



Rétine médicale

Clément Dubois-Roussel, Claire Scemama Timsit, Thomas Jouffroy, Armelle Cahuzac, Martine Mauget-Faÿsse, Benjamin Wolff

Fondation ophtalmologique A. de Rothschild, Service du Pr Sahel

Cette année encore, la rétine médicale était à l'honneur. En effet, les sessions du CFSR (Club francophone des spécialistes de la rétine), de la SFR (Société française de rétine) et les communications orales ont permis d'aborder un grand nombre de sujets tels que les nouvelles modalités d'exploration, largement dominées par l'OCT angiographie (OCT-A), et les nouveautés thérapeutiques avec l'émergence de nouveaux traitements dans la DMLA.

L'angio OCT (OCT-A)

Ce nouveau mode d'acquisition d'images permet de visualiser la (néo)vascularisation rétinienne et choroïdienne sans injection de colorant. Ses applications, de plus en plus nombreuses, impliquent une analyse sémiologique nouvelle. En effet, la visualisation du « flux » en OCT-A donne des indications morphologiques mais aussi des indications sur le degré d'activité du néovaisseau visualisé. Le Pr G. Coscas, lors de la réunion de la SFR, a décrit des signes de néovaisseau choroïdien actif : une arborisation importante avec des capillaires nombreux et fins, la présence d'anastomoses et de boucles, la présence d'une arcade périphérique et la présence d'un halo péri-lésionnel sombre.

Après injection d'anti-VEGF, la réactivation d'un néovaisseau semble se faire par la reperméabilisation de ses branches principales, avec cependant un réseau de ramifications moins dense. Il est intéressant de noter que cette reperméabilisation peut précéder de plusieurs semaines les signes classiques d'exsudation à l'OCT. Le perfectionnement des logiciels permettra bientôt de monitorer

le flux et la surface du néovaisseau et d'évaluer précisément sa réponse au traitement.

Toxicité rétinienne aux antipaludéens de synthèse (APS) : comment la dépister ?

Lors de la session du CFSR, le Dr I. Audo a fait une mise à jour sur le dépistage et la surveillance de la toxicité rétinienne aux APS. L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) est prescrite pour son action anti-inflammatoire dans le lupus, la polyarthrite rhumatoïde et d'autres connectivites. Sa toxicité rétinienne est bien connue mais reste un événement rare. Les facteurs de risque d'atteinte maculaire sont une durée de prise supérieure à cinq ans, une dose cumulée totale supérieure à 1000g, une dose journalière supérieure à 400 mg/j, un âge supérieur à 60 ans, une insuffisance rénale ou hépatique, une surcharge pondérale et enfin une atteinte maculaire ou une pathologie rétinienne préexistante.

L'atteinte est initialement asymptomatique puis se traduit par un scotome paracentral associé ou non à une photophobie. À noter que la baisse de l'acuité visuelle, l'altération de la vision des couleurs et les anomalies de l'autofluorescence maculaire sont d'apparition tardive. On peut proposer le protocole suivant : un bilan préthérapeutique avec un examen du fond d'œil et un champ visuel (CV) des 10° centraux. Ce bilan sera répété tous les 18 mois durant les cinq premières années de traitement ou tous les ans en cas de facteurs de risque. En cas de CV anormal, il convient de le répéter après 3 à 6 mois et de rechercher la dose minimale efficace d'APS. Si les

anomalies campimétriques persistent, un ERG multifocal et des examens morphologiques (autofluorescence et SD-OCT) seront pratiqués pour confirmer l'atteinte maculaire. Si l'atteinte maculaire est confirmée, il faudra discuter de l'arrêt du traitement avec le rhumatologue ou le dermatologue. L'optique adaptative et l'OCT en face pourraient à l'avenir avoir une place dans le dépistage de toxicités précoces.

Œdème maculaire diabétique (OMD) et implant d'acétonide de fluocinolone (Illuvien®)

L'Illuvien® est un implant intravitréen qui délivre 0,2 µg/j de fluocinolone pendant environ trois ans. Suite à l'étude FAME, l'Illuvien® a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les OMD chroniques et pourrait avoir prochainement le remboursement dans cette indication. Le Dr A. Erginay a présenté les résultats à un an des patients injectés à l'hôpital Lariboisière. Il s'agit d'une étude monocentrique de phase 4. Les 17 patients étaient répartis en deux bras : patients préalablement traités par laser focal (groupe 1), patients initialement traités par laser focal et par au moins trois injections d'anti-VEGF (groupe 2). Plus de 80% des patients étaient pseudophaques et avaient déjà été traités par corticoïdes. La durée médiane d'évolution de l'œdème était de 7,6 ans dans le groupe 1 et de 3,6 ans dans le groupe 2. Les caractéristiques initiales de ces patients étaient plus sévères que dans l'étude FAME avec une acuité visuelle initiale moyenne basse à 46,8 lettres (<2/10) et une épaisseur maculaire centrale (EMC) à 646 µm. Après 12 mois, on a noté une diminution de la valeur EMC dans les deux groupes : 274 ±138 µm dans le groupe 1 vs 450 ±157 µm dans le groupe 2. Une étude micropérimétrique a montré chez ces patients une amélioration de la stabilité de fixation malgré un gain d'acuité visuelle parfois faible.

Trois patients dans le groupe 2 et un patient dans le groupe 1 ont nécessité des thérapies adjuvantes (ranibizumab et/ou

corticoides). Seul un patient a montré un gain d'AV après traitement adjuvant. Trois patients ont présenté une hypertension oculaire contrôlée par une bithérapie. Aucune chirurgie filtrante n'a été pratiquée.

Nouvelles thérapeutiques dans la DMLA

Le Pr Delyfer a présenté les innovations thérapeutiques à l'étude dans le traitement de la DMLA exsudative avec d'une part les nouveaux anti-VEGF et d'autre part les traitements combinés.

• Les nouveaux anti-VEGF

Le concept est une protéine de fusion recombinante cousine de l'aflibercept dont elle diffère par l'ajout d'un quatrième site de fixation au VEGFR-2. Elle se lie à toutes les isoformes du VEGF-A, le VEGF-B et le PlGF (*Placenta Growth Factor*).

Une étude de phase 3 sur 124 patients réalisée en Chine, l'étude PHOENIX, rapporte un gain de 9,9 lettres dans le groupe des patients traités par trois IVT mensuelles (0,5 mg) initiales puis une IVT tous les trois mois. Le produit n'est actuellement distribué qu'en Chine.

Le RTH258 (ex-ESBA 1008) est un fragment d'anticorps humanisé qui se lie à toutes les isoformes du VEGF-A. Il se distingue par sa petite taille qui pourrait permettre d'optimiser son action sur la rétine et de limiter ses effets systémiques. Une première étude a montré que le délai de nécessité de retraitement après une IVT était de 30 jours de plus qu'après une IVT de ranibizumab. Une étude de phase 2 (Alcon) comparant le RTH258 6 mg à l'aflibercept montre la non-infériorité du RTH258 en termes d'AV après trois IVT mensuelles et une efficacité prolongée du RTH258 administré tous les trois mois. Deux études de phase 3 vont être conduites dans près de 50 pays pour comparer le RTH258 à l'aflibercept.

Les DARPin (*Designed Ankyrin Repeat Proteins*) sont des anticorps produits par génie génétique, dérivant des protéines ankyrine naturelles. Une étude de phase 2

(Allergan-Actavis) incluant 64 patients a comparé le DARPin abicipar pegol aux doses de 1 mg (n=25) et 2 mg (n=23) au ranibizumab 0,5 mg (n=16). Les patients du groupe ranibizumab ont reçu cinq IVT mensuelles, ceux des groupes abicipar pegol trois IVT mensuelles puis deux IVT placebo. Le contrôle à M5, soit un mois après la dernière IVT de ranibizumab et trois mois après la dernière IVT d'abicipar pegol, a montré un gain d'AV de +9 lettres dans le groupe abicipar pegol et de +4,7 lettres dans le groupe ranibizumab. Une étude de phase 3 devrait prochainement comparer l'efficacité de l'abicipar en IVT tous les deux mois et trois mois au ranibizumab mensuel.

• Les traitements combinés

L'association d'un anti-PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) à un anti-VEGF est l'association la plus étudiée actuellement. En effet, les cellules endothéliales néovasculaires produisent du PDGF-B qui induit un recrutement des péricytes et une prolifération des fibroblastes favorisant une cicatrisation fibro-atrophique de la membrane néovasculaire. De nombreux produits sont en phase de développement : Fovista® (Ophthotech), REGN2176-3 en combinaison avec l'aflibercept (Regeneron), DE-120 (Santen) et DARPin Dual® (Allergan). Une étude de phase 2 montre une amélioration de l'AV à six mois de +10,6 lettres dans le groupe Fovista® 1,5 mg + ranibizumab contre +6,52 lettres dans le groupe ranibizumab seul. L'association au Fovista® semble réduire la taille de la membrane néovasculaire et le risque d'apparition d'une fibrose lorsque celle-ci n'est pas présente à l'inclusion. Une étude de phase 3 multicentrique est en cours dont les résultats seront connus mi-2016.

La squalamine est un aminostérol de synthèse dérivé du cartilage de requin. Son mécanisme d'action intracellulaire induit un effet antiangiogénique via l'inhibition du VEGF, du PDGF et du *basic fibroblast growth factor* (bFGF). La voie d'administration est topique en collyre.

L'étude de phase 2 IMPACT (OHR Pharmaceutical) montre un gain à neuf mois de 10,4 lettres dans le groupe squalamine + ranibizumab contre +6,3 lettres pour le ranibizumab seul. Le nombre d'IVT a été le même dans les deux groupes. Une étude de phase 3 devrait débuter en 2015.

Le Dr S.-Y. Cohen a présenté les nouveaux traitements en développement dans la DMLA atrophique dont les résultats de l'étude MAHALO, étude de phase 2 évaluant l'efficacité du lampalizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le facteur D du complément. À la dose de 10 mg, il est administré par IVT mensuelle pour ralentir la progression de l'atrophie géographique. Cette étude montre une réduction de 20 % de l'évolution de l'atrophie à 18 mois dans le groupe lampalizumab versus placebo avec une efficacité plus élevée (44 % de réduction) dans le sous-groupe de patients présentant le biomarqueur génétique facteur I du complément. Une étude de phase 3 est en cours.

Antibioprophylaxie et IVT

Lors de la session du CFSR, le Dr D. Dossarps a présenté les résultats d'une grande étude rétrospective multicentrique portant sur 316 576 IVT. Une méta-analyse a montré une incidence de l'endophtalmie post-IVT de 0,011 % et une augmentation du risque chez les patients ayant reçu des antibiotiques en prophylaxie. En effet, l'antibioprophylaxie répétée peut être responsable de l'émergence de résistances bactériennes et n'a pas d'effet bénéfique en addition à la povidone iodée (Bétadine®). La fiche d'information aux médecins récemment éditée par la SFO stipule que l'antibioprophylaxie systématique dans le cadre des IVT n'est pas nécessaire et doit être réservée aux patients considérés comme à risque (immunodépression, conjonctive fragile). Si elle est proposée, elle devra être prescrite uniquement après l'injection et sur une période très courte (idéalement une seule instillation post-injection).