisée, ne notait pas d'astigmatisme résiduel supérieur à une dioptrie.

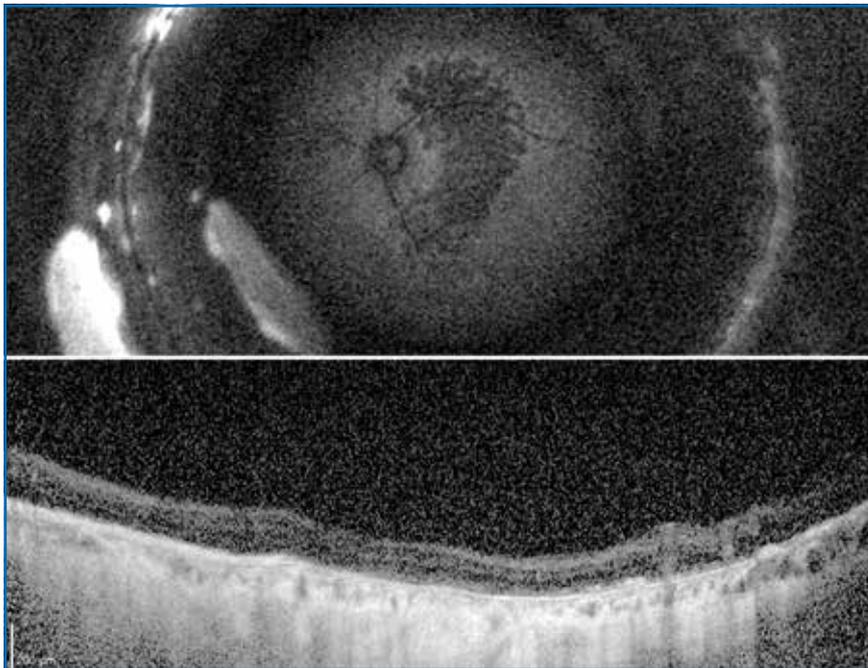
Le pôle postérieur reste visible, mais difficilement chez tous les patients, et il est possible de réaliser au moins une coupe d'OCT maculaire et des images dégradées en Optos. La rétine périphérique ainsi que le RNFL ne sont cependant pas accessibles à l'examen.

### Conclusion

Les résultats des premiers patients français implantés avec l'implant télescopique IMT-SING. La moitié d'entre eux ont pu bénéficier d'une rééducation orthoptique et d'un suivi de plus de deux mois.

Nos résultats sont concordants avec ceux décrits dans la série de 217 patients qui a permis d'obtenir l'approbation FDA (Hudson 2006), en effet, à un an le gain était de 3,2 lignes en moyenne, chez nos patients, le gain moyen était de 3,5 lignes. Ce gain s'est maintenu à deux ans (Hudson 2008).

Le suivi de nos patients est pour l'instant trop court et il faudra un suivi pour permettre de corroborer ces résultats sur notre cohorte.



**Fig.5:** Autofluorescence grand champ Optos (**haut**) et OCT maculaire (**bas**) chez une patiente de 75 ans avec un recul de 7 mois. Malgré de bons résultats objectifs (gain +6 lettres, progrès en vitesse de lecture), elle ne se sert au quotidien que de l'œil non opéré. L'autofluorescence permet d'obtenir des images de bonne qualité. Le signal de la coupe OCT est altéré, mais permet de surveiller la survenue d'une éventuelle exsudation.

Concernant spécifiquement l'implant de seconde génération, il existe à ce jour deux petites séries italiennes. La première (TORO 2023) dispose d'un recul de trois mois pour 24 patients et enregistre un gain de 10 lettres ou plus d'acuité visuelle pour 70 % des patients. Dans la deuxième étude (SAVASTANO 2024), une série de 11 patients étaient revus après six séances de rééducation orthoptique, avec un gain de 15 lettres ou plus pour 6 patients sur 11. La vitesse de lecture gagnait 15 secondes chez tous les patients.

Concernant la qualité de vie, le VFQ-25 score augmentait de 6 points après un an de suivi pour l'IMT (HUDSON 2006). Nos premiers résultats notent un gain subjectif en qualité de vie chez trois patients sur cinq, on déplore une sensation de perte d'autonomie chez un patient.

La principale préoccupation concernant l'IMT de première génération était une perte en cellules endothéliales cornéennes. Cette perte s'est soldé par un œdème cornéen chez 9 % des patients, une baisse de vision significative chez 7 % et a requis une greffe cornéenne chez 4 % d'entre eux (Hudson 2010). Nous notons pour l'instant une bonne tolérance cornéenne pour l'IMT SING, avec un comptage stable à la fin du suivi de nos patients. Nos résultats sont concordants avec l'étude italienne de SAVASTANO (2024) sur 11 patients implantés, où le comptage endothélial restait stable à trois mois.

La procédure reste néanmoins délicate, avec deux mauvais résultats opératoires dans notre série. Les deux séries italiennes récentes sur l'IMT SING de deuxième génération ne notaient pas d'explantation. La chirurgie était cependant marquée par la survenue de deux hyphéma massifs ayant requis un lavage de chambre antérieure et trois cas d'incarcération irienne nécessitant une reprise chirurgicale par repositionnement de l'implant (TORO 2023).

À long terme, la difficulté de surveiller le fond d'œil peut poser un problème de dépistage des maladies réiniennes et du nerf optique. Les modalités du dépistage et du traitement des lésions périphériques sont pour l'instant inconnues.

L'implant est, à ce jour, la seule thérapeutique permettant un gain d'acuité visuelle permanent chez les patients atteints de DMLA atrophique.

**Remerciements pour la participation à l'étude multicentrique:** J. Conrath MD PhD FEBO, S. Baillif MD PhD, G. la Mantia, N. Leveziel MD PhD.

#### POUR EN SAVOIR PLUS

- DUNBAR HMP, DHAWAHIR-SCALA FE. A discussion of commercially available intra-ocular telescopic implants for patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther*, 2018;7:33-48.
- HUDSON HL, LANE SS, HEIER JS *et al.* IMT-002 Study Group. Implantable miniature telescope for the treatment of

visual acuity loss resulting from end-stage age-related macular degeneration: 1-year results. *Ophthalmology*, 2006;113:1987-2001.

- HUDSON HL, STULTING RD, HEIER JS *et al.* IMT-002 Study Group. Implantable telescope for end-stage age-related macular degeneration: Long-term visual acuity and safety outcomes. *Am J Ophthalmol*, 2008;146:664-673.
- LANE SS, KUPPERMANN BD, FINE IH *et al.* A prospective multicenter clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of the implantable miniature telescope. *Am J Ophthalmol*, 2004;137:993-1001.
- SAVASTANO A, FERRARA S, SASSO P *et al.* Smaller-Incision new-generation implantable miniature telescope: Three-months follow-up study. *Eur J Ophthalmol*, 2024; 34:1111-1118.
- TORO MD, VIDAL-AROCA F, MONTEMAGNI M *et al.* Three-Month safety and efficacy outcomes for the smaller-incision new-generation implantable miniature telescope (SING IMT™). *J Clin Med*, 2023;12:518.



**D. GAUCHER, N. PFISTER**  
Service d'Ophtalmologie,  
Hôpitaux universitaires de  
STRASBOURG.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

# Une image/un diagnostic

→ **S. MREJEN, A. BAILLY**  
Service du Professeur Paques,  
CHNO des 15-20, PARIS  
Centre d'imagerie et de laser CIL, PARIS.

Une patiente de 25 ans nous est adressée pour baisse d'acuité visuelle brutale lors d'un accouchement déclenché par voie basse pour prééclampsie, survenue il y a deux jours, à 41 semaines d'aménorrhée. Elle ne présente pas d'antécédents médicaux ou chirurgicaux, est primipare et primigeste. La grossesse a été compliquée d'une hypertension artérielle gravidique traitée et équilibrée.

Aux urgences l'acuité visuelle est à "voit bouger la main" de l'œil droit et de l'œil gauche. La tension intraoculaire et l'examen à la lampe à fente sont normaux de manière bilatérale. La tension artérielle est mesurée à 150/90 mmHg.

L'examen du fond d'œil révèle une papille saine, des bulles de décollement séreux rétinien (DSR) aux pôles postérieurs, associés à des dépôts blanchâtres sous-rétiens lobulaires péripapillaires, maculaires et de la moyenne périphérie, qui apparaissent hyperautofluorescents, et de multiples plis rétiens maculaires. En périphérie, on objective des décollements de rétine exsudatifs inférieurs bilatéraux (*fig. 1*).

À l'injection de fluorescéine, on objective un remplissage retardé, puis inhomogène de la choriocapillaire, de manière lobulaire.

Aux temps intermédiaires puis tardifs, on note une fuite de colorant, puis un remplissage des espaces sous-rétiens et intrarétiens (*fig. 2*).

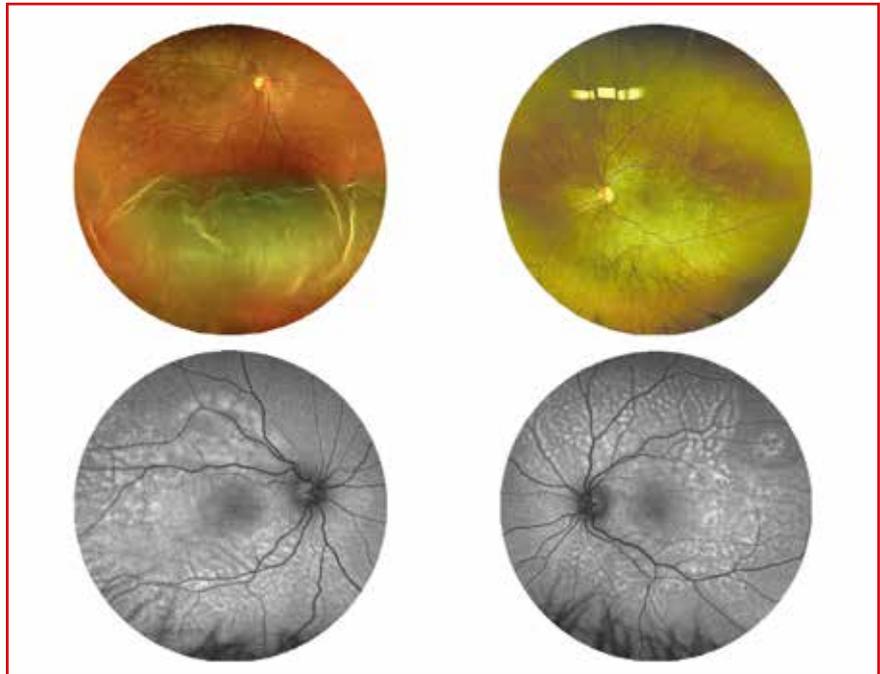


Fig. 1 : Clichés Optos couleurs et en autofluorescence des deux yeux à la phase initiale.

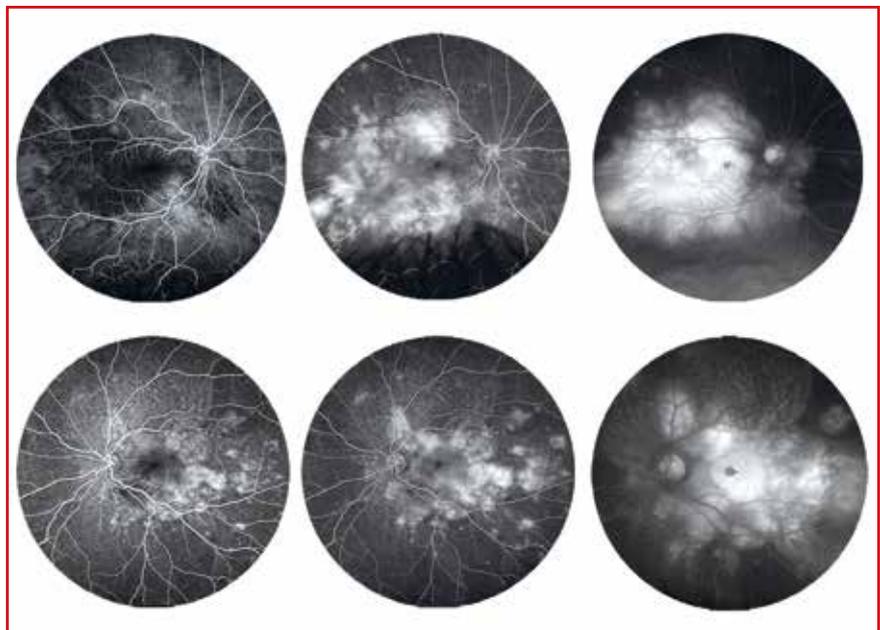


Fig. 2 : Clichés Optos angiographiques après injection de fluorescéine des deux yeux à la phase initiale.

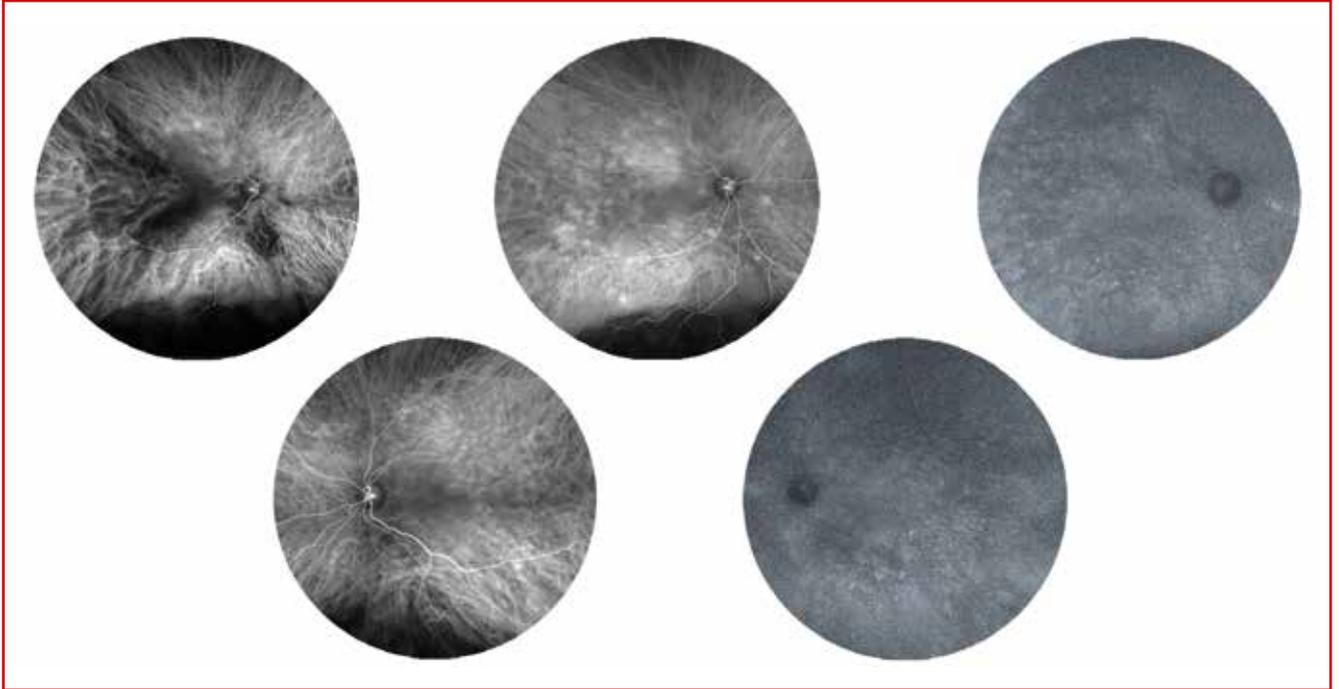


Fig. 3 : Clichés Optos angiographiques après injection d'indocyanine des deux yeux à la phase initiale.

Le remplissage choroïdien après injection d'indocyanine est également retardé et inhomogène, toujours de manière lobulaire. Le temps d'inversion rétinienne révèle une imprégnation inhomogène de l'épithélium pigmentaire (fig. 3).

Sur les clichés OCT, les couches externes de la rétine sont désorganisées avec des kystes de la couche nucléaire externe, des décollements bacillaires et la présence de fluide et de fibrine sous-rétiens. Les articles externes des photorécepteurs, ainsi que l'épithélium pigmentaire sont épaissis et irréguliers. La choroïde est également épaissie (fig. 4).

En parallèle d'une surveillance de la tension artérielle, l'évolution ophtalmologique a été spontanément favorable, tant sur le plan fonctionnel qu'anatomique, avec une récupération à 10/10<sup>e</sup> deux mois plus tard, associé à des petits granules sous rétiens jaunâtres, hyper-réfléctifs à l'infrarouge qui apparaissent hyperautofluorescents et correspondent

à des épaississements de l'épithélium pigmentaire à l'OCT. L'épaisseur choroïdienne est diminuée et normale et

il existe des irrégularités de la rétine externe et de l'épithélium pigmentaire (fig. 5).

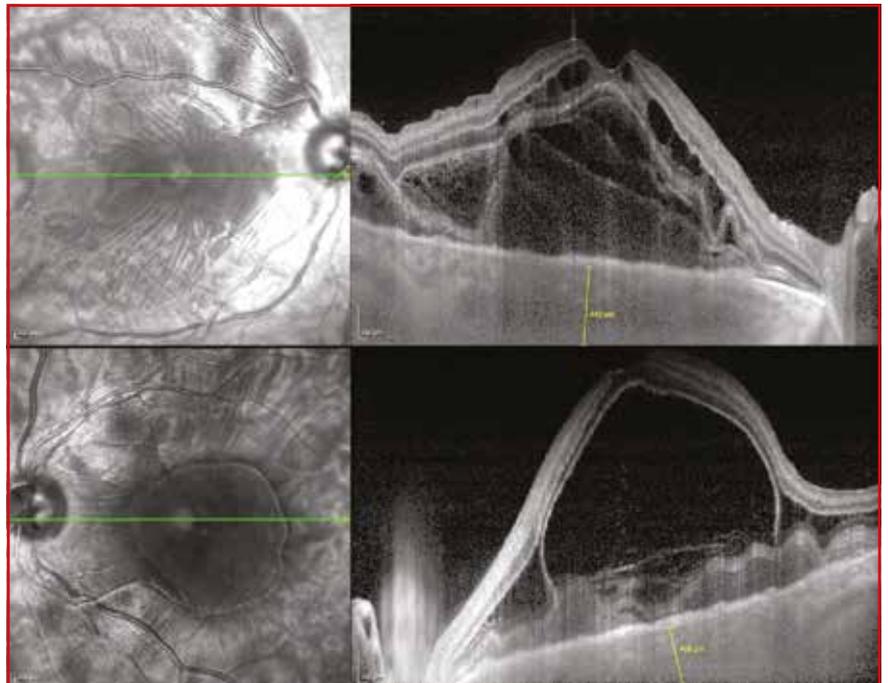
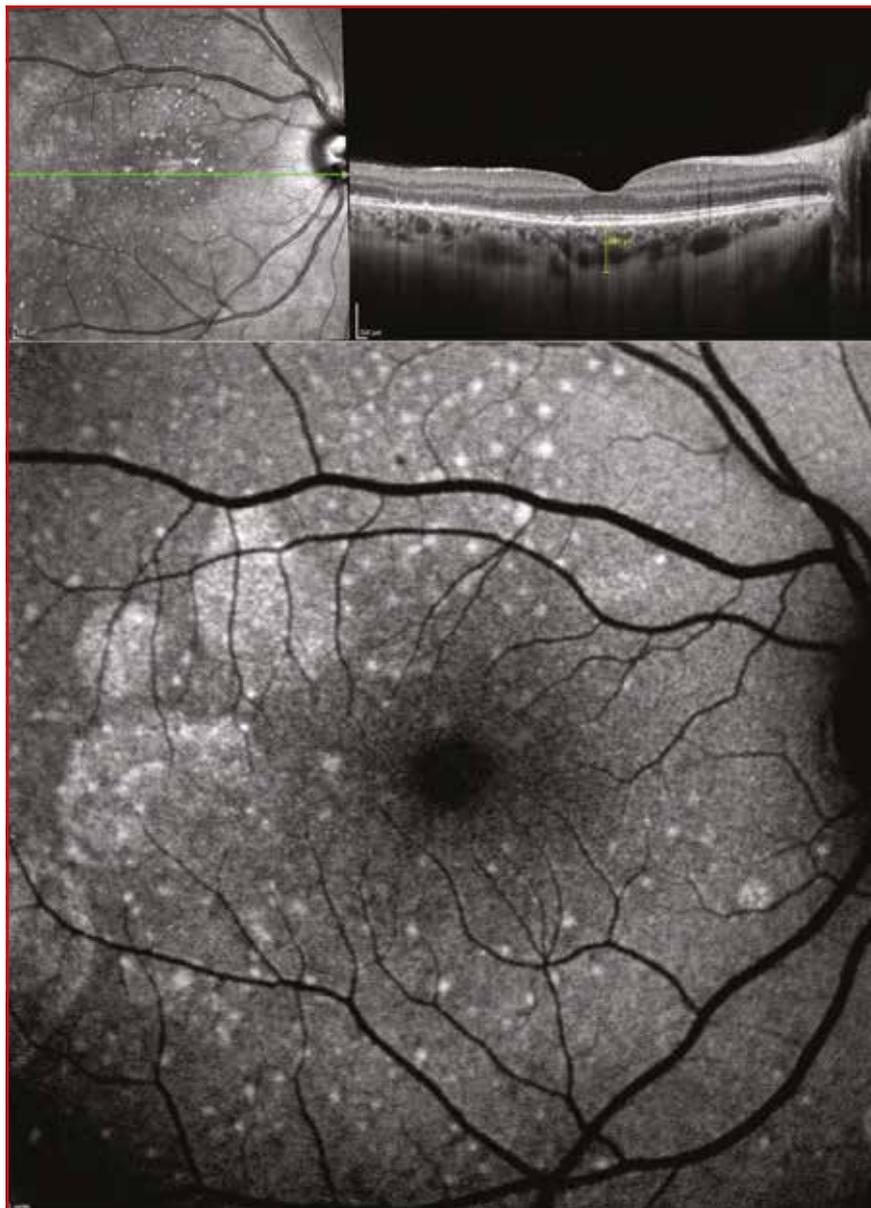


Fig. 4 : Clichés infrarouges et OCT-EDI des deux yeux à la phase initiale.



**Fig. 5 :** Clichés infrarouge OCT-EDI et par autofluorescence de l'œil droit, à deux mois de la présentation initiale.

Ce cas illustre une ischémie choroïdienne aiguë survenant dans un contexte de prééclampsie, cette dernière prédomine sur la choriocapillaire, comme en attestent les retards de perfusion. En résulte une souffrance des tissus choroïdiens et rétiens, illustrée par l'épaississement de la choroïde, les importantes fuites des colorants à travers les tissus choroïdiens et rétiens, le remplissage inhomogène de l'épithélium pigmentaire et la désorganisation globale des couches rétiniennes. Les dépôts sous-rétiniens correspondent à des taches d'Elshnig, témoins d'une occlusion aiguë de la choriocapillaire.



**S. MREJEN, A. BAILLY**

Service du  
Professeur Paques,  
CHNO des 15-20, PARIS  
Centre d'imagerie et de laser  
CIL, PARIS.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

# Regards croisés rétine – glaucome

## Réunion du Club francophone des spécialistes de la rétine

**RÉSUMÉ :** Il existe une forte comorbidité entre pathologies rétiniennes et glaucomes (ou hypertonies oculaires). On distingue en premier lieu les hypertonies iatrogènes liées à l'utilisation de corticostéroïdes (topiques ou en injection intraoculaire), l'injection intraoculaire de gaz ou de produits pharmacologiques (anti-VEGF, silicone). Ces élévations pressionnelles doivent être prises en charge d'autant plus précocement qu'il existe une atteinte structurelle préalable du nerf optique. La trabéculoplastie sélective au laser est aujourd'hui une alternative thérapeutique de choix pour le traitement des hypertonies modérées, notamment celles cortico-induites. Les éclipses visuelles rencontrées au décours d'injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF ne présentent pas de risque particulier en l'absence d'une atteinte glaucomateuse associée. Le cas échéant, l'instillation de collyres hypotonisants deux heures avant l'IVT est recommandée.

La coexistence d'une pathologie rétinienne et d'une atteinte glaucomateuse doit inciter à davantage de prudence, notamment en cas de chirurgie avec pelage de membrane épirétinienne ou de la limitante interne, ces gestes pouvant aggraver significativement l'atteinte campimétrique du patient en postopératoire.

→ É. PHILIPPAKIS<sup>1</sup>, B. WOLFF<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hôpital Lariboisière, Institut français de la myopie, Centre ophtalmologique de l'Odéon, PARIS.

<sup>2</sup> Centre ophtalmologique Maison Rouge, STRASBOURG.

Sur l'idée originale du bureau du CFSR, une table ronde consacrée aux échanges entre spécialistes de la rétine et du glaucome a été organisée, autour de questions relatives à notre pratique quotidienne. Les Prs Florent Aptel (Perpignan) et Antoine Labbé (Paris) et le Dr Muriel Poli (Lyon) ont ainsi répondu aux questions des Drs Élise Philippakis et Benjamin Wolff. Les préoccupations des rétiniologues ont principalement

concerné les élévations tensionnelles périopératoires ou autour des injections intravitréennes, ainsi que quelques mises à jour sur les moyens thérapeutiques à disposition pour le traitement de l'hypertonie oculaire et du glaucome.

### ■ Hypertonie oculaire

Il est avant tout rappelé que l'analyse de la pression intraoculaire (PIO) mesurée à l'air se doit d'être systématiquement confrontée au résultat de la pachymétrie et confirmée par une mesure de la PIO au tonomètre à aplation. D'autre part, dans un contexte d'élévation pressionnelle au décours d'une intervention vitréorétinienne ou d'une injection intravitréenne, l'attitude thérapeutique dépendra toujours de la présence ou non

d'une neuropathie optique glaucomateuse sous-jacente.

Dans un contexte aigu, il est généralement admis qu'une valeur de PIO > 28 mmHg expose à un risque d'occlusion capillaire rétinienne. En deçà de ce chiffre, le patient non glaucomateux ne nécessite pas de traitement systématique. Chez le patient glaucomateux, la cible pressionnelle sera nécessairement abaissée, et un traitement de l'hypertonie postopératoire devient nécessaire. Par conséquent, une hypertonie postopératoire transitoire, dans un contexte de tamponnement intraoculaire ou non, peut être tolérée chez un patient non glaucomateux.

Concernant l'hypertonie cortico-induite par l'instillation de corticoïdes topiques, celle-ci s'installe un à deux mois après la

prise de corticoïdes chez le non glaucomeux, mais en huit jours chez le patient glaucomeux. Elle est sans conséquence si le NO était préalablement normal. Si le NO est anormal, il est généralement recommandé de traiter au-delà du sevrage des corticoïdes, soit deux à trois semaines après l'arrêt des traitements.

Dans le cas des **injections de corticoïdes intraoculaires** (implant de dexaméthasone ou implant d'acétonide de fluocinolone), la trabeculoplastie sélective au laser (SLT) est la thérapeutique de choix, puisque l'hypertonie cortico-induite fait suite à un œdème des mailles trabéculaire. Certains recommandent même de réaliser un SLT avant la deuxième injection de dexaméthasone [1]. Avec l'implant de dexaméthasone, l'hypertonie est généralement transitoire (trois mois), sauf dans 5 % des cas où elle persiste après sevrage des corticoïdes. Dans les implants d'acétate de fluocinolone, la délivrance des corticoïdes dure trois ans et en cas d'hypertonie oculaire insuffisamment contrôlée par le SLT, la chirurgie filtrante, ou les alternatives telles que le Preserflo<sup>®</sup>, peuvent être nécessaires.

Les recommandations de la Société française du glaucome et de la Société française d'ophtalmologie de bonnes pratiques autour des injections de corticoïdes ont été récemment publiées [2], et résument l'attitude thérapeutique.

### Nouvelles techniques et indications

La **trabeculoplastie sélective au laser** (SLT) est une méthode thérapeutique qui peut être utilisée en première, deuxième ou troisième ligne thérapeutique dans les glaucomes à angle ouvert. Le traitement sera pratiqué sur 360° en deux séances. Son efficacité est mesurée un mois après la procédure. Le SLT pratique en première intention et peut être renouvelé au cours de la prise en charge, comme rapporté dans les études LIGHT et des essais randomisés [3, 4].

Le **iStent<sup>®</sup>** est une procédure qui est systématiquement associée à une chirurgie de la cataracte. Ce système de drainage permet la baisse de la pression intraoculaire par le maintien d'une voie de sortie permanente à travers le maillage trabéculaire, la dilatation significative du canal de Schlemm et le recrutement de nouveaux canaux collecteurs. La procédure promet une baisse d'un à trois points de PIO et peut permettre la réduction des traitements locaux chez des patients intolérants [5]. Elle ne doit pas être proposée à titre systématique devant une hypertonie oculaire sans suspicion de neuropathie optique glaucomeuse et n'aura pas sa place dans un glaucome non contrôlé. Le candidat idéal est le patient phaqué, avec un glaucome débutant à modéré, bien contrôlé.

Les **Xen<sup>®</sup>** et **Preserflo<sup>®</sup>** trouvent leur indication en alternative à la chirurgie filtrante. La procédure chirurgicale est plus simple et rapide, mais l'efficacité sur la baisse pressionnelle moindre qu'après la trabéculotomie.

### Hypertonie et injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF

L'inquiétude du spécialiste de la rétine concerne les "éclipses" oculaires survenant après les IVT, notamment avec la perspective de molécules à plus gros volume d'injection. En effet, ces éclipses

sont la conséquence de phénomènes vasculaires rétinien et du nerf optique sous l'effet de l'hypertonie oculaire aiguë. L'influence délétère des éclipses sur le nerf optique n'a pas été confirmée dans la littérature à ce jour. Ces élévations tensionnelles peuvent être cliniquement significatives dans 2 à 5 % des cas [6, 7] et sont plus courantes lorsque le nombre d'injections augmente et qu'il existe un glaucome sous-jacent (risque multiplié par trois).

Par ailleurs, les hypertonies retardées sont retrouvées dans 3 à 12 % des cas et ont, comme facteur de risque, l'âge élevé, le nombre cumulatif d'injections et les intervalles courts. Dans ce contexte, il conviendra autant que possible de réaliser un bilan du nerf optique préthérapeutique, et de surveiller la PIO au cours du suivi, afin de dépister les élévations tensionnelles retardées.

Après une IVT d'anti-VEGF, la PIO s'élève à 45 mmHg pendant 2 h. Cette hausse pressionnelle n'est pas considérée comme à risque de dégrader un NO sain, mais est plus dangereuse pour le patient glaucomeux. Par conséquent, le **traitement prophylactique** ne concernera que les patients glaucomeux. Il consiste à administrer 1 goutte d'apraclonidine 1 % ou l'association timolol-dorzolamide, 2 h avant l'IVT. L'effet de l'apraclonidine permet d'abaisser la PIO de 30 %, comme indiqué dans les recommandations de la SFG-SFO [8] et résumées dans la **figure 1**.

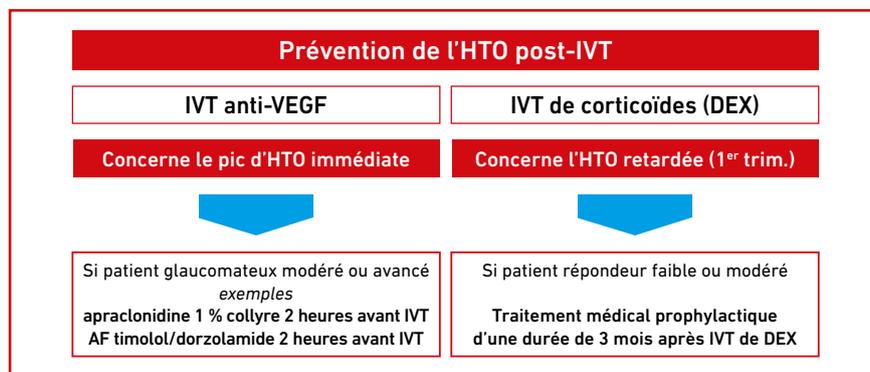


Fig. 1: Recommandations SFG-SFO sur le traitement prophylactique des hypertonie oculaire associées aux injections intravitréennes.

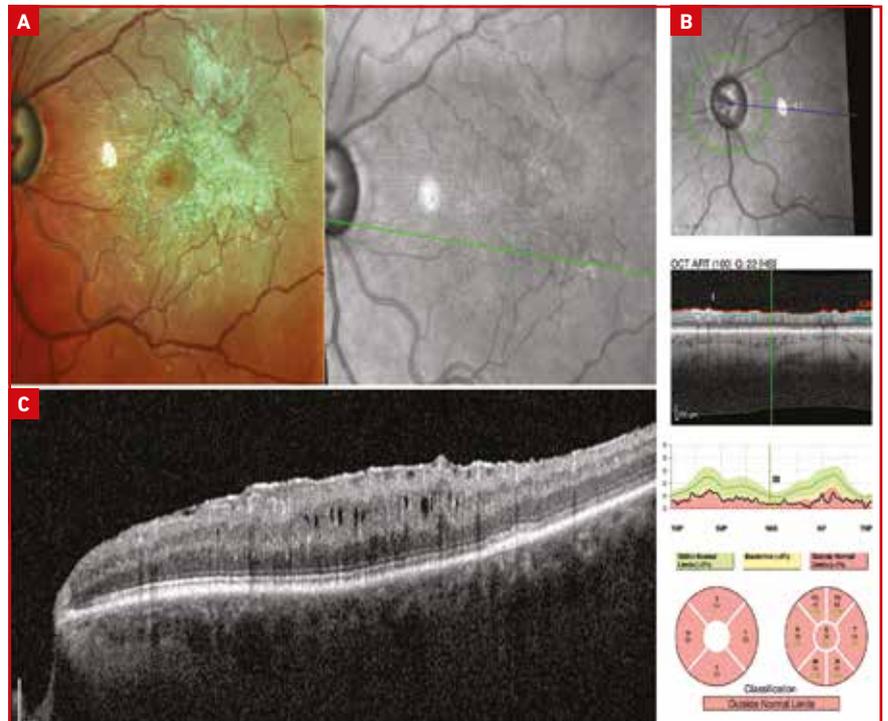
**Situations pratiques particulières du rétinologue**

**>>> Glaucome et membrane épirétinienne.** En présence d'une neuropathie optique glaucomateuse évoluée, surtout s'il existe une atteinte des 10° centraux, le pelage de la membrane épirétinienne et de la membrane limitante interne altère les fibres nerveuses rétiniennes inter-maculo-papillaires et les cellules ganglionnaires. Dans ces cas, il faudra, dans un premier, temps veiller à bien distinguer des logettes intrarétiniennes associées à la membrane épirétinienne des micrologettes liées à une dégénérescence microkystique observée dans les neuropathies évoluées (fig. 2). Par ailleurs, la symptomatologie visuelle ne permet pas toujours de distinguer le rôle de la membrane épirétinienne de celui du glaucome. L'indication opératoire doit donc être posée avec extrême prudence, après réalisation d'un champ visuel central (10°). S'il existe des anomalies du champ visuel dans plus de deux quadrants du champ visuel central, la préservation de la membrane limitante interne est préférable.

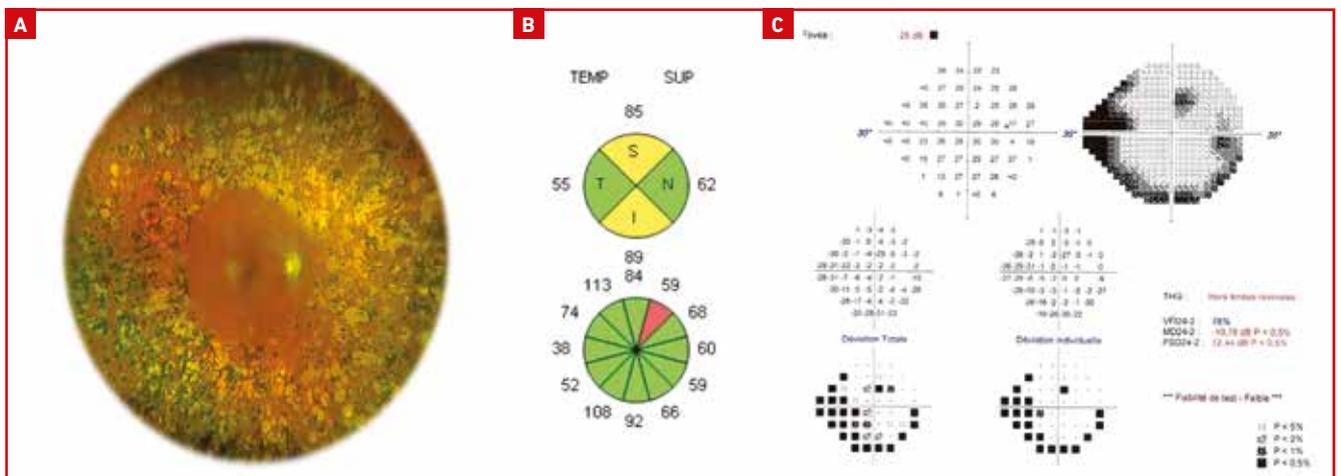
**>>> Analyse du champ visuel en cas de photocoagulation panrétinienne.** En cas de rétinopathie diabétique proliférante,

la photocoagulation panrétinienne induit des altérations du champ visuel périphérique faussant l'interprétation du champ visuel (fig. 3). Les spécialistes du glaucome suggèrent le retour à l'analyse longitudinale attentive de

l'excavation papillaire, ainsi que du champ visuel, dont l'examen initial sera celui réalisé après la photocoagulation rétinienne complète. Le champ visuel central sera, dans ce cas particulier, un examen de choix.



**Fig. 2:** Membrane épirétinienne (A) associée à une neuropathie glaucomateuse sévère. L'examen en OCT péri-papillaire (B) objective un amincissement avancé des RNFL. On notera, sur l'OCT maculaire (C), la présence de kystes localisés dans la couche nucléaire interne en lien avec l'atrophie optique.



**Fig. 3:** Rétinopathie diabétique proliférante traitée par photocoagulation pan rétinienne (A). Le nerf optique ne semble pas excavé. L'analyse de l'OCT papillaire retrouve un amincissement supérieur et inférieur des fibres nerveuses rétiniennes, mais modéré (B). Le champ visuel, de fiabilité modérée retrouve un rétrécissement global du champ visuel avec un aspect de ressaut nasal (C). Dans un contexte d'hypertonie oculaire, le suivi longitudinal de l'OCT papillaire et du champ visuel permettant d'évaluer la progression éventuelle d'une neuropathie optique glaucomateuse.

## POINTS FORTS

- Une hypertonie intraoculaire rencontrée au décours d'une chirurgie vitrée rétinienne devra être prise en charge rapidement chez un patient glaucomateux.
- Le SLT est une alternative thérapeutique de choix en cas d'hypertonie cortico-induite.
- Un traitement hypotonisant pourra être proposé 2 h avant une IVT chez les patients présentant une neuropathie optique glaucomateuse.
- Chez un patient présentant un glaucome avancé, une chirurgie avec pelage de membrane épirétinienne ou de la membrane limitante interne devra être considérée avec prudence afin d'éviter toute aggravation de son champ visuel.
- Dans un contexte de glaucome néovasculaire, l'examen de l'angle iridocornéen (à la recherche de synéchies angulaires) est essentiel pour évaluer l'indication d'une chirurgie filtrante.

**>>> Émulsion d'huile de silicone et hypertonie.** La persistance d'huile de silicone dans l'angle iridocornéen peut entraîner une hypertonie au long cours. Cette émulsion limite la réalisation et l'efficacité du SLT ainsi que les succès d'une trabéculéctomie. L'attitude consiste d'abord à réduire au maximum la quantité de silicone émulsionnée par la réalisation de lavages du segment antérieur et si possible par l'utilisation de solvant amphiphile (F4H5®). Un Preserflo pourrait être préférentiellement utilisé en raison de son interface plus avancée dans la chambre antérieure.

**>>> Hypertonie majeure.** La crainte du rétinologue est la question des délais d'adressage d'une hypertonie majeure > 35 mmHg non contrôlée par les traitements topiques. Les spécialistes du glaucome ont distingué deux situations. L'élévation majeure, brutale et non contrôlée est mal supportée par le nerf optique, surtout chez le patient glaucomateux. Elle relève donc de l'urgence. L'élévation progressivement croissante et insuffisamment contrôlée par les

traitements locaux peut être adressée avec un délai de quelques semaines. L'adjonction d'acétazolamide et la réalisation d'un SLT permettent de gagner un peu de temps, même si les effets du SLT ne sont observables qu'à un mois après la procédure.

**>>> Glaucome néovasculaire.** La prise en charge du glaucome néovasculaire relève principalement du spécialiste de la rétine, afin de réaliser la photocoagulation panrétinienne et les IVT d'anti-VEGF. La gestion de la PIO va se faire par l'administration d'une bithérapie d'emblée et la prise en charge ultérieure dépendra des résultats de l'examen gonioscopique. Si la rubéose est débutante, sans synéchies de l'angle, alors l'hypertonie oculaire peut être réversible. En revanche, en présence de synéchies, le recours à la chirurgie est nécessaire, car il est peu probable que l'hypertonie se résolve à la disparition de la rubéose. Si la fonction visuelle est préservée, la trabéculéctomie, les tubes ou les valves sont les traitements de choix. En revanche, en cas de baisse visuelle

sévère, le cycloaffaiblissement au laser diode trouve sa place, avec des résultats meilleurs que l'endocyclocoagulation des corps ciliaires. Enfin, en l'absence de vision et de douleurs, l'abstention thérapeutique est préférable.

## Conclusion

Le partage de connaissance et de situations pratiques entre spécialistes de la rétine et du glaucome est essentiel à la bonne prise en charge de nos patients. L'attitude thérapeutique ne doit pas se limiter à la seule mesure de la PIO à l'air. La pachymétrie, l'analyse du nerf optique et la recherche d'un glaucome sous-jacent sont les premières étapes de la prise en charge. La surveillance des chiffres de PIO et du nerf optique de nos patients suivis pour des pathologies rétinienne chroniques est tout autant nécessaire que l'analyse de l'OCT maculaire. Les outils thérapeutiques sont nombreux, donnant à la trabéculoplastie sélective au laser une place importante dans la gestion de l'hypertonie oculaire associée aux IVT, notamment celle de corticoïdes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BILLANT J, AGARD E, DOUMA I *et al.* Use of selective laser trabeculoplasty as an alternative in patients who developed ocular hypertension after intravitreal dexamethasone implants: a series of 35 eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022;260:3665-3673.
2. DOT C, POLI M, APTEL F *et al.* Ocular hypertension and intravitreal steroids injections, update in 2023. French guidelines of the French glaucoma society and the French ophthalmology society. *J Fr Ophthalmol*, 2023;46:e249-e256.

3. GARG A, VICKERSTAFF V, NATHWANI N *et al.* Efficacy of repeat selective laser trabeculoplasty in medication-naïve open-angle glaucoma and ocular hypertension during the LiGHT trial. *Ophthalmology*, 2020;127:467-476.
4. CHAVEZ MP, GUEDES GB, PASQUALOTTO E *et al.* Selective laser trabeculoplasty vs medical therapy for the treatment of open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Glaucoma*, 2024;17. doi: 10.1097.
5. POPOVIC M, CAMPOS-MOLLER X, SAHEB H *et al.* Efficacy and adverse event profile of the iStent and iStent Inject trabecular micro-bypass for open-angle glaucoma: A meta-analysis. *J Curr Glaucoma Pract*, 2018;12:67-84.
6. ATCHISON EA, WOOD KM, MATTOX CG *et al.* The real-world effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor drugs on intraocular pressure: An analysis using the iris registry. *Ophthalmology*, 2018;125:676-682.
7. GABRIELLE PH, NGUYEN V, WOLFF B *et al.* Intraocular pressure changes and vascular endothelial growth factor inhibitor use in various retinal diseases: long-term outcomes in routine clinical practice: data from the fight retinal blindness! registry. *Ophthalmol Retina*, 2020;4:861-870.
8. POLI M, DENIS P, DOT C *et al.* Conduite à tenir face au risque d'hypertonie oculaire après une injection intravitréenne. Recommandations SFG-SFO. *J Fr Ophtalmol*, 2017;40:e77-e82.



**É. PHILIPPAKIS**

Hopital Lariboisière, Institut français de la myopie, Centre ophtalmologique de l'Odéon, PARIS.



**B. WOLFF**

Centre ophtalmologique Maison Rouge, STRASBOURG.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

# Quel implant, quelle technique pour une implantation secondaire ?

**RÉSUMÉ :** Les techniques d'implantation secondaire ont beaucoup évolué au cours des dernières décennies. Une sélection rigoureuse des patients est importante pour déterminer la méthode la mieux adaptée d'implantation secondaire pour nos patients. L'implantation dans le sac ou dans le sulcus sera à privilégier chaque fois que cela est possible.

Cependant, la meilleure option lorsqu'il n'existe aucun support capsulaire chez un patient aphaque reste discutée. Le chirurgien doit peser le pour et le contre de chaque technique au cas par cas. Il existe plusieurs situations dans lesquelles une implantation à fixation irienne et une implantation à fixation sclérale peuvent être utilisées. Dans ces cas, l'habitude et l'expérience du chirurgien peuvent déterminer le type de chirurgie effectuée.

→ I. ZHIOUA, A. ARFAOUI  
CHU Charles Nicolle, TUNIS.

L'implantation secondaire est définie comme l'implantation d'une lentille intraoculaire à la suite d'une intervention chirurgicale initiale ayant entraîné une aphaquie ou une implantation intraoculaire non satisfaisante.

Grâce aux nouvelles technologies, la chirurgie moderne de la cataracte, avec une implantation dans le sac cristallinien, a permis d'obtenir d'excellents résultats réfractifs et une récupération visuelle rapide ; ce qui a fait baisser l'incidence d'aphaquie postopératoire et le besoin d'une implantation secondaire.

Cependant, en pratique quotidienne, plusieurs pathologies peuvent entraîner un support capsulaire inadéquat et/ou une perte zonulaire. Ainsi, dans les cas de chirurgie de cataracte compliquée à la suite d'une rupture capsulaire postérieure ou d'une désinsertion du

sac cristallinien, une implantation primaire dans le sac cristallinien peut être impossible. Ceci peut être notamment le cas dans le cadre d'une chirurgie de cataracte post-traumatique, d'une pseudo-exfoliation et de syndrome de Marfan et d'Ehlers-Danlos.

Par ailleurs, un changement d'implant intraoculaire peut se révéler nécessaire dans 0,34 à 0,77 % des cas, tel que suite à une luxation secondaire d'implant, une opacification d'implant, une erreur réfractive, une insatisfaction avec un implant multifocal ou une décompensation endothéliale induite par un implant de chambre antérieure [1].

À travers cet article, nous allons aborder les diverses approches chirurgicales qui pourraient être adoptées dans les cas d'implantation secondaire.

## ■ Examen préopératoire

Avant d'envisager une implantation secondaire, il est nécessaire de procéder à une anamnèse préopératoire complète : déroulement de la chirurgie de cataracte,

complications peropératoires, type d'implant intraoculaire utilisé, son emplacement et la présence d'autres dispositifs oculaires, y compris les dispositifs de drainage antiglaucomateux. À cette fin, l'analyse des comptes-rendus opératoires et des dossiers médicaux est un élément essentiel de toute évaluation préopératoire.

Ensuite, un examen ophtalmologique minutieux est nécessaire afin de déterminer le degré d'amétropie, l'état de la conjonctive et de la sclère, l'existence d'une éventuelle cornea guttata ou de décompensation endothéliale, la présence d'un support irien, la mesure de la tension intraoculaire, l'évaluation d'un plan capsulaire antérieur, le type ainsi que la localisation d'un éventuel implant intraoculaire, l'examen du pôle postérieur et de la rétine périphérique. Cet examen sera suivi, au besoin, d'une tomographie en cohérence optique maculaire et papillaire, d'une microscopie spéculaire et d'une pachymétrie.

Le calcul d'implant prendra en considération la localisation et le type d'implant utilisé pour l'implantation secondaire.

Plus l'implant est positionné en postérieur, plus sa puissance sera élevée. Par exemple, pour les implants dans le sulcus ou fixés à la sclère, il faudra retirer environ 0,5 dioptrie par rapport à un implant positionné dans le sac. Il faudra également veiller à utiliser la constante A adéquate de l'implant en fonction de sa position (un implant Artisan a une constante de 115,7 lorsqu'il est clippé à la face antérieure de l'iris, et de 116,8 lorsqu'il est clippé à la face postérieure de l'iris).

Ainsi, il est important, avant de programmer sa chirurgie, de vérifier la disponibilité des implants intraoculaires à prévoir et de se préparer à différents scénarios chirurgicaux possibles.

## ■ Implants et techniques

Plusieurs implants et techniques ont été décrits pour l'implantation secondaire. La sélection du type de l'implant dépend à la fois de la technique utilisée et de l'indication de l'implantation secondaire. Les implants de chambre antérieure à appui angulaire étant abandonnés ne seront pas abordés dans cet article. L'implant peut être alors monobloc pliable ou en trois pièces placé dans le sac capsulaire ou dans le sulcus, à fixation irienne ou fixé à la sclère, avec ou sans sutures.

### 1. Implant monobloc pliable ou implant trois pièces placé dans le sac capsulaire

L'implantation secondaire dans le sac peut être envisagée en cas d'aphaquie avec présence d'un sac capsulaire, comme dans le cas de cataracte congénitale opérée sans implantation ou en cas d'échange d'implant avec préservation du sac. Dans le cas de l'aphaquie à la suite d'une chirurgie de cataracte congénitale, les cellules épithéliales résiduelles au niveau de l'équateur du sac capsulaire prolifèrent et donnent naissance à des fibres corticales, formant l'anneau de Soemmering et maintenant ainsi un espace entre la capsule antérieure et

postérieure [2]. Ceci permet dans ce cas une implantation secondaire dans le sac d'un implant monobloc pliable ou d'un implant trois pièces.

En cas d'explantation d'un implant opacifié ou à la suite d'une surprise réfractive, et si le sac capsulaire est préservé, une implantation d'un implant monobloc pliable ou trois pièces dans le sac est possible. Cependant, cette technique se heurte à des difficultés lors des manœuvres d'explantation/positionnement de l'implant qui sont secondaires à la fibrose capsulaire significative et le capsulophimosis antérieur, source de perte du support capsulaire par perte zonulaire peropératoire ou par rupture capsulaire, d'où la nécessité de prévoir une implantation à fixation irienne ou sclérale.

### 2. Implant trois pièces placé dans le sulcus

L'implantation secondaire dans le sulcus se fait en utilisant un implant à trois pièces (minimum de 13 mm de diamètre total et un diamètre optique de 6 mm). Elle est indiquée en cas d'absence de support capsulaire postérieur suffisant, comme dans le cas de chirurgie de cataracte compliquée ou en cas de cataracte traumatique avec ouverture de la capsule postérieure. La présence d'un plan capsulaire antérieur suffisant est obligatoire, mais il n'y a pas de consensus sur son étendue. En cas de défaut du plan capsulaire de moins d'un quadrant, l'implant doit être positionné à 90 degrés du défaut.

Après une vitrectomie antérieure complète, l'implant est introduit dans la chambre antérieure par une incision cornéenne de 2,8 mm et peut être placé avec ou sans capture optique. La capture optique offre plus de stabilité et un meilleur centrage de l'implant et empêche le passage du vitré dans la chambre antérieure tout en provoquant un shift myopique moins important [3]. Dans ce cas, on peut utiliser le même calcul d'im-

plant que celui utilisé pour une position dans le sac.

### 3. Implant à fixation irienne

Les implants clippés à l'iris constituent une alternative intéressante pour une implantation secondaire en l'absence d'un support capsulaire et en présence d'un tissu irien suffisant (au moins 270 degrés de tissu irien avec un diamètre pupillaire inférieure à 6 mm, dans le cas échéant, une pupilloplastie doit être envisagée). La voie d'abord pour implanter un implant à fixation irienne peut être cornéenne ou cornéo-sclérale et nécessite une incision de 5,5 mm. L'incision tunnelisée cornéo-sclérale offre plusieurs avantages par rapport à l'incision cornéenne : moins d'astigmatisme ( $0.73 \pm 0.62$  D versus  $2.49 \pm 1.36$  D respectivement), moins de fuites et de perte de cellules endothéliales [4].

L'implant peut être clippé, soit à la face antérieure, soit à la face postérieure de l'iris, en orientant sa face concave vers l'iris. Pour diminuer le risque de pertes endothéliales et d'œdème maculaire, il faut privilégier la fixation rétropupillaire qui offre aussi l'avantage d'une implantation physiologique dans la chambre postérieure, limitant les risques de blocage pupillaire [5]. Par ailleurs, pour une implantation réussie, une vitrectomie antérieure aussi complète que possible est exigée.

L'implantation à fixation rétropupillaire offre des avantages par rapport aux implants à fixation sclérale tels qu'un temps opératoire plus court, une intervention techniquement plus facile et une récupération visuelle plus rapide. Cependant, certains auteurs ont comparé les implants Artisan et Carlevale et ont montré une meilleure précision réfractive et un moindre astigmatisme induit avec les implants Carlevale avec un taux de complications comparable [6, 7].

Son principal inconvénient est la taille importante de l'incision, exposant à

un risque d'hypotonie peropératoire et de hernie irienne. Elle peut également entraîner certaines complications, telles qu'une hypertension oculaire (jusqu'à 30 %, souvent transitoire), une ovalisation de la pupille (13,9 %), une luxation ou un déclippage de l'implant (3 à 10 %) et un œdème maculaire cystoïde (qui pourrait être expliqué par l'irritation chronique de l'iris ou par une traction vitréorétinienne secondaire à une vitrectomie antérieure incomplète) [8].

#### 4. Implant à fixation sclérale

Les implants à fixation sclérale sont indiqués pour corriger une aphaquie, principalement lorsqu'il n'y a pas suffisamment de tissu irien ou de support capsulaire pour permettre une implantation dans le sulcus ou à fixation irienne.

Il existe deux techniques différentes pour fixer un implant à la sclère : avec ou sans suture. Ces deux techniques sont de préférence associées à une vitrectomie postérieure par la *pars plana*.

**>>> Implant suturé à la sclère.** Les implants utilisés pour cette technique sont des implants monobloc pliables, qui possèdent des "trous" permettant le passage des fils de suture (implants à deux ou quatre pattes) ou des implants monobloc en PMMA. Les fils de suture utilisés sont soit en polypropylène (Prolène) 9-0 ou 8-0, soit en Gore-Tex 7-0. Les sclérotomies, les poches ou les volets sclééraux sont réalisés à 2 à 3 mm du limbe. Les aiguilles du fil sont insérées par voie cornéenne puis récupérées à travers une aiguille 27 G à travers la sclère.

Cette technique est surtout utilisée en cas de luxation d'un implant PMMA rigide pour éviter son explantation qui nécessiterait une incision cornéenne ou cornéosclérale large. Elle peut être aussi proposée pour repositionner un implant à quatre pattes qui offre plus de stabilité que les implants avec deux pattes avec moins d'inclinaison et de décentrage.

Cependant, cette technique nécessite souvent des temps opératoires longs et expose aux érosions conjonctivales par les nœuds (privilégier donc des poches scléérales avec enfouissement des nœuds à l'intérieur de la sclère), décentrement de l'implant, saignement peropératoire, décollement de rétine et endophtalmie.

**>>> Implant à fixation sclérale sans suture.** Cette technique offre l'avantage de ne pas utiliser des sutures et donc évite les complications liées à l'érosion conjonctivale ou à la rupture des sutures.

#### ● Technique de Yamane

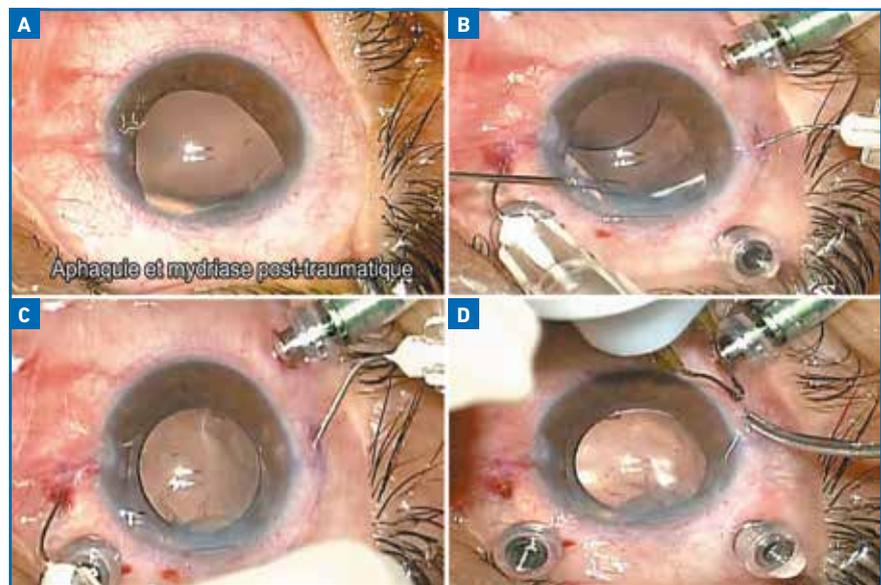
Il existe plusieurs approches de fixation sclérale sans sutures, telles que la réalisation de tunnels sclééraux d'une épaisseur de 50 % à 1,5 - 2 mm du limbe et parallèles à ce dernier pour fixer les haptiques de l'implant dedans [9] ou la réalisation de lambeaux sclééraux et fixation des haptiques sous ces derniers en utilisant la colle de fibrine [10].

Une nouvelle technique d'implants fixés à la sclère sans suture a été intro-

duite en 2014 par Yamane *et al.* Cette technique est faite en utilisant des implants trois pièces introduits à travers une incision cornéenne de 2,8 mm. Elle consiste à l'externalisation des haptiques à l'aide d'aiguilles 27 ou 30 G à lumière interne large et cautérisation de leurs extrémités afin de créer une sorte de bulbe (*fig. 1*) qui fournira une meilleure stabilité des haptiques dans les tunnels sclééraux [11]. Il est préférable d'utiliser des implants trois pièces avec des haptiques en polypropylène qui sont plus faciles à manipuler et exposent à moins de risque de cassure que les haptiques en PMMA.

La puissance de l'implant doit être diminuée de 0,3 D et les résultats réfractifs montrent une réfraction stable sans astigmatisme induit avec une meilleure acuité visuelle finale par rapport aux implants suturés à la sclère.

Les principales complications sont liées au tilt/décentrement de l'implant ou une exposition de l'haptique, mais peuvent être évitées quand la technique est bien maîtrisée.



**Fig. 1 :** Implantation selon la technique de Yamane chez une patiente présentant une aphaquie avec un support irien insuffisant et une mydriase post-traumatique. **A :** Aspect en préopératoire. **B :** Implantation d'un implant trois pièces, insertion des deux haptiques dans deux aiguilles 30 G (à lumière interne large) à 2 mm du limbe, diamétralement opposées. **C :** Externalisation simultanée des deux haptiques. **D :** Création d'un plug au niveau de l'extrémité des deux haptiques en les chauffant sans les toucher, puis leur insertion sous la sclère.

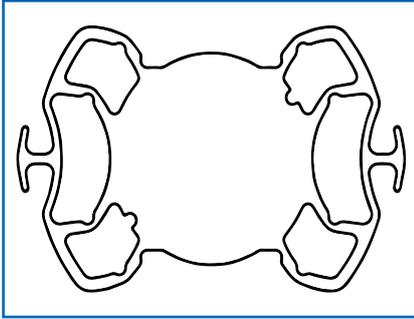
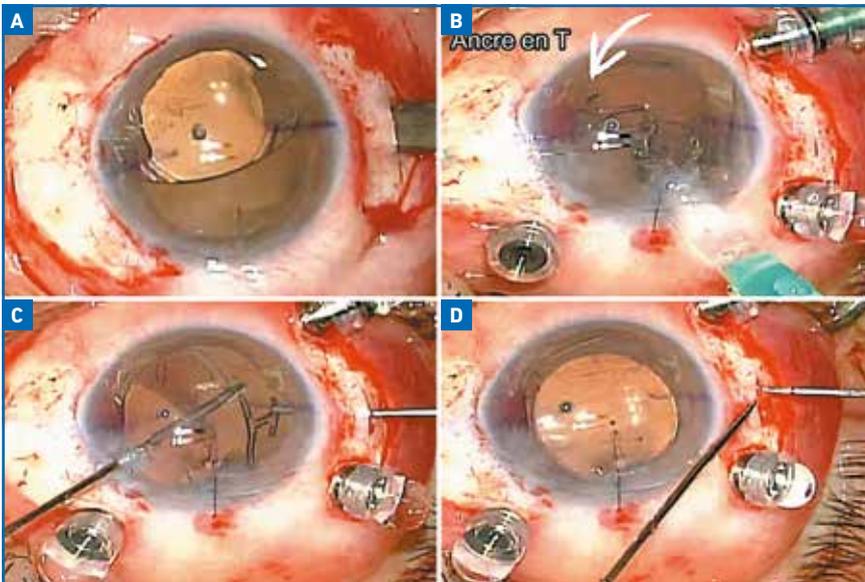


Fig. 2 : Design de l'implant Carlevalle.

### ● Implant Carlevalle

Ce nouvel implant introduit depuis 2020 est un implant souple monobloc pliable (Soleko IOL Division et MD Tech) conçu spécifiquement pour une implantation sclérale sans suture (fig. 2). Les caractéristiques des deux implants sont résumées dans le **tableau I**. L'implant est positionné dans le sulcus ciliaire, ce qui permet une bonne segmentation entre le segment antérieur et le segment postérieur.



**Fig. 3 :** Implantation Carlevalle après explantation d'un implant Artisan rétropupillaire subluxé sur un support irien insuffisant (atrophie irienne et défaut irien). **A :** Désinsertion conjonctivale et création des deux poches sclérales parallèles au limbe et à 3 mm de ce dernier. **B :** Injection de l'implant Carlevalle et saisie concomitante de la première ancre avec une pince 25 G à travers une sclérotomie à 2 mm limbe puis son externalisation. **C :** Saisie de la deuxième ancre par la sclérotomie diamétralement opposée. **D :** Externalisation douce de la deuxième ancre sans traction, qui est positionnée dans la poche sclérale.

	Soleko	MD Tech
Diamètre optique	6,5 mm	6,5 mm
Diamètre total	13,2 mm	13,4 mm
Matériau	Hydrophile avec filtre UV	Copolymère hybride (hydrophile avec surface hydrophobe) avec double filtre (filtre UV et Natural Yellow)
Angulation	10°	10°
Puissances dioptriques	De -5.0 D à +35.0 D par pas de 0.5 D	De -5.0 D à +40.0 D par pas de 0.5 D de +10.5 D à +26.5 D par pas de 1.0 D pour les autres puissances
Constante A (SRK/T)	118,7	118,5

**Tableau I :** Caractéristiques techniques des implants Carlevalle.

La technique chirurgicale consiste à réaliser d'abord une désinsertion conjonctivale localisée avec la création de poches ou de volets scléreaux diamétralement opposés. Une vitrectomie par la *pars plana* aussi complète que possible est ensuite réalisée. L'implant est injecté en chambre antérieure par une incision cornéenne de 2,2 mm et ses deux ancrées en T sont extériorisées l'une après l'autre à travers deux sclérotomies à 2 mm du limbe, créées au niveau des poches sclérolaires. Les ancrées doivent être retirées délicatement avec une pince crocodile ou plate afin de ne pas les casser lors de leur passage à travers la sclère (fig. 3).

Les résultats réfractifs montrent une amélioration de l'acuité visuelle significative dans plus de 80 % des cas avec un équivalent sphérique moyen de  $0.31 \pm 0.71$  D et un faible astigmatisme induit (1.4 D en préopératoire vs 1.5 D en postopératoire) [12]. La cible réfractive est celle d'un implant dans le sac et la constante A est choisie en fonction de l'implant utilisé (**tableau I**). Par ailleurs, cet implant existe également en version torique, un avantage non négligeable par rapport aux autres techniques.

Les complications possibles peuvent être à type d'hypotonie oculaire postopératoire (6-30 %), d'hypertonie oculaire souvent transitoire (2-16 %), d'œdème de cornée (1 %), de rupture des haptiques (10 %), d'œdème maculaire cystoïde (2-10 %), d'hémorragie vitréenne (5 %) et de décollement de rétine (2,5 %) [13]. Du fait de son hydrophilie, il y a quelques cas d'opacification de l'implant rapportés dans la littérature, notamment lors d'un tamponnement par air ou gaz au contact de l'implant [14].

La plupart des études comparant les implants Artisan, la technique de Yamane et l'implant Carlevalle n'ont pas retrouvé de différence significative en termes de résultats visuels [15], cependant certains auteurs ont retrouvé de meilleurs résultats réfractifs avec l'implant Carlevalle [6, 7].

## POINTS FORTS

- Un examen préopératoire minutieux est décisif pour le choix de la technique d'implantation secondaire afin d'évaluer : le plan capsulaire, l'état de l'iris, de la conjonctive et de la sclère et l'existence d'un implant intraoculaire luxé.
- Le calcul d'implant se fera selon le type d'implant choisi et son positionnement antéro-postérieur.
- Il faut privilégier une implantation dans le sac ou dans le sulcus à chaque fois que cela est possible, sinon une implantation à fixation irienne (postérieure) ou sclérale est envisagée.
- La commercialisation récente d'un implant spécialement conçu pour une fixation sclérale sans suture (Carlevale) avec une large gamme dioptrique et une version torique a permis d'optimiser les résultats réfractifs.
- Le choix de la technique d'implantation secondaire dépend de l'état oculaire du patient, mais aussi de l'expérience et l'habitude du chirurgien.

### Quelle stratégie adopter en pratique ?

Le choix adéquat de l'implant et de la technique d'implantation secondaire dépend non seulement de l'indication de cette dernière, mais aussi des caractéristiques spécifiques à chaque patient. En pratique, quand l'implantation dans le sac ou dans le sulcus est possible, elle sera à privilégier.

En l'absence de plan capsulaire :

- s'il y a un implant luxé dans le segment postérieur, il est possible de le récupérer. Un implant PMMA peut être suturé à la sclère pour éviter de faire de larges incisions cornéennes, un implant à quatre pattes peut être également fixé à la sclère avec ou sans sutures (technique de Canabrava) et un implant trois pièces peut être fixé à la sclère sans sutures (technique de Yamane);
- s'il n'y a pas d'implant dans l'œil et en présence d'un tissu irien adéquat, un implant clippé à la face postérieure de l'iris est envisageable, mais il nécessite une incision de 5,5 mm. En cas de support irien insuffisant ou de mydriase post-traumatique, une implantation d'un trois pièces selon Yamane ou une implan-

tation Carlevale sont à privilégier, en sachant que l'implant Carlevale sera plus adapté à la fixation sclérale dans ce cas.

Néanmoins, il ne faut pas oublier que le choix de la technique sera aussi en fonction de la maîtrise, de l'expérience du chirurgien et aussi de la disponibilité de ces différents implants. Un implant clippé à la face postérieure de l'iris réussi vaut mieux qu'une implantation Carlevale non maîtrisée.

### BIBLIOGRAPHIE

1. FERNANDEZ-BUENAGA R, ALIO JL, PEREZ-ARDOY AL *et al.* Late in-the-bag intraocular lens dislocation requiring explantation: risk factors and outcomes. *Eye*, 2013;27:795-802.
2. BHATTACHARJEE H, DESHMUKH S. Soemmering's ring. *Indian J Ophthalmol*, 2017;65:1489.
3. MILLAR ERA, ALLEN D, STEEL DHW. Effect of anterior capsulorhexis optic capture of a sulcus-fixated intraocular lens on refractive outcomes. *J Cataract Refract Surg*, 2013;39:841-844.
4. OLSEN T, DAM-JOHANSEN M, BEK T *et al.* Corneal versus scleral tunnel incision in cataract surgery: a randomized study. *J Cataract Refract Surg*, 1997;23:337-341.
5. TORO MD, LONGO A, AVITABILE T *et al.* Five-year follow-up of secondary iris-claw intraocular lens implantation for the treatment of aphakia: Anterior chamber versus retropupillary implantation. *PLoS One*, 2019;14:e0214140.
6. BODIN S, BOURDON H, BENNEDJAI A *et al.* Efficacy and safety of intraocular folding sutureless scleral fixating lens versus iris-claw intraocular lens implantation. *J Fr Ophthalmol*, 2022;45:392-397.
7. VAN SEVEREN V, MAAIJWEE KJM, PENNEKAMP CWA *et al.* Comparison of surgical outcomes of Carlevale sutureless scleral fixation and Artisan Aphakia intraocular lens. *Acta Ophthalmol*, 2024;102:491-496.
8. GONNERMANN J, KLAMANN MKJ, MAIER AK *et al.* Visual outcome and complications after posterior iris-claw aphakic intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*, 2012;38:2139-2143.
9. SCHARIOTH GB, PRASAD S, GEORGALAS I *et al.* Intermediate results of sutureless intrascleral posterior chamber intraocular lens fixation. *J Cataract Refract Surg*, 2010;36:254-259.
10. NARANG P, AGARWAL A. Glued intrascleral haptic fixation of an intraocular lens. *Indian J Ophthalmol*, 2017;65:1370-1380.
11. STEM MS, TODORICH B, WOODWARD MA *et al.* Scleral-Fixated Intraocular Lenses: Past and Present. *J Vitreoretin Dis*, 2017;1:144-152.
12. ROUHETTE H, MEYER F, POMMIER S *et al.* FIL-SSF Carlevale intraocular lens for sutureless scleral fixation: 7 recommendations from a series of 72 cases. MICA study (Multicentric Study of the Carlevale IOL). *J Fr Ophthalmol*, 2021;44:1038-1046.
13. CARLÀ MM, BOSELLI F, GIANNUZZI F *et al.* Sutureless scleral fixation Carlevale IOL: a review on the novel designed lens. *Int Ophthalmol*, 2023;43:2129-2138.
14. CORNÉE C, WEBER M, CLÉMENT M. Opacification of the FIL-SSF Carlevale intraocular lens: Report of two cases. *J Fr Ophthalmol*, 2023;46:e350-e351.
15. BOCCUZZI D, PURVA D, ORFEO V *et al.* Supporting IOL'S in a Deficient Capsular Environment: The Tale of No "Tails". *J Ophthalmol*, 2021:9933486.



I. ZHIOUA, A. ARFAOUI  
CHU Charles Nicolle, TUNIS.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

# Vers une meilleure compréhension du traitement de la DMLA exsudative au travers des propriétés pharmacologiques des molécules anti-VEGF

**RÉSUMÉ :** Quatre molécules anti-VEGF se distinguent sur le marché français pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative : le ranibizumab, l'aflibercept, le brolucizumab et le faricimab. Chacune de ces innovations thérapeutiques présente des caractéristiques uniques en termes de taille, de cibles, d'affinité, de demi-vie et d'immunogénicité. Cet article explore l'impact et l'influence de ces propriétés sur la prise en charge des patients et sur l'émergence d'éventuels effets indésirables.

→ J. CONRATH, A. COMET, F. DEVIN,  
P. GASCON, F. MATONTI, C. MOREL  
Centre Monticelli Paradis/Clinique Juge,  
MARSEILLE.

Depuis bientôt vingt ans, les injections intravitréennes de molécules neutralisant le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) sont devenues le traitement de référence des pathologies rétinienne néovasculaires, dont la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative. Les anti-VEGF ont révolutionné la prise en charge de la DMLA exsudative avec une réduction d'environ 50 % de la cécité légale en près de vingt ans dans le monde [1-3].

On dénombre sept familles d'isomères dimérisés du VEGF : les VEGF-A à F et le PlGF (Placental Growth Factor) qui peuvent se lier à trois récepteurs membranaires, VEGF-R1, 2 et 3. Le moteur principal de l'angiogénèse chorio-rétinienne reste cependant l'activation du récepteur VEGF-R2 par le VEGF-A [4]. Le VEGF-A comporte cinq isoformes biologiquement actives : VEGF<sub>111</sub>, VEGF<sub>145</sub>,

VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>189</sub> et VEGF<sub>206</sub>. La voie PlGF/VEGF-R2 intervient dans l'inflammation et l'angiogénèse [5] et la voie Angiopoïétine (Ang)-2/Tie-2 est une voie secondaire d'amplification de l'angiogénèse par la voie des intégrines, l'Ang-2 étant un antagoniste compétiteur de l'Ang-1 [6, 7].

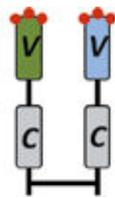
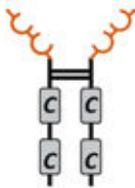
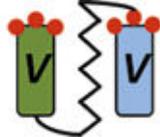
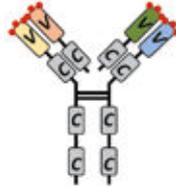
Nous verrons dans cet article les différentes propriétés pharmacologiques des molécules anti-VEGF (structure, mécanismes d'action, clairance, immunogénicité, etc.). Le **tableau I** résume les paramètres pharmacologiques commentés. Nous discuterons également de l'efficacité, de la durabilité et de la tolérance, en se concentrant sur les quatre acteurs disponibles et autorisés en France dans la DMLA exsudative.

## Caractéristiques/classification des différentes molécules

>>> Le **ranibizumab** est une molécule de 48 kDa, administrée sous 0,5 mg, qui se lie à toutes les isoformes du VEGF-A.

Il s'agit d'un fragment Fab d'anticorps humanisé, dérivé du bevacizumab, sans sa portion Fc [8, 9]. Premier anticorps développé spécifiquement pour une utilisation intraoculaire, le ranibizumab a vu son affinité de liaison améliorée grâce à la substitution de cinq acides aminés [10, 11]. Cette amélioration pourrait expliquer son efficacité et sa durabilité accrues par rapport au bevacizumab dans certaines indications, comme l'œdème maculaire diabétique sévère. Des biosimilaires sont actuellement commercialisés en France [12].

>>> L'**aflibercept** 2 mg est une protéine de fusion de 115 kDa, composée des domaines extracellulaires 2 et 3 du VEGFR-1 et VEGFR-2 respectivement, fusionnés à la région Fc d'une Immunoglobuline G-1 (IgG1) humaine [13]. Conçue pour avoir la plus grande affinité pour les VEGF A, B et PlGF, sa structure tridimensionnelle permet une liaison simultanée aux deux côtés du dimère VEGF [14]. La majorité des patients traités avec une

Caractéristiques pharmacologiques et biologiques des molécules anti-VEGF				
	Ranibizumab	Aflibercept (2 mg)	Brolucizumab	Faricimab
<b>AMM</b>	2007	2012	2020	2022
				
<b>Format</b>	Fragment Fab (anticorps)	Protéine de fusion Fc-VEGFR1/2	Chaîne variable du fragment Fab (anticorps)	Anticorps bispécifique
● Dose clinique approuvée	0,5 mg	2 mg	6 mg	6 mg
● Concentration molaire équivalente	0,5-0,6	1	11,2-11,3	1,9-2,3
● Poids moléculaire (kDa)	48	115	26	150
● Demi-vie estimée (jours)	6 à 8	8 à 10	4 à 6	7,5
● Cible(s)	VEGF-A	VEGF-A, VEGF-B, PlGF	VEGF-A	VEGF-A, Ang-2
<b>Affinité de liaison (<math>K_D</math>, pM)</b>				
● VEGF-A <sub>165</sub>	46	0,49	28,4	3 000
● VEGF-B	NB	1,92	NB	NB
● PlGF	NB	38,9	NB	NB
● Ang-2	NB	NB	NB	22 000
<b>ADA (%)</b>				
● Pré-existants	5	3	50	2
● Émergents	10	3	75	10
● IOI (%)	1	1	5-15	2

**Tableau 1 :** Données indépendantes, chiffrées et visuelles des paramètres pharmacologiques et biologiques des molécules anti-VEGF par ordre d'apparition sur le marché français : ranibizumab, aflibercept 2 mg, brolucizumab et faricimab. L'aflibercept 8 mg est attendu pour début 2025 et correspond à une concentration molaire quatre fois supérieure à l'aflibercept 2 mg. Les références et les abréviations se trouvent dans la bibliographie et le texte respectivement.

concentration augmentée d'aflibercept à 8 mg ont poursuivi leur traitement aux intervalles de randomisation à l'inclusion (q12 et q16) pendant 48 semaines, avec des extensions uniques allant jusqu'à 24 semaines lors de la deuxième année [15, 16]. Quatre fois plus dosé que son prédécesseur, il est cependant administré sous 70 µl, tout en étant 2,86 fois plus concentré que le 2 mg.

>>> Le **brolucizumab** est constitué d'une chaîne unique de fragment d'anticorps humanisé (scFv) de 26 kDa, dérivé d'un anticorps de lapin contre le VEGF-A humain [17]. Sa petite taille favorise une meilleure biodisponibilité et une pénétration accrue dans l'espace sous-rétinien en comparaison avec les anticorps complets de taille normale. Ainsi, 6 mg de brolucizumab peuvent

être administrés dans seulement 50 µL, soit 11 fois plus que l'aflibercept 2 mg. Des études montrent également que le brolucizumab est plus efficace sur des critères anatomiques que l'aflibercept 2 mg dans le traitement de la DMLA exsudative, notamment dans la résolution de l'œdème sous-rétinien et intrarétinien [18, 19].

>>> Le **faricimab** est un anticorps bispécifique de 150 kDa dont la dose thérapeutique est de 6 mg [20, 21]. Conçu par la technologie CrossMab, le faricimab présente en effet deux fragments Fab avec un bras de liaison au VEGF-A et un bras de liaison à l'Ang-2. Il intègre une région Fc modifiée de type IgG1 humaine dans l'objectif de réduire potentiellement l'immunogénicité et la demi-vie systémique [22, 23].

## Affinité, puissance, demi-vie, clairance, concentration

### 1. Affinité de liaison

L'affinité de liaison est définie comme la force d'interaction entre deux (ou plus de deux) molécules qui se lient de manière réversible [24]. Les traitements anti-VEGF approuvés ont des affinités de liaison supérieures à celles du VEGFR-2, mais varient également considérablement d'une étude à l'autre. La liaison du VEGF se produit selon un équilibre qui dépend de la concentration du réactif et de l'affinité de liaison, définie par l'équation suivante :  $K_E = K_A / K_D$ . La constante de dissociation  $K_D$  est généralement utilisée dans les études, comme la mesure de l'affinité de liaison des traitements

anti-VEGF. Ainsi, plus la mesure est faible, plus la formation du complexe traitement-ligand est favorisée. Une concentration plus élevée de la molécule pousse l'équilibre vers une forte constante d'association ( $K_A$ ), ce qui pourrait améliorer l'efficacité du traitement en minimisant la liaison des ligands aux récepteurs naturels ou en augmentant la durabilité [25]. Un traitement efficace devrait, en théorie également, avoir une affinité de liaison plus forte pour le VEGF que son récepteur naturel pour être pleinement efficace.

L'aflibercept présente la plus forte affinité pour le VEGF-A<sub>165</sub> parmi les traitements disponibles ( $K_D$  décrit jusqu'à 0,49 pM), secondé par le brolocizumab présentant également une excellente constante de dissociation [11]. Par son amélioration précédemment décrite, le ranibizumab atteint une constante de dissociation décrite jusqu'à 21,8 pM et 46 pM [10, 11]. Le bras anti-VEGF du faricimab présente l'affinité de liaison du VEGF-A<sub>165</sub> la plus faible ( $K_D$  à environ 3 nM). Aussi, l'affinité de liaison du faricimab à l'Ang-2 ( $K_D$  de 22 nM) semble plus faible que celle du récepteur naturel Tie-2 (3 nM) [23, 26].

## 2. Puissance

La puissance d'une molécule est l'expression de son efficacité en termes de concentration ou de quantité nécessaire pour produire un effet défini et attendu [27]. La concentration nécessaire en nanomolaire pour diminuer la réponse des cellules endothéliales vasculaires de 50 % (IC50) devient la mesure de la puissance [25]. Les molécules plus petites en taille et plus lipophiles peuvent diffuser par la rétine et l'épithélium pigmentaire où elles pénètrent dans la circulation choroïdienne [28], tandis que les molécules plus grandes n'y transitent pas facilement et sont préférentiellement éliminées par le réseau trabéculaire [29, 30]. Ce paramètre de taille pourrait impacter la puissance de la molécule anti-VEGF.

## 3. Demi-vie et clairance

La demi-vie intravitréenne d'une molécule est une représentation mathématique du temps nécessaire à la diminution de 50 % de sa concentration. Les études cliniques se sont initialement focalisées sur l'efficacité et tolérance maximales de l'inhibition du VEGF-A, de sorte que les recherches se concentrent actuellement sur l'allongement de la durée d'action, faisant de ce paramètre un enjeu clé pour le développement des nouvelles molécules sur le marché [25]. Une modélisation mathématique prédit ainsi que des concentrations molaires plus élevées prolongeraient la durée d'action [31].

Les demi-vies étudiées des médicaments anti-VEGF diffèrent en fonction des études. Globalement, l'aflibercept présente les demi-vies les plus longues, suivi du faricimab et du ranibizumab, puis du brolocizumab. Bien qu'on puisse s'attendre à ce que l'aflibercept à 8 mg ait la même demi-vie que celui dosé à 2 mg, les analyses de population et de pharmacocinétique des échantillons de sérum obtenus au cours des études cliniques de phase III, Pulsar et Photon, ainsi que de l'étude de phase II CANDELA, suggèrent que la clairance oculaire de la formulation 8 mg pourrait être 34 % plus faible [32].

## 4. Concentration

L'aflibercept 2 mg administré toutes les huit semaines est devenu le comparateur de prédilection dans les études cliniques récentes, définissant la valeur molaire à 1, à titre de comparaison. Ainsi, l'aflibercept 8 mg a une dose molaire de 4, bien que le volume d'injection soit plus élevé (70 µl), ce qui signifie que la concentration molaire est de 2,86. Les doses molaires relatives des autres médicaments sont donc les suivantes : ranibizumab = 0,5 à 0,6, brolocizumab = 11,3 à 13,3 ; faricimab = 1,9 à 2,3 [25].

Les études cliniques pivotales prospectives et randomisées comprenant

plusieurs doses de médicament ont généralement montré que les doses plus élevées produisent des effets cliniques plus longs. En effet, jusqu'à 55 % des patients sont maintenus en q12 à la fin de la première année sous brolocizumab dans les études HAWK et HARRIER [33]. Dans les études TENAYA et LUCERNE, 45 % des patients sous faricimab sont en q16 et 79 % sous intervalle  $\geq$  q12 à la fin de la première année [21]. Enfin, dans l'étude PULSAR, 83 % des patients sous aflibercept 8 mg ont maintenu un intervalle  $\geq$  q12 et 77 % des patients ont maintenu un intervalle de randomisation de q16 à un an [15]. Toutefois, des doses plus élevées peuvent augmenter le risque d'effets indésirables liés au traitement, un paramètre qui doit être soigneusement évalué dans les essais cliniques [25].

## 5. Immunogénicité

L'immunogénicité est suggérée comme une cause possible de l'absence de réponse au traitement. Les facteurs influençant directement l'immunogénicité se divisent en deux catégories : ceux non modifiables liés aux caractéristiques des patients (âge, sexe, condition générale, statut immunitaire, historique d'inflammation) et ceux liés au produit (poids moléculaire, structure, dosage, régime de traitement).

L'un des principaux obstacles au développement de traitements oculaires à partir de produits biologiques est l'instabilité de la formulation, qui peut entraîner une perte d'activité et une immunogénicité accrue [34]. Pour éviter ces effets, il est essentiel de contrôler les anticorps anti-médicaments (communément appelé, *anti-drug antibodies* ou ADA).

Les processus de fabrication des protéines thérapeutiques peuvent être particulièrement difficiles. Les températures et les méthodes utilisées lors de la purification ou de la production peuvent entraîner une dégradation chimique et physique des molécules, tout comme

les solvants organiques couramment utilisés peuvent dénaturer les protéines. D'autres conditions de fabrication et de stockage, liées au repliement des protéines et aux substances relargables des flacons, peuvent également augmenter l'immunogénicité [35]. Par conséquent, un contrôle minutieux des paramètres de fabrication, de purification et de stockage (tels que les températures, le pH, et les procédés) est nécessaire pour empêcher l'agrégation et la dégradation des protéines [36].

Le système immunitaire peut, en effet, reconnaître les agrégats d'une molécule thérapeutique selon plusieurs mécanismes, qui varient selon divers paramètres, notamment la récurrence d'épitopes sur les surfaces des agrégats. Ces derniers facilitent leur cross-liaison aux récepteurs des lymphocytes B, entraînant leur prolifération et leur activation [35].

La réponse inflammatoire stérile, ou inflammation intraoculaire (IOI) non bactériologique pourrait être particulièrement liée à l'immunogénicité du traitement lui-même. Cette hypothèse suggère que le composant Fc des anti-VEGF pourrait interagir avec le système du complément et induire une réaction immunologique [36]. Aussi, les molécules recombinantes humaines et le nombre de régions déterminantes de complémentarité sont susceptibles de réduire l'inflammation.

Des ADA préexistants à toute injection sont estimés présents dans environ 2 % des patients traités par faricimab, 3 % par aflibercept, 5 % par ranibizumab et 50 % par brolocizumab. Ces taux peuvent évoluer après l'exposition au traitement, atteignant respectivement 10 %, 3 %, 10 % et 75 %. Il en résulte des taux d'incidence d'inflammation intraoculaire estimés à 2 %, 1 %, 1 % et de 5 à 15 % pour faricimab, aflibercept, ranibizumab et brolocizumab [37].

Ainsi, en présence d'anticorps neutralisants circulants contre une molécule

donnée, l'utilisation d'un autre composé pourrait être une bonne option. Pour augmenter la tolérance et l'efficacité tout en évitant l'immunogénicité, il est possible d'augmenter la dose et d'allonger les intervalles, tout en conservant le même traitement ou en optant pour un médicament similaire aux propriétés différentes [38].

### Implication dans la prise en charge et dans les effets secondaires

Malgré leur efficacité, les médicaments anti-VEGF présentent des limites dans la prise en charge de la DMLA exsudative, notamment la nécessité d'injections répétées avec parfois des intervalles courts, la nécessité d'une utilisation au long terme et, associé à cela, une diminution de l'acuité visuelle, l'apparition d'une l'atrophie géographique progressive et de processus fibrotiques sous-rétiniens [39].

Un traitement intravitréen efficace de la DMLA exsudative nécessite tout d'abord une prise en charge rapide, dans les deux semaines suivant le diagnostic. Un retard de plus d'un mois augmente le risque de perte de vision [40]. Le schéma thérapeutique actuellement privilégié est le *Treat and Extend* (ou T & E), afin de maintenir l'absence de néovascularisation dans la macula et d'éviter les récurrences, tout en réduisant le nombre d'injections et de rendez-vous de suivi. Pour la plupart des molécules, les injections sont administrées mensuellement jusqu'à ce que le fluide intra- ou sous-rétinien soit résorbé, puis les intervalles entre les injections sont déterminés individuellement et prolongés de deux à deux semaines habituellement, parfois de quatre en quatre [41, 42], ou raccourcis en cas de récurrence.

Instinctivement, pour réduire le fardeau thérapeutique, la première stratégie consisterait à utiliser des molécules plus petites, comme le brolocizumab, avec une dose clinique supérieure dans

la même quantité de volume que celle qui était précédemment injectée dans l'œil [17, 43]. Une autre stratégie consisterait à augmenter la dose de produit anti-VEGF afin de prolonger la durabilité de l'efficacité du traitement, comme récemment avec l'aflibercept 8 mg [43, 44]. Enfin, une dernière approche consisterait à utiliser des molécules ciblant deux voies impliquées dans la néovascularisation, comme le faricimab [44, 45].

Des inquiétudes subsistent quant aux effets indésirables potentiels découlant de la suppression systémique du VEGF après un traitement intraoculaire à long terme [46], notamment des lésions rénales et de l'hypertension [47], secondaires au fait que le VEGF agit comme un facteur trophique dans la rétine et les reins.

Des données à plus long terme ont montré une atrophie maculaire détectable dans 48 % des yeux traités par anti-VEGF pendant neuf ans [48]. La causalité reste incertaine et l'atrophie maculaire peut représenter l'évolution naturelle de l'exsudation traitée.

Les injections intravitréennes sont généralement bien tolérées, mais des complications et des effets secondaires indépendants du traitement injecté peuvent survenir, soit graves, tels qu'une endophtalmie, un décollement de rétine, un décollement choroïdien, une cataracte traumatique, une hémorragie intravitréenne, une uvéite, voire une vascularite rétinienne ; soit sans conséquences avérées, telle qu'une hémorragie sous-conjonctivale, l'augmentation transitoire de la PIO chez un non glaucomateux.

L'endophtalmie reste rare (0,0245 %), mais serait de 1,6 à 1,8 fois plus fréquente en cas d'utilisation à partir d'un flacon que d'une seringue préremplie [49]. Les patients doivent être alertés pour consulter en cas de baisse d'acuité visuelle en présence d'un œil rouge et douloureux, et ce, quel que soit le produit injecté. Aussi, réduire le nombre d'injections permet-

trait de diminuer le risque d'endophtalmies [50]. De nouvelles molécules à fort pouvoir de durabilité disponibles sous forme de seringue préremplie sont par conséquent très attendues.

L'uvéïte et la vascularite rétinienne occlusive sont des complications plus fréquemment rapportées sous brolucizumab qu'avec les autres molécules. Une étude récente évalue en effet son incidence à 3,4 % [51]. Par précaution, il est préconisé de prévenir le patient des signes tels que photophobie et myodésopsies qui doivent le faire consulter rapidement, et de revoir le patient avant chaque réinjection. Le traitement se fait soit toutes les quatre semaines (trois IVT), soit toutes les six semaines (deux à trois IVT) pendant la phase d'induction, puis doit rester strictement supérieur ou égal à huit semaines d'intervalle par la suite.

Une augmentation transitoire de la pression intraoculaire est très souvent observée immédiatement après l'injection avec les agents anti-VEGF, avec parfois pour conséquence un "blackout" ou à une perte soudaine de la vision lorsque la perfusion intraoculaire est compromise. Dans la grande majorité des cas, la vision se rétablit spontanément au cours des minutes suivantes et, dans de rares cas, une paracentèse de la chambre antérieure se révèle nécessaire. Le surcroît de volume doit être pris en considération chez les patients à risque (tels que les patients glaucomateux mal équilibrés), mais ne semble pas poser de problèmes en général, notamment dans les études PULSAR et PHOTON évaluant la tolérance de l'aflibercept 8 mg administré sous 70 µl [15, 52].

## Conclusion

Les injections intravitréennes de molécules anti-VEGF ont permis de réduire de 50 % le taux de cécité en occident ces vingt dernières années [1-3]. Malgré des résultats favorables chez la plupart des patients atteints de DMLA exu-

dativ, plus de 20 % ne répondent pas de manière optimale aux traitements anti-VEGF actuels, présentent un échec tardif au traitement ou nécessitent un traitement intensif et fréquent [40], environ toutes les quatre à six semaines. Ce calendrier rigoureux peut entraîner une non-observance, voire un abandon élevé au cours du temps, ce qui exacerbe encore la maladie compromettant l'efficacité du traitement anti-VEGF, expliquant en partie les résultats d'acuité visuelle plus faibles en vraie vie que dans les essais cliniques [53]. Dans l'attente de nouvelles molécules à fort pouvoir d'efficacité et de durabilité, l'avenir pourrait intégrer à plus long terme et de manière courante l'utilisation de réservoirs implantables et de thérapie génique pour traiter les cas récalcitrants de DMLA exsudative.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BLOCH SB, LARSEN M, MUNCH IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:209-213.
2. SKAAT A, CHETRIT A, BELKIN M *et al*. Time trends in the incidence and causes of blindness in Israel. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:214-221.
3. SLOAN FA, HANRAHAN BW. Presented at ARVO Annual Meeting, May 5, 2013, Seattle, WA; 11. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:456-463.
4. FERRARA N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*, 2004;25: 581-611.
5. UEMURA A, FRUTTIGER M, D'AMORE PA *et al*. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation. *Prog. Retin. Eye Res*, 2021;84:100954.
6. SAHARINEN P, EKLUND L, ALITALO K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway. *Nat. Rev. Drug Discov*, 2017;16:635-661.
7. HEIER JS, SINGH RP, WYKOFF CC *et al*. The Angiopoietin/TIE pathway in retinal vascular diseases: A Review. *Retina*, 2021;4:1-19.
8. FERRARA N, DAMICO L, SHAMS N *et al*. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2006;26:859.
9. NARAYANAN R, KUPPERMANN BD, JONES C *et al*. *Nat. Rev. Drug Discov*, 2006;5: 815-816.
10. PAPADOPOULOS N, MARTIN J, RUAN Q *et al*. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*, 2012;15:171-185.
11. SCHUBERT W, TERJUNG C, RAFIQUE A *et al*. Evaluation of molecular properties versus in vivo performance of aflibercept, brolucizumab, and ranibizumab in a retinal vascular hyperpermeability model. *transl. Vis Sci Technol*, 2022;11:36.
12. SHARMA A, KONDO M, IWAHASHI C *et al*. Approved biosimilar ranibizumab-a global update. *Eye Lond Engl*, 2023;37:200-202.
13. HOLASH J, DAVIS S, PAPADOPOULOS N *et al*. VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci*, 2002;99:11393-11398.
14. STEWART MW. The study of intravitreal drug pharmacokinetics: does it matter? and if so, how? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018;14:5-7.
15. LANZETTA P, KOROBELNIK JF, HEIER JS *et al*. Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*, 2024;403:1141-1152.
16. D'après les derniers résultats de l'étude clinique PULSAR à 96 semaines; partagés au congrès EURETINA 2024, Barcelone.
17. NGUYEN QD, DAS A, DO DV *et al*. Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2020; 127:963-976.
18. VERITTI D, SARAO V, GORNI G *et al*. Anti-VEGF Drugs Dynamics: Relevance for Clinical Practice. *Pharmaceutics*, 2022;14:265.
19. HOLZ FG, DUGEL PU, WEISSGERBER G *et al*. Single-chain antibody fragment VEGF inhibitor RTH258 for neovascular age-related macular degeneration: A randomized controlled study. *Ophthalmology*, 2016;123:1080-1089.
20. KHANANI AM, GUYMER RH, BASU K *et al*. TENAYA and LUCERNE: Rationale and design for the phase 3 clinical trials of faricimab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Sci*, 2021;1:100076.

21. KHANANI AM, KOTECHA A, CHANG A *et al.* TENAYA and LUCERNE: Two-year results from the phase 3 neovascular age-related macular degeneration trials of faricimab with treat-and-extend dosing in year 2. *Ophthalmology*, 2024;131:914-926.
22. WYKOFF CC, ABREU F, ADAMIS AP *et al.* Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet Lond Engl*, 2022;399:741-755.
23. REGULA JT, LUNDH VON LEITHNER P, FOXTON R *et al.* Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMab optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med*, 2016;8:1265-1288.
24. KASTRITIS PL, BONVIN AM JJ. On the binding affinity of macromolecular interactions: daring to ask why proteins interact. *J R Soc Interface*, 2013;10:20120835.
25. STEWART MW. Intraocular drugs: pharmacokinetic strategies and the influence on efficacy and durability. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*, 2024;11:1-11.
26. MAISONPIERRE PC, SURI C, JONES PF *et al.* Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science*, 1997;27:55-60.
27. WALDMAN SA. Does potency predict clinical efficacy? Illustration through an antihistamine model. *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*, 2002;89:7-11.
28. DEL AMO EM, RIMPELÄ AK, HEIKKINEN E *et al.* Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. *Prog Retin Eye Res*, 2017;57:134-185.
29. CUNHA-VAZ JG. The blood-retinal barriers system. Basic concepts and clinical evaluation. *Exp. Eye Res*, 2004;78:715-721.
30. PEYNSHAERT K, DEVOLDERE J, DE SMEDT K *et al.* In vitro and ex vivo models to study drug delivery barriers in the posterior segment of the eye. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018;126:44-57.
31. EISSING T, STEWART M W, QIAN C *et al.* D. Durability of VEGF suppression with intravitreal aflibercept and brolocizumab: using pharmacokinetic modeling to understand clinical outcomes. *Transl Vis Sci Technol*, 2021;10:9.
32. KAISER P. Population pharmacokinetic modeling and simulation of ocular clearance for aflibercept 8mg and 2mg and association with durability of effect. In: #A0441 Poster Presentation; Seattle, WA. ARVO; 2024.
33. DUGEL PU, KOH A, OGURA Y *et al.* HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2020;127:72-84.
34. SCHUSTER J, KOULOV A, MAHLER HC *et al.* In vivo stability of therapeutic proteins. *Pharm Res*, 2020;37:23.
35. YIN L, CHEN X, TIWARI A *et al.* The role of aggregates of therapeutic protein products in immunogenicity: an evaluation by mathematical modeling. *J Immunol Res*, 2015;2015:401956.
36. HUGHES P, RIVERS HR, BANTSEEV V *et al.* Intraocular delivery considerations of ocular biologic products and key pre-clinical determinations. *Expert Opin Drug Deliv*, 2023;20:223-240.
37. KIM HM, WOO SJ. Immunogenicity and Potential for Intraocular Inflammation of Intravitreal Anti-VEGF Drugs. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2024;100:100742.
38. FOGLE S, DEL RE M, ROFI E *et al.* Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye Lond Engl*, 2018;32:1010-1020.
39. URBAŃSKA K, SZARPAK J, BIEL N *et al.* Endophthalmitis – a rare but dangerous complication of intravitreal anti-VEGF injections. *Ophthalmol J*, 2023;8:52-55.
40. BROADHEAD GK, HONG T, CHANG A. A. Treating the untreatable patient: current options for the management of treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol (Copenh.)*, 2014;92:713-723.
41. OHJI M, TAKAHASHI K, OKADA AA *et al.* Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR. *Adv Ther*, 2020;37:1173-1187.
42. MITCHELL P, HOLZ FG, HYKIN P *et al.* Efficacy and safety of intravitreal aflibercept using a treat-and-extend regimen for neovascular age-related macular degeneration: The aries study: A randomized clinical trial. *Retina*, 2021;41:1911-1920.
43. KAISER PK, GIANI A, FUCHS H *et al.* Factors that can prolong ocular treatment duration in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*, 2023;66:653-663.
44. VERITTI D, SARAO V, DI BIN F *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for extending VEGF inhibition increasing intravitreal aflibercept dose. *Pharmaceutics*, 2023; 15:1416.
45. PANOS GD, LAKSHMANAN A, DADOUKIS P *et al.* Faricimab: Transforming the future of macular diseases treatment - a comprehensive review of clinical studies. *Drug Des Devel Ther*, 2023;17:2861-2873.
46. AVERY RL. What is the evidence for systemic effects of intravitreal anti-VEGF agents, and should we be concerned? *Br J Ophthalmol*, 2014;98(Suppl 1):i7-10.
47. USUI-OUCHI A, FRIEDLANDER M. Anti-VEGF therapy: higher potency and long-lasting antagonism are not necessarily better. *J Clin Invest*, 2019;129:3032-3034.
48. DAIEN V, NGUYEN V, ESSEX RW *et al.* Prevalence and characteristics of macular atrophy in eyes with neovascular age-related macular degeneration. A study from a long-term observational dataset: the Fight Retinal Blindness! project. *Br J Ophthalmol*, 2020;104:1064-1069.
49. BAUDIN F, BENZENINE É, MARIET AS *et al.* Association of acute endophthalmitis with intravitreal injections of corticosteroids or anti-vascular growth factor agents in a nationwide study in France. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:1352-1358.
50. ISRAILEVICH RN, MANSOUR H, PATEL SN *et al.* Risk of endophthalmitis based on cumulative number of anti-veg intravitreal injections. *Ophthalmology*, 2024;131:667-673.
51. ZARBIN M, MACCUMBER MW, KARCHER H *et al.* Real-World safety outcomes with brolocizumab in neovascular age-related macular degeneration: Findings from the IRIS® registry. *Ophthalmol Ther*, 2024;13:1357-1368.
52. BROWN DM, BOYER DS, DO DV *et al.* Intravitreal aflibercept 8 mg in diabetic macular oedema (PHOTON): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 2/3 trial. *Lancet*, 2024;403:1153-1163.
53. KHACHIGIAN L M, LIEW G, TEO KYC *et al.* Emerging therapeutic strategies for unmet need in neovascular age-related macular degeneration. *J Transl Med*, 2023;21:133.



**J. CONRATH, A. COMET,  
F. DEVIN, P. GASCON,  
F. MATONTI, C. MOREL**  
Centre Monticelli Paradis/  
Clinique Juge, MARSEILLE.

Les auteurs interviennent comme consultants auprès des laboratoires Bayer, Novartis et Roche.



# Les colorants BLutein™

Nouvelle gamme de colorants chirurgicaux  
pour le segment postérieur et antérieur de l'œil  
offrant les propriétés anti-oxydantes de la lutéine  
pour optimiser la tolérance.

Contient de la lutéine et du PBB® breveté, tous deux sélectionnés  
pour leur profil de sécurité optimisé et leur efficacité prouvée.<sup>1-2</sup>



Coloration  
du vitré



Coloration  
de l'ILM



Coloration de  
l'ILM et de l'ERM



Coloration de la  
capsule antérieure

PBB® : Pure Benzyl-Brilliant  
ERM : Membrane épirétinienne ; ILM : Membrane limitante interne.



## Références

1. Romano MR *et al*, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2018; 256:1573-1580. 15. European Patent EP 3 692 101 B1. 16. Spadaro A *et al*, Frontiers Pharmacol. 2020; 11: 708. 2. Bucolo C *et al*, Poster #39-A0113. Presented at ARVO Annual Meeting 2019.

Les colorants BLutein™ sont des colorants intraoculaires réservés à l'usage des chirurgiens ophtalmologistes. DYE100 et DYE200 sont des colorants intraoculaires pour la coloration de la capsule antérieure dans la procédure chirurgicale d'opération de la cataracte. DYE300 est un colorant spécifique du vitré, DYE400 est un colorant de l'ILM et DYE500 est un colorant de l'ILM et de l'ERM pour la procédure chirurgicale du segment postérieur. Dispositifs médicaux de Classe IIa. Organisme Notifié ICIM S.P.A. : CE 0425. Fabricant : Alpha Instruments s.r.l, Italie. Lire attentivement les instructions figurant dans la notice ou sur l'étiquetage. Dispositif médical 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. Bausch & Lomb France SAS à associé unique au capital de 163 650 150 € immatriculée au RCS de Montpellier sous le n°240 275 650 dont le siège social est sis 416, rue Samuel Morse - CS 79005 - 34967 Montpellier. Août 2023 - © Bausch & Lomb. 23/10/BAUSCHLOMB/IPM/005.

**BAUSCH + LOMB**  
Mieux voir. Mieux vivre.



DONNEZ À TOUS VOS PATIENTS NAÏFS  
**PLUS DE PERSPECTIVES  
 DÈS LE DÉPART**

**DMLAn** Indiqué en 1<sup>re</sup> intention dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.<sup>1-3</sup>

Médicament d'exception - Prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

**NOUVEAU DOSAGE**



**DMLAn** Indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLAn).<sup>1,4</sup>

**BIENTÔT  
 DISPONIBLE**



1. RCP EYLEA® 40 mg/mL et EYLEA® 114,3 mg/mL, solution injectable. 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® 40 mg/mL et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme humide de la DMLA. 11/10/2017. 4. HAS. Avis de la CT EYLEA® 114,3 mg/mL (juillet 2024).



**EYLEA® 40 mg/mL, solution injectable en flacon et seringue préremplie**

· Liste I. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Uniquement sur ordonnance.

**Remboursé Séc. Soc 100 % et agréé aux collectivités.**

Pour une information complète, vous pouvez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit en flashant ce QR Code ou directement sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et sur le site de Bayer (<https://www.bayer.com/fr/fr/france>).



**EYLEA® 114,3 mg/mL, solution injectable en flacon**

· Liste I. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Uniquement sur ordonnance.

**Médicament non disponible, non remboursé Séc. Soc. et non agréé aux collectivités en date du 02/02/2024 (demande à l'étude).**

Pour une information complète, vous pouvez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit en flashant ce QR Code ou directement sur le site de l'EMA (<https://www.ema.europa.eu>) et sur le site de Bayer (<https://www.bayer.com/fr/fr/france>).

