

Congrès ARMD

Palais des congrès, Juan-les-Pins, 10 et 11 décembre 2022

Les 10 et 11 décembre derniers s'est déroulée l'édition 2022 du congrès ARMD. Une « Opération One Shot » pour se mettre à jour sur toute l'actualité de la rétine, sans s'y restreindre. L'essentiel à retenir est l'arrivée prochaine des nouvelles thérapeutiques dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire et atrophique, et dans l'œdème maculaire diabétique (OMD). Nous présentons ici les principaux points soulevés.

Actualités

Littérature 2022

En introduction à la session « Actualités », le Dr Isabelle Aknin a présenté le travail de l'équipe du Dr Lawrence Yannuzzi [1] qui a montré l'association entre les **pseudo-drusen** (ou drusen bleus, [*subretinal drusenoid deposit*]) et l'**augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral** et de déséquilibre du cholestérol, avec baisse du HDL, ou « bon cholestérol », et augmentation du LDL, ou « mauvais cholestérol ». Il ne faut donc pas hésiter à adresser ces patients à un cardiologue !

Notons qu'en OCT-A, les pseudo-drusen sont associés à une diminution importante du flux de la choriocapillaire. Des études restent à faire pour savoir si la diminution du flux pourrait être en cause dans la pathogenèse des pseudo-drusen. Cet amincissement de la

choroïde est aussi retrouvé dans la DMLA atrophique. Dans cet esprit, une équipe argentine a proposé en 2022 une angioplastie pneumatique à l'origine de l'artère ophtalmique pour traiter des DMLA, partant du principe que le défaut de perfusion de la choroïde pouvait être la cause des anomalies microvasculaires et de la baisse de l'acuité visuelle [2]. Sur les 5 patients qui ont été opérés, 4 patients présentaient des plaques athéromateuses de l'artère ophtalmique et ont eu une amélioration de leur acuité visuelle qui se maintenait à 6 mois lors de la publication de leurs travaux.

Euretina

Le Dr Alban Comet a rapporté de l'Euretina 2022 le travail d'une équipe [3] qui a étudié les décollements de la rétine *macula-off* et décrit une classification de l'imagerie de la rétine en OCT en 5 stades selon l'aspect OCT (*figure 1*) :

1- Séparation simple de la ré-

tine et de l'épithélium rétinien ;
2- Allongement des articles externes des photorécepteurs ;
3- « Hydratation des feuillets rétiens » avec aspect festonné de la rétine externe ;

4- Diminution de l'hydratation des feuillets et épaissement des articles externes ;

5- Amincissement et « atrophie » de la rétine externe.

Ces stades sont corrélés au potentiel de récupération post-opératoire, et les 3 premiers ont un meilleur pronostic sur l'acuité visuelle. Cette classification permettrait de mieux estimer et de discuter le potentiel de récupération. Ce travail a été récemment publié [3].

AAO

Le Dr Hatem Zeghidi a fait un point sur l'édition 2022 de l'AAO et a notamment rapporté les résultats de l'étude PHOTON [4] qui compare, chez des patients présentant un œdème maculaire diabétique (OMD) récemment diagnostiqué, l'utilisation de l'aflibercept 8 mg en phase III dans l'OMD avec 3 bras :

- aflibercept 8 mg en Q12 ;
- aflibercept 8 mg ;
- aflibercept à la dose habituelle de 2 mg en Q8.

Avec un suivi sur 2 ans.

L'étude retrouve un effet comparable dans les 3 bras, avec la même bonne tolérance. Ce nouveau dosage permettrait d'espacer de façon significative les injections.

L'étude PULSAR [5], avec le même schéma sur des DMLA néovasculaires non traitées auparavant, montre des résultats

similaires sur 1 an : efficacité comparable des 3 bras avec une bonne tolérance des injections.

Neuro-ophtalmologie

Enfin, dans cette session « Actualités », le Pr Valérie Touitou a fait un tour d'horizon des dernières nouveautés en neuro-ophtalmologie.

NMOSD ou maladies du spectre de la neuromyéélite optique

Les névrites optiques sont classées en démyélinisantes et non démyélinisantes. Parmi les démyélinisantes, on distingue les névrites optiques typiques de la sclérose en plaques, et les névrites optiques atypiques : les maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD).

- Parmi les NMOSD, la **maladie de Dewick** touche le plus souvent les femmes. Ce sont souvent des atteintes bilatérales avec des prises de contraste plus larges à l'IRM. Elles ont un pronostic clairement aggravé par un retard de prise en charge par solumédrol. Il faut les reconnaître car elles peuvent être aggravées par la prise d'interféron ou de natalizumab (si on les confond avec une sclérose en plaques). On a un recours accru aux échanges plasmatiques, en milieu spécialisé. **Ces traitements doivent être entrepris dans les plus brefs délais**, afin de réduire la gravité et la durée des poussées et de limiter le risque de handicap. L'atteinte bilatérale n'est pas nécessaire au diagnostic. Un diagnostic de névrite associée à la présence des **anticorps anti-AQP4** suffit. Encore

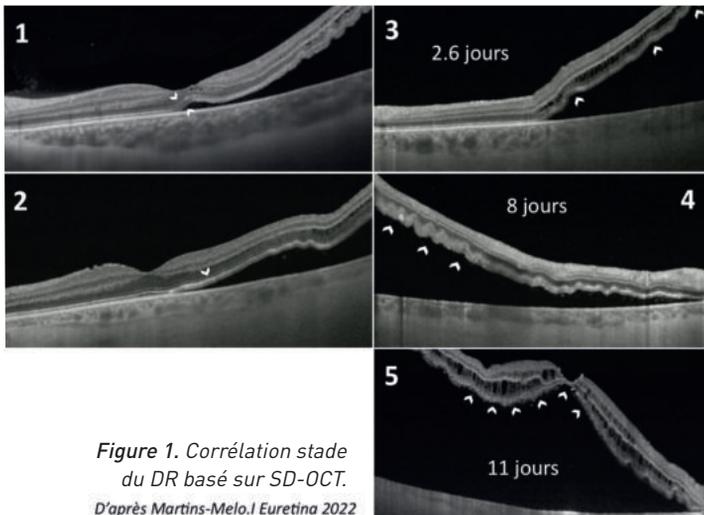


Figure 1. Corrélation stade du DR basé sur SD-OCT. D'après Martins-Melo. I Euretina 2022

faut-il les rechercher.

- Les névrites optiques associées aux **anticorps anti-MOG** sont un **diagnostic différentiel de NOIA**. Elles peuvent toucher des patients plus âgés, avec la présence d'un œdème papillaire uni- ou bilatéral et soit des douleurs à la mobilisation du globe, soit un scotome très central. Elles restent encore largement sous-estimées. Leur réponse à un traitement adapté est bonne, mais le traitement est différent : bolus de solumédrol pendant 4 jours, plasmaphérese et éventuellement (discuté au cas par cas) immunosuppresseurs.

Le professeur Toutou nous a ensuite alertés sur les hypertensions intracrâniennes idiopathiques, dont l'incidence explose : de 1/100 000, l'incidence passe à 5/100 000 pour les personnes de poids normal, et même 20/100 000 pour celles en surpoids. Outre les céphalées chroniques persistantes, cette pathologie entraîne des handicaps fonctionnels majeurs dans 25% des cas.

- L'œdème papillaire peut être unilatéral.

- Il faut demander en urgence une IRM ou un scanner avec une analyse du temps veineux. Le système glymphatique (lymphatique de l'arachnoïde) vient d'être mis en évidence grâce à la qualité de l'imagerie.

- Éventuellement on demandera une ponction lombaire avec analyse du liquide et prise de pression.

- Les facteurs déclenchants à rechercher sont une anémie et une apnée du sommeil.

- Il faut donc y penser devant un patient associant des **céphalées persistantes, un œdème papillaire, même unilatéral, et un surpoids**. Y penser, c'est

sauver.

Enfin, une information : la thérapie génique de certaines maladies de Leber (atteinte du gène 11778) est prise en charge par la Sécurité sociale et ces patients peuvent être adressés à des centres spécialisés.

DMLA

En ouverture de la session consacrée à la DMLA, le Dr Aknin a rappelé que l'inflammation est souvent impliquée dans les pathologies rétinienne.

Quelle est la situation en France ?

Le Pr Corinne Dot a présenté l'intérêt croissant des études en Big Data, et en particulier les résultats de l'étude LANDSCAPE [6], fondés sur des chiffres obtenus sur l'ensemble des données administratives de la Sécurité sociale qui a permis d'analyser 53 000 patients traités pour un OMD entre 2008 et 2018.

On remarque une incidence croissante de patients traités pour un OMD, corrélée à l'apparition des molécules d'anti-VEGF. Cette étude permet de mettre en évidence les comorbidités chez ces patients qui sont pour les trois quarts traités pour une hypertension artérielle, 15% pour une cardiopathie ischémique et 12% pour un accident vasculaire cérébral (AVC).

Une étude similaire [7] portant sur des patients traités pour une DMLA entre 2008 et 2018 montre que 17% d'entre eux sont traités par hypotonisants locaux et 13% sont suivis pour un diabète associé.

Ces études en Big Data, qui permettent d'avoir des relevés des données nationales mesurées, et non plus estimées, présentent aussi des inconvénients car elles portent seulement sur

des patients traités et manquent de précision sur les pathologies (œil traité par exemple, ou niveau d'hémoglobine glyquée).

Faut-il assécher les formes réfractaires ?

Le Pr Hussam El Chehab a abordé l'assèchement des formes réfractaires dans les DMLA exsudatives.

Ces formes réfractaires sont définies par 2 critères selon l'étude de Y. Yang *et al.* [8] :

- un critère fonctionnel décrit comme une perte d'acuité visuelle de 5 lettres ;

- un critère anatomique avec persistance de fluide en OCT, quelle que soit sa localisation. Notons que la fréquence des injections, notamment pour les patients injectés en Q4, ne fait pas partie de ces critères.

Il faut également penser aux diagnostics différentiels des formes réfractaires : les **pseudokystes dégénératifs** en regard des zones atrophiques, et plus récemment décrits par l'équipe de D. Sarraf [9], des **lames hyporéfléctives** autour et au sommet de **volumineux DEP** (figure 2).

Le traitement des formes réfractaires a pour objectif de diminuer le nombre d'injections intravitréennes et d'améliorer anatomiquement les patients. On a proposé :

- une diminution des intervalles d'injection en dessous de 4 semaines (pas d'efficacité visuelle, seuls 25% des patients améliorent leurs images OCT) ;

- un **switch** de molécule (pas d'espacement des IVT, faible efficacité anatomique) ;

- une bithérapie anti-VEGF/corticoides (cette association diminue le nombre d'injections) ;

- de l'aflibercept à haute dose (8 mg), qui permet de diminuer les IVT ;

- les nouvelles molécules : brolocizumab ou faricimab.

Nouvelles molécules : que disent les études ?

Le Dr Hassiba Oubraham a fait une synthèse des nouvelles molécules et de nos attentes. Une étude de la FRB [10] a montré que, avec les anti-VEGF actuels, 70% des patients sont traités avec un intervalle inférieur à 8 semaines entre chaque injection à 1 an. On espère augmenter cet intervalle et aboutir à une meilleure sécurité et une meilleure facilité d'utilisation avec les nouvelles molécules.

Pour le **brolocizumab**, les études HAWK et HARRIER ont montré que plus de 50% des patients étaient maintenus à un régime Q12 à la semaine 48, avec une **belle efficacité anatomique**. Mais on retrouve un **taux d'inflammation** qui reste important (environ 4,5%), ainsi qu'un risque accru d'**accident vasculaire rétinien**. Cette efficacité supérieure est confirmée par l'étude TALON qui compare le brolocizumab à l'aflibercept. Malheureusement, cette étude confirme pour le brolocizumab presque 5 fois plus de compli-

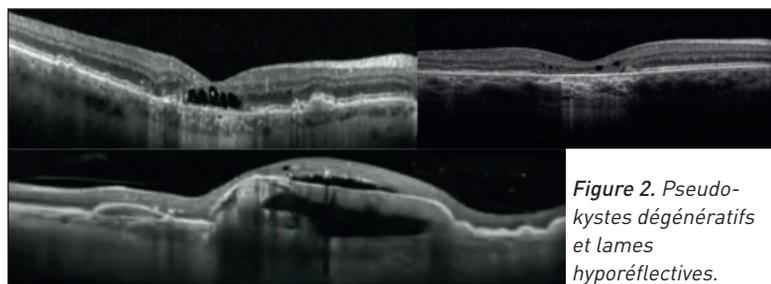


Figure 2. Pseudokystes dégénératifs et lames hyporéfléctives.

cations inflammatoires et d'accidents vasculaires rétinien. Nous y reviendrons.

Le **faricimab** est un nouvel anticorps injectable intravitréen avec une double activité anti-VEGF-A et anti-angiopoïétine-2 afin d'inhiber à la fois l'inflammation et la néovascularisation. Les études TENAYA et LUCERNE, randomisées de phase III, comparaient le faricimab et l'aflibercept 2mg. Pour le faricimab, le protocole prévoyait la première année 4 injections d'induction mensuelle puis une évaluation permettait de répartir les patients en 3 groupes injectés en régime fixe Q8, Q12 ou Q16. La deuxième année, le rythme d'injection était adapté selon l'activité de la maladie. Pour l'aflibercept 2mg, après 3 IVT d'induction, les injections étaient faites en Q8 durant les 2 ans.

Ces études ont montré que plus de 70% des patients sous faricimab gardaient un intervalle de Q12 ou plus à 112 semaines de suivi, avec une **non-infériorité sur l'acuité visuelle et une bonne tolérance**. Un espoir de traitement plus espacé bien toléré et néanmoins efficace.

Le futur réside aussi dans la thérapie génique, avec plusieurs essais portant notamment sur l'injection de gènes codant pour des molécules anti-VEGF.

Reconnaître les inflammations avant d'injecter

Les Drs Federico Maestri et Christine Fardeau ont présenté les dernières recommandations concernant le dépistage et la surveillance des effets indésirables d'inflammation oculaire survenant dans le cadre du nouvel anti-VEGF brolocizumab chez les patients souffrant d'une DMLA. Le brolocizumab a démontré sa

non-infériorité par rapport à l'aflibercept en permettant d'espacer à 12 semaines l'intervalle moyen d'injection chez 45% des patients (vs 20% pour l'aflibercept). Toutefois, **l'inflammation oculaire est le principal effet indésirable** du brolocizumab, avec jusqu'à 8% d'épisodes inflammatoires dont 1,4% de vascularites occlusives avec une baisse d'acuité visuelle définitive. Retenons que 50% des épisodes inflammatoires surviennent dans les 3 premiers mois et 75% dans les 6 premiers mois.

Dans ce contexte, il est important **d'identifier les patients à risque d'inflammation** avant d'injecter : antécédent d'uvéïte – qu'elle soit infectieuse ou inflammatoire –, antécédent de maladie systémique avec traitement prédisposant à une inflammation, notamment les bisphosphonates, la rifabutine, et les nouvelles immunothérapies anticancéreuses. Un **examen rigoureux** (figure 3) est justifié avec mesure de l'acuité visuelle, fond d'œil dilaté et exa-

men au verre à 3 miroirs facilitant entre autres la recherche d'une hyalite en périphérie et d'un tyndall vitréen antérieur en lampe à fente et en OCT.

Il est de plus recommandé de **les contrôler mensuellement**, et ce dès le premier mois après les injections de brolocizumab. La présence de dépôts prérétiniens à l'OCT de contrôle doit alerter.

Reconnaître les atrophies : DMLA et autres

À l'aide de nombreux cas cliniques bien documentés, le Dr Émilie Mercé a montré que toute atrophie n'est pas une DMLA. Il est important de bien interroger les patients à la recherche d'une atypie, par exemple une héméralopie, une photophobie, et de demander les éventuels antécédents familiaux et les prises de rétino-toxiques (par exemple : antipaludéens de synthèse).

Il faut aussi remarquer à l'examen une **absence de drusen**, une atteinte trop symétrique ou au contraire unilatérale, et bien examiner la périphérie.

Les diagnostics différentiels sont nombreux : péricévitopathe dans le Stargardt, EMAP (*Extensive Macular Atrophy with Pseudodrusen*), dystrophie cristalline de Bietti, pour ne citer que ceux-là. Il ne faut pas hésiter à demander un ERG et un génotypage si on suspecte une origine génétique.

Photobiomodulation : et si ça fonctionnait ?

Jusqu'à aujourd'hui, il n'y avait pas de traitement validé pour les formes précoces de DMLA, en dehors des compléments alimentaires.

La photobiomodulation consiste en la délivrance de 3 longueurs d'onde différentes par des LED (590, 660 et 850 nm) afin de modifier l'environnement métabolique maculaire en faveur d'une bioprotection.

L'étude LIGHTSIDE III présente les résultats de ce traitement. Elle a comparé de manière randomisée sur 148 yeux la photobiomodulation avec un traitement placebo (mêmes longueurs d'onde avec une énergie divisée par 50) avec des gains significatifs sur l'acuité visuelle, une diminution du volume des drusen et une diminution de la survenue de nouvelles zones d'atrophie géographique.

Le Pr John Conrath a fait part de son retour d'expérience : la photobiomodulation se réalise en consultation. Elle est déléguable à un assistant médical, sans nécessité de dilatation pupillaire, en 9 séances de 5 minutes chacune par œil, à répartir sur 3 à 4 semaines. L'indication principale est la présence de drusen sévères confluents mais plusieurs questions persistent, notamment l'intérêt de l'extension aux formes de DMLA atrophiques et la possibilité de retraitement.

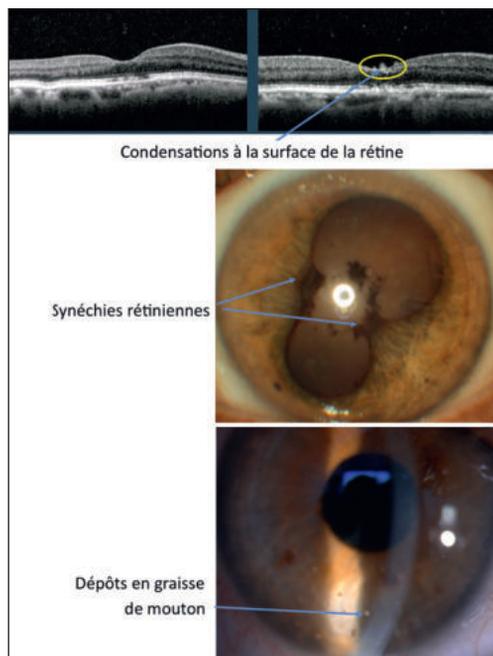


Figure 3. Signes d'inflammation.

Hématomes

Toujours dans la DMLA, le Dr Émilie Mercé a présenté les réflexes de bonne pratique concernant le diagnostic, l'orientation et la prise en charge des patients souffrant d'hématomes maculaires. Les facteurs de risque reconnus sont les traitements anticoagulants et l'hypertension artérielle mal équilibrée. Le bilan initial de cette pathologie comporte un OCT balayant l'intégralité de l'hématome, complété si besoin par une angiographie. Une échographie est parfois nécessaire en présence d'une hémorragie intravitréenne diffuse masquant la rétine.

L'hématome maculaire est une urgence thérapeutique. La toxicité du sang sur les photorécepteurs commence dès 24 heures et devient majeure à 7 jours. Le saignement peut survenir à différents étages anatomiques et l'OCT en précise la localisation : sous-hyaloidien, sous la membrane limitante interne, sous-rétinien ou sous-épithélial.

Il est particulièrement important de recueillir l'acuité visuelle antérieure du patient, les dates des dernières IVT en cas de DMLA, ainsi que le statut de l'œil adelphe, et de rechercher une prise éventuelle d'anticoagulants (dosage de l'INR le cas échéant). Une attention particulière doit être portée à l'équilibre de la tension artérielle du

patient.

Différentes approches thérapeutiques ont été proposées :

- en cas de saignement sous-hyaloidien, une hyaloidotomie au laser YAG est possible (4 à 5 impacts à moins de 9 mJ), dont les effets indésirables sont équivalents à ceux de la vitrectomie. Une procédure chirurgicale par vitrectomie est, elle aussi, licite ;
- devant un saignement sous-rétinien de petite taille, extrafovéolaire, ancien ou pour lequel l'acuité visuelle récupérable est basse, il convient de préférer un traitement médical, consistant en des injections d'anti-VEG soutenues à un rythme mensuel sur au moins 6 mois. Les hématomes situés sous l'épithélium pigmentaire bénéficient des mêmes modalités de traitement ;
- en présence d'un saignement

volumineux, fovéolaire, datant de moins de 15 jours et pour lequel le pronostic visuel est favorable, on retiendra l'indication chirurgicale de vitrectomie de déplacement pneumatique. Le Dr Mercé réalise cette procédure en s'aidant de 0,1 à 0,2 mL de rtPA (dilution de 100 mg/mL) injecté en sous-rétinien par rétinotomie de 41 G. Elle effectuée dans le même temps une injection peropératoire d'anti-VEGF directement en sous-rétinien. Cette vitrectomie/injection est suivie d'un tamponnement interne provisoire au gaz.

Conclusion

Beaucoup d'évolutions cette année, avec la promesse d'une meilleure prise en charge de la DMLA. Retenons de ce début de session :

- trois urgences : les neuromyé-lites optiques, l'hypertension intracrânienne idiopathique et les hématomes maculaires ;
- le lien entre pseudo-drusen et maladies cardiovasculaires ;
- la nécessité de s'assurer du diagnostic avant de traiter (les DMLA réfractaires et bientôt les DMLA atrophiques) ;
- la nécessité d'apprivoiser les nouveaux traitements, en particulier le brolicizumab ;
- et l'espoir à plus long terme apporté par le faricimab et l'aflibercept 8 mg.

Alexandre Bourdin

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Isabelle Aknin

Golfe-Juan et Cannes

Références bibliographiques

- [1] Thomson RJ, Chazaro J, Otero-Marquez O *et al.* Subretinal drusenoid deposits and soft drusen: Are they markers for distinct retinal diseases? *Retina.* 2022;42(7):1311-8.
- [2] Lylyk I, Bleise C, Lylyk PN *et al.* Ophthalmic artery angioplasty for age-related macular degeneration. *J Neurointerv Surg.* 2022;14(10):968-72.
- [3] Martins Melo I, Bansal A, Naidu S *et al.* Morphologic stages of rhegmatogenous retinal detachment assessed using swept-source OCT. *Ophthalmol Retina.* 2022;S2468-6530(22)00595-4.
- [4] Brown D. Intravitreal aflibercept injection 8mg for diabetic macular

edema: 48 week results from the phase 2/3 PHOTON trial. AAO 30 septembre 2022, communication orale.

[5] Lanzetta P. Intravitreal aflibercept injection 8mg for neovascular age related macular degeneration: 48 week results from the phase 3 PULSAR trial. AAO 30 septembre 2022, communication orale.

[6] Creuzot-Garcher C, Massin P, Srour M *et al.* Epidemiology of treated diabetes ocular complications in France 2008-2018- The LANDSCAPE French nationwide study. *Pharmaceutics.* 2022;14(11):2330.

[7] Creuzot-Garcher C, Srour M, Baudin F *et al.* Incidence and

prevalence of neovascular ARMD in France between 2008 and 2018: The LANDSCAPE study. *AAO 2022 et Ophthalmol Sci.* 2022; 2(1):100114.

[8] Amoaku WN, Chakravarthy U, Gale R *et al.* Defining response to anti-VEGF therapy in neovascular AMD. *Eye (Lond).* 2015;29(6):721-31.

[9] Hilely A, Au A, Bailey Freund K *et al.* Non-neovascular AMD with subretinal fluid. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(10):1415-20.

[10] Arnold JJ, Campain A, Barthelmes D *et al.* Two-year outcomes of "treat and extend" intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2015;122(6):1212-9.