

L'année ophtalmologique

Quoi de neuf en rétine : innovations et perspectives d'avenir



O. SEMOUN

CHI Créteil, Institut d'Ophtalmologie du Panthéon, PARIS.

Le domaine de la rétine évolue à une vitesse fulgurante, transformant en profondeur notre approche diagnostique et thérapeutique. Entre thérapie génique, imagerie de nouvelle génération, techniques chirurgicales innovantes et intégration de l'intelligence artificielle, les nouveautés s'accumulent pour améliorer la prise en charge de nos patients. Nous abordons dans cet article les principales avancées significatives.

Innovations en thérapie génique

La thérapie génique représente l'une des approches les plus prometteuses pour les maladies rétinienne héréditaires. Le voretigène néparvovec, première thérapie approuvée par la FDA pour le traitement de certaines dystrophies rétinienne (amaurose congénitale de Leber et rétinite pigmentaire) secon-

naires à une mutation du gène RPE65, a démontré une amélioration significative de l'acuité visuelle, souvent de deux à trois lignes, avec des effets maintenus sur plusieurs années. Plus récemment, des stratégies mutations-agnostiques (c'est-à-dire ciblant simultanément un ensemble de mutations) basées sur l'édition génomique, comme CRISPR/Cas9, sont en cours d'évaluation. Ainsi, dans l'étude BRILLIANCE (NCT03872479) utilisant EDIT-101 pour la rétinite pigmentaire associée au gène CEP290, environ 40 à 50 % des patients ont gagné trois lignes d'acuité visuelle. Ces approches qui ciblent une multitude de mutations par des mécanismes d'édition ou d'interférence ARN, laissent espérer une offre thérapeutique à un plus large spectre de dystrophies rétinienne héréditaires en simplifiant la stratégie thérapeutique.

Avancées en imagerie rétinienne

L'imagerie rétinienne a également connu des progrès marquants, en améliorant la qualité diagnostique et l'analyse sémiologique des atteintes rétinienne. L'OCT



Fig. 1 : OCT de nouvelle génération Dream OCT. Rétinopathie diabétique proliférante.

spectral domain (SD-OCT) et *swept source* (SS-OCT) permet d'atteindre des résolutions allant jusqu'à 3 microns, facilitant la détection des microdétails anatomiques. Par ailleurs, l'OCTA (OCT-Angiographie), qui offre une visualisation non invasive du réseau vasculaire, gagne en résolution et en largeur du champ d'acquisition (**fig. 1 et 2**). Un traitement des images permet de diminuer les artefacts. Cette technique remplace de plus en plus l'angiographie à la fluorescéine et est même devenue l'examen de première intention dans de nombreuses pathologies vasculaires. Toutes ces améliorations permettent un traitement plus ciblé de certaines affections, notamment grâce au laser. Ainsi les appareils de laser à navigation automatisée comme le Navilas offrent la possibilité de choisir la zone de traitement directement dans l'image rétinienne chargée capturée ou chargée au préalable (**fig. 3**).

L'imagerie à champ large (*wide field* et *ultra-wide field*) permet quant à elle d'examiner plus de 80 % de la surface rétinienne, essentielle pour détecter les lésions périphériques, notamment dans les pathologies vasculaires et génétiques.

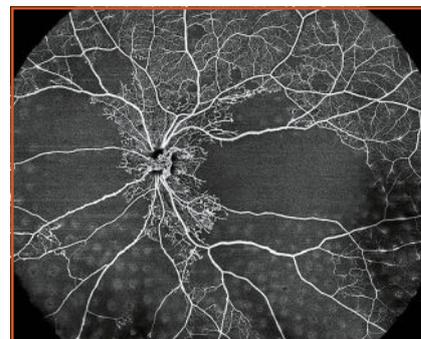


Fig. 2 : OCT de nouvelle génération Toward Pi. Ischémie rétinienne dans le cadre d'une rétinopathie diabétique.

L'année ophtalmologique

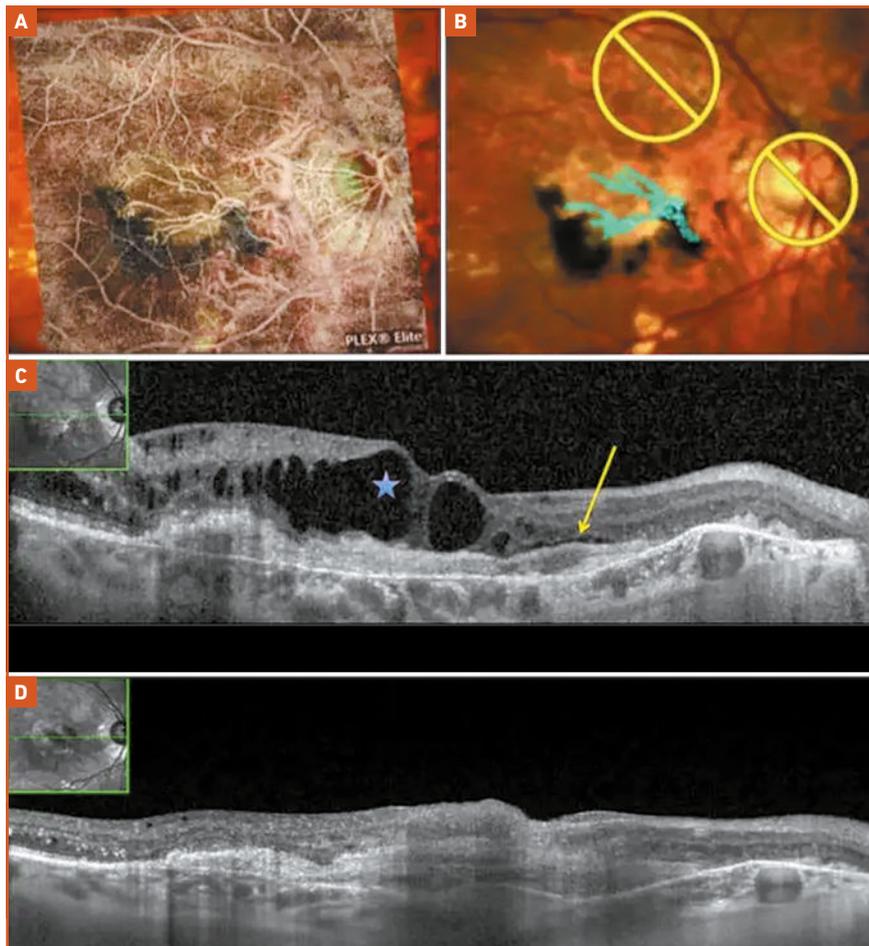


Fig. 3 : Laser à navigation Navilas (source : Amoroso F, Souied E H, Cohen S Y *et al.* OCTA-guided navigated laser therapy for advanced macula neovascularization secondary to age related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*, 2021;31:3182-3189).

Innovations chirurgicales

Les innovations ne se limitent pas aux traitements médicamenteux ; elles révolutionnent également le domaine chirurgical. Des équipes travaillent sur la possibilité de réaliser des vitrectomies en dehors du bloc opératoire, dans un environnement moins contraignant, grâce à la miniaturisation des instruments (25- et 27-gauge) et aux systèmes transconjonctivaux sans suture. Une étude japonaise a rapporté un taux de succès anatomique de 97,3 % dans une série de plus de 800 cas de décollement de rétine réalisés en cabinet, démontrant que le passage à des environnements moins institutionnels peut être sécurisé et efficace.

L'OCT peropératoire devient de plus en plus incontournable. Non seulement dans les chirurgies vitréo-rétiniennes mais également pour le segment antérieur.

Le *port delivery system* (PDS) pour anti-VEGF distribué par le laboratoire Roche en France, récemment réintroduit après des ajustements techniques (notamment la correction du problème de septum défectueux) permet désormais de prolonger l'intervalle entre les injections à environ 6 mois. Un remplissage du réservoir est nécessaire 2 fois par an. L'étude de phase III Pagoda est en cours. Elle évalue l'efficacité de ce système, comparé aux injections mensuelles de ranibizumab.

Des essais utilisant des cellules souches embryonnaires ont été lancés pour traiter la rétinite pigmentaire. Ces "patches" cellulaires visent à régénérer les zones rétiniennes atteintes.

Une offre accrue en anti-VEGF

L'offre thérapeutique dans le traitement des pathologies rétiniennes exsudatives se renforce. Aux anti-VEGF historiques (ranibizumab et aflibercept) se sont ajoutés le brolicizumab, puis récemment le faricimab, et plus récemment l'aflibercept 8 mg. L'objectif affiché est de gagner en durabilité et en assèchement. Comme pour tout nouveau traitement, il existe une incertitude quant aux effets secondaires et à leur fréquence, et plus particulièrement les manifestations inflammatoires. Pour le brolicizumab, le taux d'inflammation intraoculaire serait de 2 à 10 % selon les études et les populations étudiées, dont 0,2 à 2 % de vascularites rétiniennes et/ou d'occlusions vasculaires. Pour le faricimab, le taux d'inflammation intraoculaire serait de 0,1 à 3 % (dont 0 à 0,02 % de vascularite rétinienne et d'occlusion vasculaire).

Enfin, un nombre conséquent de biosimilaires sont déjà sur le marché en cours d'approbation commerciale, d'abord pour le ranibizumab puis pour l'aflibercept 2 mg.

Intelligence artificielle et big data en rétine

L'intelligence artificielle (IA) transforme progressivement le diagnostic et le suivi des maladies rétiniennes. Des algorithmes de *deep learning* sont désormais capables de reconnaître de plus en plus de pathologies, avec un diagnostic fin du stade de rétinopathie diabétique, de rétinopathie du prématuré d'occlusion veineuse ou d'atrophie secondaire à une dystrophie rétinienne. Des outils comme RETFound sont capables de détecter plus de trente pathologies rétiniennes. Et de

■ L'année ophtalmologique

prédire des risques systémiques (infarctus, insuffisance cardiaque). Des équipes américaines (Harvard) proposent même un dépistage de la rétinopathie diabétique à partir d'une simple photo de l'iris. Le projet français EVIRED mené sur 3 085 patients suivis dans 14 centres pendant 1 à 3 ans a comme objectif de prédire l'évolution de la rétinopathie diabétique et de guider le traitement, à partir de données multimodales, incluant une imagerie rétinienne multiple (rétinophoto, OCT, OCTA), des données biologiques et cliniques. Le déploiement en pratique courante est néanmoins freiné par l'absence de modèle économique et par une incertitude concernant la responsabilité inhérente au diagnostic.

■ Rétinopathie et maculopathie diabétique

L'étude Lens, présentée au congrès de l'American Diabetes Association (ADA) en juin 2024, a confirmé l'efficacité du fénofibrate pour prévenir la progression de la rétinopathie diabétique. Les résultats montrent une diminution de 27 % de la progression de la rétinopathie à 4 ans chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 traités par fénofibrate. Une autre étude publiée en décembre 2024 a mis en évidence les bénéfices potentiels des inhibiteurs du SGLT2, comme l'empagliflozine, dans la prise en charge de la rétinopathie diabétique. Chez les patients diabétiques de type 2, ce traitement permettrait de stabiliser l'incidence de la rétinopathie non proliférante et pourrait réduire le risque de progression de la rétinopathie.

Certains traitements de l'œdème maculaire diabétique en cours de développement sont encourageants. Nous pouvons citer l'OCS-01 (dexaméthasone en traitement topique). Après une phase II encourageante, l'étude de phase Diamond 2 est en cours. Le RZ402 est un inhibiteur oral de kalicrine plasmatique par voie orale, qui est un anti-inflammatoire ciblant la kalicrine-kinine.

■ Myopie

La fréquence de la myopie augmente de façon exponentielle dans les pays dits "développés" et pourrait toucher plus de 7 milliards d'individus en 2050. Les facteurs de risque de progression sont les antécédents familiaux, l'exposition à la lumière artificielle et une exposition prolongée aux écrans. Pour freiner son évolution, on préconise d'augmenter le temps en extérieur, une exposition accrue à la lumière naturelle et d'adapter la distance de lecture, de façon qu'elle soit supérieure à 30 cm. Différents verres freinateurs sont commercialisés avec des technologies différentes (Essilor Stellest, Hoya Miyosmart par exemple). Des lentilles freinatrices sont également sur le marché ainsi que des lentilles rigides en port nocturne (orthokératologie). L'atropine diluée à différentes doses est également efficace mais nécessite une préparation hospitalière, avec un effet rebond à l'arrêt. Un traitement combiné par verres et atropine est possible en cas de résistance. Les traitements sont à maintenir au long cours jusqu'à 25 ans.

■ Conclusion

Les actualités en rétine sont marquées par une convergence de technologies innovantes et de nouvelles thérapeutiques. Des avancées en thérapie génique, avec des gains d'acuité visuelle significatifs et une réduction du fardeau thérapeutique, aux innovations en imagerie, en passant par des techniques chirurgicales mini-invasives et l'intégration de l'intelligence artificielle, chaque domaine contribue à une médecine de plus en plus personnalisée et efficace.

POUR EN SAVOIR PLUS

- STEVANOVIC M *et al.* Treatment and Technology: The Future of Retina Care. *Ophthalmology Times Europe*, octobre 2024.
- EICHENBAUM DA, AUGUSTIN AJ. Novel Surgical Techniques to Master. *Retina Today*, janvier/février 2025.
- CRAGO SM. AI Advancements in Ophthalmology: What's New in 2023 So Far. *Modern Retina*, juin 2023.
- DLUGOSS M, DUGEL P. Advancements in Retina: 2023 Highlights and 2024 Forecasts. *Ophthalmology 360*, 2024.
- HO AC *et al.* New Gene Therapy for Retinitis Pigmentosa Shows Promise. *American Academy of Ophthalmology*, 2024.
- SHAKIR OR, ALMEIDA DRP, MEI CK, AABERGTM JR. Office-based surgery: Our first 700 cases. *Retina Times*, 2024;42: 34-37.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: Novartis, Bayer, Abbvie, Roche, Biogen, Horus.