

Ce qui a marqué l'ophtalmologie en 2018

Prs CHIARA M. EANDI^a et THOMAS J. WOLFENBERGER^a

Rev Med Suisse 2019; 15: 355-7

La technologie devient de plus en plus présente dans l'ophtalmologie. Les nouvelles modalités d'imagerie ainsi que les analyses automatisées permettent une visualisation de la rétine à haute résolution et à grand champ de façon non invasive. Les avantages du point de vue clinique pour la population qui vieillit et qui présente des pathologies chroniques (cataracte, dégénérescence maculaire liée à l'âge, rétinopathie diabétique) sont immédiats: organisation de dépistage et prise en charge individualisée des patients. Les développements des implants rétinien progressent et un nouveau traitement pour les cicatrices cornéennes est désormais disponible.

Highlights in the field of ophthalmology

Technological advances in ophthalmology are becoming more and more important. New imaging instruments and software analysis allow ultra-wide field visualization of the retina non-invasively. This creates important clinical advantages for an aging population affected by chronic pathologies such as cataract, age related macular degeneration, and diabetic retinopathy. In particular, it will be possible to organize screening programs and an individualized approach and follow up of the patients. While new retinal implants are under development a new drug is now available for the treatment of corneal scars.

INTRODUCTION

Dans un monde de plus en plus global et interconnecté du point de vue des communications et de l'échange des données, l'ophtalmologie expérimente un développement des techniques d'imagerie qui permettent la visualisation des vaisseaux rétinien et sous-rétinien ainsi que l'extrême périphérie de façon non invasive, avec la possibilité d'organiser un dépistage à distance et une prise en charge, par le centre de référence, adaptée au patient individuel. La prospective sera l'interprétation automatique des données grâce à l'intelligence artificielle. Ces innovations technologiques ont un impact direct sur la prise en charge d'une population qui augmente et vieillit et qui peut présenter plusieurs pathologies invalidantes, comme la cataracte et la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou la rétinopathie diabétique. La rétine artificielle est déjà une réalité. Enfin, depuis septembre, le collyre à base de NGF (*neurotrophic growth factor*) est disponible en Suisse pour le traitement de la kératite neurotrophique.

LA PÉRIPHÉRIE RÉTINIENNE EST-ELLE IMPORTANTE?

L'imagerie ultra grand champ du fond d'œil est un formidable outil qui présente à la fois un intérêt dans le diagnostic, le suivi

et le traitement des pathologies de la rétine ainsi que des pathologies systémiques avec une atteinte oculaire. Ces dernières années ont vu se développer plusieurs appareils qui permettent d'accéder avec une facilité déconcertante à la rétine périphérique et de mieux analyser les lésions, avec un champ d'exploration de 200 degrés, soit une exploration de plus de 80% de la rétine. Récemment, une revue¹ porte l'attention sur l'importance de l'examen de la périphérie rétinienne dans de nombreuses pathologies de différentes étiologies (dégénératives, inflammatoires, traumatiques, tumorales et vasculaires) et tout particulièrement la rétinopathie diabétique. L'angiographie en fluorescence met en évidence l'étendue des territoires de non-perfusion ou la présence de néovaisseaux pré-rétinien non accessibles avec des appareils standards ni l'OCT-angiographie.² En particulier, cette dernière technique permet de visualiser de façon non invasive les détails des vaisseaux rétinien et choroïdien centraux jusqu'à 70°, son application restant pourtant limitée aux pathologies vasculaires.³ Les manifestations maculaires ne reflètent pas toujours la gravité des altérations présentes en périphérie. Pourtant, le diagnostic de la rétinopathie diabétique, qui représente encore aujourd'hui la principale cause de cécité dans les pays industrialisés, est amélioré grâce à l'imagerie multimodale ultra grand champ et permet d'optimiser la prise en charge des patients diabétiques.

RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE: LA DEUXIÈME VIE DE LA PHOTOCOAGULATION PANRÉTINIENNE

L'efficacité de l'administration intravitréenne des anti-VEGF est désormais confirmée pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique, si bien qu'on a tendance à oublier le traitement laser. Cependant, leur efficacité sur la possible amélioration de la perfusion des zones d'ischémie en périphérie et par conséquent sur la sensibilité rétinienne et le champ visuel n'a pas été encore démontrée. Au contraire, les résultats de la dernière étude du DRICR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) sur des patients atteints d'une rétinopathie diabétique proliférative (RDP) montrent une sensibilité rétinienne à 5 ans, supérieure dans le groupe de patients traités par photocoagulation panrétinienne (PPR) par rapport aux patients ayant reçu des anti-VEGF, alors qu'après 2 ans de traitement cette différence était inversée.⁴ Le champ visuel de ces patients traités en continu par injections intravitréennes (IVT) s'est dégradé, alors que celui des patients du groupe PPR est resté stable. De plus, il faut rappeler la possibilité de rupture de suivi des patients, qui atteint 25% à 4 ans comme le montre une étude récente menée sur 2300 patients avec une RDP traitée par PPR ou anti-VEGF.⁵ Ce phénomène peut devenir problématique surtout pour le sujet traité par injections intravitréennes d'anti-VEGF, car celui traité avec la PPR aura une stabilisation définitive et sera donc théoriquement à l'abri des complications prolifératives. Un suivi régulier ainsi qu'une discussion avec le patient sont notamment importants

^a Hôpital ophtalmique Jules-Gonin, Université de Lausanne, Fondation Asile des Aveugles, Avenue de France 15, 1000 Lausanne 7
Chiara.eandi@fa2.ch

pour faire comprendre que différer la PPR est possible, mais qu'à long terme, ce sera la solution à adopter, en attendant que la recherche nous apporte de nouveaux traitements. C'est donc le retour de la photocoagulation panrétinienne!

MACHINES OU HUMAINS?

Actuellement, l'intelligence artificielle (IA) est un sujet à la mode dans différents domaines. La possibilité pour un appareil de dépasser les performances des êtres humains n'est pas nouvelle. Une récente étude a évalué l'intérêt d'un modèle d'IA pour gérer le degré d'urgence à adresser un patient à un spécialiste de la rétine sur la base de l'analyse d'images d'OCT en 3D.⁵ Les résultats montrent que sur un ensemble de 997 patients avec différentes pathologies (néovaisseaux de la DMLA, néovaisseaux du myope fort, syndromes de l'interface, chorio-rétinite séreuse centrale) le modèle d'IA est supérieur (5,5% d'erreurs en moyenne) par rapport aux médecins spécialistes dans l'estimation du degré d'urgence. Il est donc évident que l'IA permettra d'interpréter des données dont le volume augmente avec les nouveaux appareils d'imagerie, et d'effectuer plus rapidement l'analyse pour un plus grand nombre de sujets, pour le bénéfice des patients. Cependant, le contact humain et l'empathie resteront des qualités fondamentales propres aux médecins, primordiales dans le rapport médecin-patient.

VISION ARTIFICIELLE

Un groupe de recherche de l'EPFL (Ecole polytechnique fédérale de Lausanne) et de l'Hôpital ophtalmique Jules-Gonin à Lausanne a récemment publié un nouveau concept pour un implant épitrénetinien qui arrive à stimuler la rétine des patients aveugles pour déclencher une vision artificielle.⁷ Bien que ce projet soit encore à un stade préclinique, le concept permettra d'utiliser pour la première fois un implant pliable qui s'ouvre une fois dans l'œil. Cette nouvelle technologie permettra d'insérer des implants beaucoup plus larges que ce qui est possible aujourd'hui, et le champ visuel généré par ce nouveau type d'implant sera par conséquent beaucoup plus large, permettant un déplacement potentiellement beaucoup plus aisé pour le patient.

CATARACTE ET DMLA: QUAND OPÉRER?

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans ses différentes formes est souvent associée à une cataracte; ces deux pathologies sont liées au vieillissement, avec une prévalence qui augmente parallèlement à l'espérance de vie. Tandis que les progrès techniques de la chirurgie de la cataracte sont avérés, des questions se posent depuis longtemps, notamment sur le développement ou l'aggravation d'une DMLA après une opération de la cataracte, les bénéfices d'une chirurgie chez un patient avec une DMLA initiale ou tardive et, finalement, le moment le plus adapté pour proposer l'opération à un sujet qui présente déjà des signes cliniques de DMLA.

Les auteurs d'une récente revue Cochrane n'ont pas trouvé un lien positif entre la chirurgie de la cataracte et la progression de l'atrophie chez les patients atteints d'une DMLA atrophique.⁸

Dans l'étude du *Fight Retinal Blindness Project*, deux groupes de patients présentant une DMLA avec une activité néovasculaire similaire ont été évalués.⁹ L'analyse a montré une légère augmentation du nombre d'IVT dans le groupe des sujets opérés par rapport au groupe témoin, suggérant donc une reprise de l'activité néovasculaire en postopératoire.¹⁰ Cependant, l'acuité visuelle chez les patients avec une DMLA néovasculaire 12 mois après chirurgie de la cataracte était significativement meilleure que dans le groupe des sujets témoins non opérés (c'est-à-dire ayant toujours leur cristallin) à condition que la chirurgie ait lieu plus de 6 mois après le début des IVT. Ces résultats sont encourageants pour les patients avec une DMLA et les ophtalmologues quand il faut prendre une décision par rapport à la chirurgie de la cataracte. Il faut toutefois rester prudent, car différents facteurs confondants peuvent influencer les résultats, comme les diverses échelles de standardisation de la cataracte et de la DMLA ainsi que des médiateurs de l'inflammation qui sont présents après chirurgie.

NOUVEAU COLLYRE POUR LE TRAITEMENT D'UNE MALADIE RARE

Au mois de juin 2017, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a autorisé la cénégermine en collyre (Oxervate) pour le traitement de la kératite neurotrophique modérée ou sévère, de l'adulte.¹¹ Il s'agit d'une maladie oculaire rare et invalidante, pouvant entraîner une perte de la vision, qui affecte moins de 5 personnes sur 10 000 et pour laquelle il n'existe actuellement pas de produit thérapeutique approuvé. L'origine de la kératite neurotrophique est liée à une atteinte du nerf trijumeau pouvant provoquer la perte de la sensibilité cornéenne. Dans ses formes les plus graves, elle peut causer des ulcères, une fonte et une perforation de la cornée, affectant les capacités visuelles des patients. La cénégermine est une forme recombinante du facteur de croissance des cellules nerveuses humaines (NGF) impliquée dans le développement, l'entretien et la survie des cellules nerveuses; c'est le premier traitement biologique autorisé pour cette indication.

Le traitement de cénégermine, administrée sous forme de collyre, vise à restaurer l'intégrité de la cornée. L'efficacité du traitement a été démontrée par deux études cliniques de phase II (NGF0214 et NGF0212), auxquelles ont participé 204 patients atteints d'une kératite modérée ou sévère. Les résultats révèlent qu'après huit semaines, un nombre supérieur de patients traités avec la cénégermine ont obtenu une cicatrisation complète de la cornée par rapport aux patients sous placebo.¹² Les sujets considérés comme totalement guéris à la fin des 8 semaines de traitement n'ont pas eu tendance à présenter de récurrences au cours des 12 mois de la période de suivi de l'étude. Plus spécifiquement, plus de 80% des 31 patients guéris après le traitement initial d'Oxervate (20 µg/ml), et pour qui une réponse était disponible, demeuraient totalement guéris à la fin de la période de suivi de 12 mois. Ce nouveau traitement est désormais disponible en Suisse depuis septembre 2018.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'imagerie multimodale ultra grand champ du fond d'œil permet d'optimiser la prise en charge des pathologies de la rétine ainsi que des pathologies systémiques avec une atteinte oculaire, en particulier la rétinopathie diabétique
- Le traitement de l'ischémie périphérique lors d'une rétinopathie diabétique proliférative est toujours la photocoagulation panrétinienne, même s'il est possible de la différer grâce au traitement de l'œdème maculaire par injections intravitréennes d'anti-VEGF
- L'intelligence artificielle (IA) dans les prochaines années permettra d'interpréter des données de l'imagerie rétinienne pour un plus grand nombre de sujets. Cependant, le contact humain et l'empathie resteront des qualités fondamentales propres aux médecins, primordiales dans le rapport médecin-patient
- Un nouveau type d'implant épirétinien est en cours de développement caractérisé par une taille beaucoup plus large et par conséquent un champ visuel aussi beaucoup plus large, permettant un déplacement potentiellement plus aisé pour le patient
- Oxervate (20 µg/ml) est un nouveau collyre disponible depuis septembre 2018 pour le traitement de la kératite neurotrophique modérée ou sévère, de l'adulte, une maladie oculaire rare et invalidante, pour laquelle il n'existe actuellement pas de produit thérapeutique approuvé. Le principe actif est la cénégermine, une forme recombinante du facteur de croissance des cellules nerveuses humaines (NGF) qui permet d'obtenir une cicatrisation complète de la cornée après huit semaines de traitement

- 1 * Quinn N, Csincsik L, Flynn E, et al. The clinical relevance of visualising the peripheral retina. *Progress in Retinal and Eye Research* 2018; S1350-9462(18)30039-9.
- 2 Sawada O, Ichihama Y, Obata S, et al. Comparison between wide-angle OCT angiography and ultra-wide field fluorescein angiography for detecting non-perfusion areas and retinal neovascularization in eyes with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256:1275-80.
- 3 ** Borrelli E, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders. *Prog Retin Eye Res* 2018;67:30-55.
- 4 ** Gross JG, Glassman AR, Liu D, et al. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2018;136:1138-48.
- 5 ** Obeid A, Gao X, Ali FS, et al. Loss to follow-up in patients with proliferative diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation or intravitreal anti-VEGF injections. *Ophthalmology* 2018;125:1386-92.
- 6 De Fauw J, Ledsam JR, Romera-Paredes B, et al. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med* 2018;24:1342-50.
- 7 ** Ferlauto L, Airaghi Leccardi MJ, et al. Design and validation of a foldable and photovoltaic wide-field

epiretinal prosthesis. *Nat Commun* 2018;9:992.

8 * Casparis H, Lindsley K, Kuo IC, et al. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD006757.

9 ** Daien V, Nguyen V, Morlet N, et al. Outcomes and predictive factors after cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration. The Fight Retinal Blindness Project. *Am J Ophthalmol* 2018;190:50-7.

10 * Starr MR, Mahr MA, Barkmeier AJ, Iezzi R, Smith WM, Bakri SJ. Outcomes of cataract surgery in patients with exudative age-related macular degeneration and macular fluid. *Am J Ophthalmol* 2018;192:91-7.

11 https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/oxervate-epar-product-information_fr.pdf

12 Sacchetti M, Bruscolini A, Lambiase A. Cenergermin for the treatment of neurotrophic keratitis. *Drugs Today (Barc)* 2017;53:585-95.

* à lire

** à lire absolutement