

Ophthalmologie

Dr FRANÇOIS THOMMEN³ et Dr BAO KHANH TRAN³

Rev Med Suisse 2022; 18: 187-9 | DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.767.187

Cette année, nous constatons un élan important dans l'avènement de nouvelles thérapies géniques ciblées dans la lutte contre certaines maladies génétiques orphelines oculaires, responsables de cécité. Relevons l'introduction progressive d'outils informatiques dotés d'algorithmes permettant une reconnaissance automatisée de la rétinopathie diabétique. Des avancées sont à relever dans la lutte contre la myopie, véritable problème de santé publique vu l'incidence inquiétante et en forte augmentation dans le monde. Ajoutons aussi un effort important dans le développement de nouveaux moyens de délivrer des traitements oculaires spécifiques sans faire appel à la complaisance du patient. Finalement, nous découvrons de nouvelles entités diagnostiques et cliniques liées aux effets secondaires d'immunothérapie systémique utilisée en oncologie.

Major advancement in Ophthalmology in 2021

This year, we are seeing a major boost in the advancement of new targeted gene therapies in the fight against certain orphan ocular genetic diseases that cause blindness. The progressive introduction of computer tools with algorithms for the recognition of diabetic retinopathy should be noted. Progress has been made in other areas of ophthalmology, with particular interest in the fight against myopia, given the worrying and rapidly increasing incidence of this disease, in varying proportions throughout the world. There has also been a major effort to develop new ways of delivering specific ocular treatments without having to rely on patient compliance. Finally, we are discovering new diagnostic and clinical entities related to the side effects of systemic immunotherapy generally used in oncology.

INTRODUCTION

Comme chaque année, les différents axes de recherche et de développement en ophtalmologie (recherche fondamentale, recherche clinique, biotech...) apportent leur lot de nouveautés qui permettent d'étendre notre compréhension des différentes pathologies oculaires et ainsi d'améliorer la prise en charge de nos patients. Nous relevons des avancées significatives vers le développement et l'utilisation cliniques de thérapies géniques visant à traiter des pathologies rares et causes de cécité qui, jusqu'à présent, ne disposaient d'aucune thérapie ciblée.

Sur le plan de l'intelligence artificielle (IA), certaines plateformes de dépistage de la rétinopathie diabétique ont été introduites en clinique à l'aide de l'outil Topcon IDX, première machine dotée d'IA pour le dépistage de la rétinopathie diabétique et approuvée depuis plus de deux ans déjà par la FDA aux États-Unis.

Concernant la population pédiatrique, la myopie et les moyens de freiner sa progression sont devenus un véritable «hot topic» dans les congrès et formations spécifiques en ophtalmologie pédiatrique.

Finalement, toujours plus de liens sont établis entre l'œil et les maladies systémiques tandis que l'arsenal thérapeutique s'étoffe face au glaucome, deuxième cause de cécité dans le monde.

INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

Ce sujet est fréquemment abordé dans les congrès spécialisés, en particulier dans le domaine de la rétine médicale. Pourtant, les réelles applications cliniques restent encore limitées. Toutefois, un outil d'imagerie oculaire doué d'un programme d'IA, dédié au dépistage de la rétinopathie diabétique, est maintenant utilisé dans plusieurs centres en Suisse. L'hôpital ophtalmique Jules-Gonin en a fait l'acquisition en 2021. L'outil a été implanté au sein de l'antenne de Rennaz pour le dépistage des patients diabétiques ne possédant pas d'ophtalmologues traitants. Ce dispositif, développé en partenariat entre les entreprises Topcon et IDX,¹ est une plateforme d'imagerie oculaire permettant d'effectuer des photographies en couleurs du fond d'œil. Elle possède un système d'analyse d'images donnant un score de probabilité dans le but de détecter une éventuelle anomalie nécessitant des investigations ophtalmologiques supplémentaires.

GÉNÉTIQUE Oculaire

Un médicament de thérapie génique (Luxturna, voretigène néparvovec) a été reconnu par Swissmedic et est disponible en Suisse depuis un peu plus d'une année. Ce produit est destiné à traiter les adultes et enfants atteints d'une dystrophie rétinienne, due à une mutation sur le gène *RPE65* (*Retinal Pigment Epithelium-specific 65 kDa*). La protéine codée par ce gène joue un rôle primordial dans la phototransduction (transformation d'un photon de lumière en un signal électrique au niveau du couple photorécepteur-épithélium pigmentaire de la rétine). Le principe actif de ce médicament est un virus modifié qui contient une copie saine du gène *RPE65*. Le médicament est délivré par abord chirurgical directement dans l'espace sous-rétinien à intervalles rapprochés dans les deux yeux. L'efficacité de Luxturna a été évaluée chez 41 patients et patientes. Les résultats ont été comparés chez des patients atteints de la même pathologie mais n'ayant pas reçu le traitement, et ils montrent une amélioration de la performance visuelle.^{2,3}

Parallèlement, des résultats encourageants ont été publiés par l'étude RESTORE,⁴ évaluant les effets à long terme (maximum de 52 mois) des 2 études de phase 3 RESCUE et

³Hôpital ophtalmique Jules-Gonin et Université de Lausanne, 1004 Lausanne francois.thommen@fa2.ch | baokhanh.tran@fa2.ch

REVERSE sur une thérapie génique de la neuropathie optique de Leber. Cette pathologie rare est due à une mutation sur l'ADN mitochondrial, de transmission maternelle, touchant de manière prépondérante les cellules ganglionnaires de la rétine, aboutissant à une perte visuelle sévère, irréversible et bilatérale, souvent séquentielle. Le traitement prometteur est basé sur la même technologie que le Luxturna. Le lenadogène nolparavec est un vecteur viral à base d'adénovirus modifié contenant de l'ADN, permettant l'encodage de la protéine mitochondriale ND4. Le but du traitement consiste à restaurer la fonction mitochondriale des cellules ganglionnaires encore présentes.

OPHTALMOLOGIE PÉDIATRIQUE

La pandémie de Covid-19, en raison de la période de confinement, semble, selon plusieurs études, avoir eu des effets collatéraux sur la progression myopique au sein de la population pédiatrique.^{5,6} Nous savons déjà que la myopie est actuellement un vrai enjeu de santé publique et nous parlons de véritable épidémie, avec des perspectives inquiétantes pour les décennies à venir.⁷ En effet, la myopie est grevée d'un risque supplémentaire de maladie, cause de cécité ou de malvoyance (choroïdose myopique, décollement de la rétine, neuropathie optique glaucomateuse, membrane néovasculaire maculaire du myope...),⁸ d'autant plus que l'amétropie est grande.

Bien que la physiopathologie de la croissance anormale de l'œil ne soit pas entièrement comprise, plusieurs facteurs de risque ont pu être identifiés et certaines mesures et recommandations pourraient avoir un effet favorable (privilégier les activités extérieures et l'exposition à la lumière naturelle, limiter les activités rapprochées nécessitant une accommodation prolongée).

On constate que des thérapies variées pour freiner la progression myopique sont de plus en plus fréquemment proposées et utilisées.⁹ En tête, avec de nombreuses études de forte puissance, l'instillation quotidienne d'une goutte d'atropine diluée à 0,01% dans chaque œil permet de ralentir, voire de stabiliser, la myopie avec un bon profil de sécurité. Il existe aussi un regain d'intérêt pour une technologie relativement ancienne, l'orthokératologie, en raison de son potentiel freinateur de la myopie. Le traitement consiste à porter une lentille de contact uniquement la nuit, qui «galbe» la cornée et permet d'obtenir une bonne vision de jour sans aucune aide optique. Il faut toutefois faire attention au risque infectieux lié au port de lentilles de contact pendant la nuit, qui comporte statistiquement un risque plus élevé que le port lentilles diurne.

On voit aussi apparaître sur le marché de nouvelles générations de verres de lunettes optiques^{10,11} (exemple: Hoya Miyosmart, Essilor Stellest) qui semblent ralentir la progression myopique de l'ordre de 60%, grâce à une technologie évitant une défocalisation périphérique, élément favorisant la progression myopique. Les études à disposition sont cependant encore assez récentes (maximum 24 mois de suivi) et le collectif de patients reste relativement faible pour que cet outil soit complètement validé dans la lutte contre la myopie.

GLAUCOME

Le glaucome, qui est la deuxième cause de cécité au niveau mondial, reste un enjeu majeur en termes de prévention et traitement. Alors que la recherche fondamentale identifie toujours plus de loci expliquant la prédisposition de certaines personnes à développer au cours de leur vie un glaucome,¹² une étude a établi une corrélation entre le glaucome et la présence d'athérosclérose.¹³ Côté pratique, il faut noter l'arrivée d'un implant pour la chambre antérieure, qui permet de libérer du bimatoprost (analogue des prostaglandines) sur une durée de 3 mois et d'obtenir une concentration intraoculaire 4400 fois supérieure à l'application par goutte (Durysta, Allergan, Irvine CA, États-Unis).¹⁴ Autre technologie: le développement d'un laser SLT (Selective Laser Trabeculoplasty) sans contact qui permet de traiter le trabéculum sans devoir apposer une lentille sur l'œil du patient ni toucher ce dernier. La durée du traitement est également raccourcie. Cet appareil est actuellement en étude de phase 3 avec l'essai multicentrique et randomisé GLAURIous (Belkin Vision, Israël)¹⁵.

IMMUNOLOGIE

Alors que le lien entre l'ophtalmologie et les maladies systémiques est établi depuis longtemps, nous découvrons chaque année de nouvelles interactions dans le domaine de l'immunologie. Citons pour commencer les effets indésirables oculaires des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) qui sont des anticorps immunomodulateurs utilisés dans certains cancers avancés afin d'augmenter la réponse immunitaire. Ces derniers peuvent déclencher toute une panoplie d'atteintes inflammatoires intra- et extra-oculaires, à commencer par des iridocyclites, des maculopathies, vasculites rétiniennes jusqu'aux myosites.¹⁶

De manière plus ciblée, relevons un lien entre un trouble de la surface oculaire associé à l'utilisation du dupilumab (anticorps monoclonal inhibant la voie des interleukines 4 et 13) pour le traitement de la dermatite atopique (et seulement de cette entité, puisque le dupilumab n'est pas associé à une atteinte oculaire lorsqu'il est utilisé pour d'autres pathologies atopiques).¹⁷

Les médecins utilisant ces thérapies immunologiques doivent être sensibilisés à ces associations de plus en plus nombreuses, afin de ne jamais banaliser ces effets secondaires qui peuvent parfois être responsables d'une cécité.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les rétinopathies et neuropathies optiques génétiques, causes de cécité et incurables jusqu'à présent, pourraient progressivement bénéficier de thérapies géniques permettant de stabiliser la pathologie et préserver la fonction visuelle encore présente
- La progression de la myopie dans le monde, attendue ces prochaines décennies, ainsi que les conséquences négatives sur les pathologies oculaires potentiellement causes de cécité qui en découlent et les coûts économiques y relatifs sont inquiétants
- Des outils utilisant l'intelligence artificielle sont progressivement introduits en clinique pour dépister la rétinopathie diabétique
- Les liens toujours plus forts entre l'ophtalmologie et les autres disciplines médicales impliquent une collaboration étroite entre les différents spécialistes

1 *Abràmoff MD, Lavin PT, Birch M, Shah N, Folk JC. Pivotal Trial of an Autonomous AI-Based Diagnostic System for Detection of Diabetic Retinopathy in Primary Care Offices. NPJ Digit Med 2018;1:39. DOI : 10.1038/s41746-018-0040-6

2 *Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and Safety of Voretigene Neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in Patients with RPE65-Mediated Inherited Retinal Dystrophy: A

Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial. Lancet 2017;390:849-60.

3 Gao J, Hussain RM, Weng CY. Voretigene Neparvovec in Retinal Diseases: A Review of the Current Clinical Evidence. Clin Ophthalmol 2020;14:3855-69.

4 *Biousse V, Newman NJ, Yu-Wai-Man P, et al. Long-Term Follow-Up after Unilateral Intravitreal Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy: The RESTORE Study. J Neuroophthal-

mol 2021;41:309-15.

5 Wang J, Li Y, Musch DC, et al. Progression of Myopia in School-Aged Children after COVID-19 Home Confinement. JAMA Ophthalmol 2021;139:293-300.

6 Aslan F, Sahinoglu-Keskek N. The Effect of Home Education on Myopia Progression in Children during the COVID-19 Pandemic. Eye (Lond) 2021;1-6.

7 **Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. Ophthalmology 2016;123:1036-42.

8 Saw SM, Gazzard G, Shih-Yen EC, Chua WH. Myopia and Associated Pathological Complications. Ophthalmic Physiol Opt 2005;25:381-91.

9 *Baird PN, Saw SM, Lanca C, et al. Myopia. Nat Rev Dis Primers 2020;6:99.

10 Bao J, Yang A, Huang Y, et al. One-Year Myopia Control Efficacy of Spectacle Lenses with Aspherical Lenslets. Br J Ophthalmol 2021;bjophthalmol-2020-318367.

11 Lam CSY, Tang WC, Tse DYY, et al. Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) Spectacle Lenses Slow Myopia Progression: A 2-Year Randomised Clinical Trial. Br J Ophthalmol 2020;104:363-8.

12 Nair KS, Srivastava C, Brown RV, et al. GLIS1 Regulates Trabecular Meshwork Function and Intraocular Pressure and Is Associated with

Glaucoma in Humans. Nat Commun 2021;12:4877.

13 *Song X, Li P, Li Y, et al. Strong Association of Glaucoma with Atherosclerosis. Sci Rep 2021;11:8792.

14 Medeiros FA, Walters TR, Kolko M, et al. Phase 3, Randomized, 20-Month Study of Bimatoprost Implant in Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension (ARTEMIS 1). Ophthalmology 2020;127:1627-41.

15 *Congdon N, Azuara-Blanco A, Solberg Y, et al. Direct Selective Laser Trabeculoplasty in Open Angle Glaucoma Study Design: A Multicentre, Randomised, Controlled, Investigator-Masked Trial (GLAUrious). Br J Ophthalmol 2021;bjophthalmol-2021-319379.

16 Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, et al. Adverse Effects of Immune-Checkpoint Inhibitors: Epidemiology, Management and Surveillance. Nat Rev Clin Oncol 2019;16:563-80.

17 Guex-Crosier Y, Di-Lucca J, Häusermann P, et al. Management of Dupilumab-Associated Ocular Surface Diseases in Atopic Dermatitis Patients. Swiss Med Wkly 2021;151:w30020.

* à lire

** à lire absolument