

Que retenir de l'ARVO 2019 ?

28 avril-2 mai 2019 à Vancouver (Canada)

La session de l'ARVO 2019 a été assez riche. Nous retenons ici certaines données qui peuvent nous servir en pratique quotidienne. Si certains chiffres diffèrent de ceux retrouvés dans les abstracts donnés lors du dépôt à l'ARVO, soit 6 mois avant les présentations, il ne faut pas s'en étonner. Les pourcentages rapportés ici ont été relevés directement sur les posters ou lors des communications. Il s'agit donc de données actualisées.

DMLA néovasculaire

Fight Retinal Blindness (FRB)

Le poster n° 107, présenté par Marc Gillies, a comparé un groupe d'Australiens et de Néo-Zélandais à un groupe de Suisses. Tous ces patients ont commencé leur traitement dans les centres référencés il y a plus de 10 ans.

Les résultats montrent que, à 10 ans, près de 8% des patients ont arrêté le traitement. La moitié pour des raisons non liées aux résultats de ce traitement (changement de médecin, décès du patient, etc.) ; et l'autre moitié expliquée par de mauvais résultats fonctionnels et la lassitude des patients. Parmi les patients ayant suivi leur traitement pendant 10 ans, 474 Australiens et Néo-Zélandais et 321 Suisses ont eu des examens réguliers, et des résultats complets d'examens à 10 ans. Ce sont ceux qui sont présentés dans ce poster. Les Australiens ont été traités depuis le début selon un rythme en *Treat and Extend*, alors que les Suisses ont été suivis en PRN après les 3 injections d'induction.

En 10 ans, le pire résultat visuel des Australiens était meilleur que le meilleur résultat visuel des Suisses. Contrairement aux résultats de l'étude SEVEN UP, qui montrait à 10 ans 90% d'apparition de lésions d'atrophie, dans cette étude FRB, avec un traitement intensif chez les Australiens, le taux d'atrophie était autour de 45% et la moitié des patients gardait une bonne acuité visuelle à 10 ans. Nous émettons la réserve que les patients dont les résultats ont été rapportés étaient les « bons cas », puisque les autres ont abandonné en cours de route. Nous en concluons qu'il faut favoriser la prise en charge en *Treat and Extend*, et ce, même après 10 ans de suivi !

Étude LADDER et son extension ARCHWAY (abstract n° 5 192)

L'étude LADDER, déjà présentée à l'AAO, a été rappelée. Il s'agit de l'implantation d'un réservoir dans lequel du ranibizumab (RBZ) peut être injecté régulièrement ; ce réservoir reste appendu à la sclère, permettant une libération

continue du RBZ au cours des mois de l'étude.

À 9 mois, l'implant de 100 mg/ml a montré une non-infériorité par rapport aux injections mensuelles de RBZ. 79,8% des implants à cette dose n'ont pas besoin d'être rechargés avant le sixième mois.

La nouvelle étude ARCHWAY a comparé l'implant 100 mg, rechargé systématiquement tous les 6 mois, à une injection mensuelle de RBZ 0,5 mg.

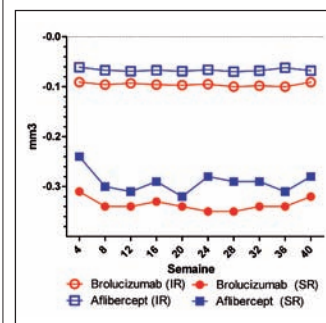
Pour les 20,2% de patients qui auraient besoin d'une recharge plus tôt, une injection de RBZ 0,5 mg est permise, à condition :

- que l'épaisseur maculaire centrale ait augmenté de 100 µm par rapport à la plus petite épaisseur mesurée et qu'il y ait une perte de 10 lettres par rapport à la meilleure acuité visuelle mesurée ;
 - ou que l'épaisseur maculaire centrale ait augmenté de 150 µm par rapport à la plus petite épaisseur mesurée ;
 - ou qu'il y ait une perte de 15 lettres par rapport à la meilleure acuité visuelle mesurée.
- Nous attendons les premiers résultats pour l'AAO en octobre.

Brolucizumab

Une étude (abstract n° 5 188) a été faite en parallèle de l'étude OSPREY, comparant l'aflibercept (AFL) au brolucizumab, dans les cas de DMLA néovasculaire.

Dans cette étude *post-hoc*, les examens d'OCT ont été ré-analysés avec un logiciel qui reconnaît les décollements sous-rétiniens (DSR) et les logettes de liquide intrarétinien (IR). De plus, la localisation sous- ou extra-fovéolaire de ces liquides était différenciée. Au cours du traitement, on a constaté dès la première injection une diminution de volume dans les 2 compartiments (figure 1 ci-dessous).



Globalement, on a constaté une diminution de 1 µl pour l'IR et de 3 µl pour le DSR. Même si le brolucizumab semblait un peu plus asséchant que l'aflibercept, cette étude *post-hoc* n'est pas conçue pour en déduire une conclusion d'efficacité.

Rappelons que le brolucizumab a atteint les critères fonctionnels de non-infériorité à 48 semaines comparé à l'aflibercept

	Australien/Néo-Zélandais	Suisses
Dossiers complets	132 (28%)	37 (12%)
Acuité visuelle initiale (lettres)	60,7	61,6
Acuité finale (lettres)	60,1	46,8
Évolution de l'AV (lettres)	-0,9 [-4,8, +3,1]	-14,9 [-24,0 ; -5,7]
Nombre moyen d'IVT en 10 ans	53 (35, 69)	42 (17, 71)

dans les études de phase III HAWK et HARRIER, tandis que les critères de supériorité anatomiques à 16 semaines n'ont été atteints que dans l'étude HAWK. Les 2 produits sont donc statistiquement équivalents.

Nous attendons le lancement du brolocizumab fin septembre en France.

Albicipar (abstract n° 5193)

Les DARPins sont des anticorps génétiquement modifiés pour simuler une protéine. Ils ont une grande affinité pour une cible, ici le VEGF.

Trois groupes ont été comparés :

- albicipar 2 mg administré en Q8 (ABC8) ;
- albicipar 2 mg administré en Q12 (ABC12) ;
- RBZ 0,5 mg administré mensuellement.

L'albicipar a prouvé sa non-infériorité sur le gain d'acuité visuelle par rapport au RBZ mensuel pour les 2 rythmes de traitement :

- RBZ : +8,4 lettres ;
- ABC8 : +7,5 lettres ;
- ABC12 : +6,4 lettres.

La restauration anatomique est semblable : -144 µm dans tous les groupes.

En revanche, pour ce qui concerne les effets secondaires, il y avait beaucoup plus de cas d'inflammation, et en particulier d'endophtalmie, dans les groupes traités par albicipar : 1 cas dans le groupe RBZ vs 8 dans chaque groupe ABC. Ces inflammations seraient contrôlables par collyres cortisonés. Mais elles peuvent poser un problème éthique si le seul avantage est d'augmenter le délai entre 2 injections. Une nouvelle purification de la

molécule pourrait permettre de réduire le taux de ces inflammations. Les résultats de l'étude MAPPLE évaluant la molécule purifiée sont attendus.

DMLA : l'entourage

Une étude australienne s'est intéressée aux familles de patients atteints de DMLA (abstract n° 1768). Les chercheurs ont corrélé le degré d'atteinte des patients, leur qualité de vie, à un questionnaire de qualité de vie remis aux familles :

- 72% des accompagnants interrogés étaient les seuls membres de la famille s'occupant de leur parent atteint ;
- 41% des accompagnants ont rapporté que la personne atteinte était devenue dépendante depuis le diagnostic de DMLA ;
- 89% des accompagnants prenaient le malade en charge pour tous ses rendez-vous ;
- 82% les accompagnaient pour les IVT ;
- dans 38% des cas, le malade était considéré comme un poids modéré ;
- dans 18% des cas, il était considéré comme un poids lourd à porter ;
- des signes de dépression ont été retrouvés chez 23% des accompagnants, et une extrême fatigue dans 35% des cas. Plus le patient était âgé, plus le poids supporté par l'entourage était lourd. Lorsque le questionnaire du patient, à acuité visuelle égale, montrait une meilleure tolérance de la maladie, le poids pour l'entourage était allégé.

Il est donc important de tenir compte de l'impact psychologique de la DMLA non seulement sur les patients, mais aussi sur leur famille.

Diabète

Examens en grand champ

Nancy Barret a montré, lors de sa communication (abstract n° 2803), que les rétino-graphes grand champ (supérieur à 100°) n'apportaient pas grand-chose en termes de pronostic et d'évaluation de la qualité du traitement par rapport aux 7 champs ETDRS classiques. Sur une étude de 96 patients, 192 yeux ont été examinés selon les 2 techniques. Les patients n'avaient jamais été traités par anti-VEGF et leur rétino-graphie centrale ne montrait pas de rétino-pathie. Les chercheurs ont comparé les 7 champs ETDRS avec une image grand champ classique, mais aussi avec une image grand champ dont on avait masqué la zone centrale des 7 champs ETDRS, ne laissant que la partie périphérique non visible dans l'examen classique (figure 2).

Les images grand champ n'ont pas pu être classées, car leur qualité laissait à désirer dans :

- 13% des cas avec masquage de la zone centrale ;
- 19% des images grand champ non masqué ;
- et dans 1 cas (0,5%), l'image grand champ n'a pas pu être interprétée, que les images soient masquées ou non.

Dans ces cas, les images ETDRS étaient supérieures pour l'interprétation, car plus

nettes. À l'inverse, la modification du stade, par la découverte de lésions en extrême périphérie, n'a été retrouvée que dans 8% des cas.

Le plus intéressant de cette étude est le fait que, alors que la rétino-graphie centrale ne montrait pas de rétino-pathie, une rétino-pathie périphérique a été retrouvée de façon non négligeable dans les rétino-graphies périphériques, que ce soit dans les 7 champs ETDRS classiques ou dans les nouveaux examens en grand champ. Retenons donc qu'il faut toujours réaliser des rétino-graphies périphériques chez un patient diabétique, même lorsque la zone centrale semble indemne.

Traiter les œdèmes maculaires diabétiques avec une bonne acuité visuelle

Adam Glassman, du DRCRnet, a donné les résultats du protocole V, qui a étudié le devenir à 2 ans de 702 patients diabétiques présentant un œdème maculaire avec une acuité visuelle initiale supérieure à 8/10 (20/25).

Ces patients ont été randomisés en 3 groupes :

- groupe 1 : traitement par IVT d'aflibercept (AFL) 2 mg ;
- groupe 2 : traitement par laser ;
- groupe 3 : observation.

Le groupe AFL devait recevoir une seule injection, puis réaliser

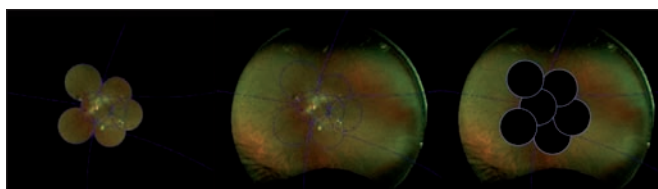


Figure 2. Comparaison entre les 7 champs ETDRS, l'image ultra-grand champs, et la périphérie de l'ultra-grand champs, en dehors des 7 champs ETDRS.

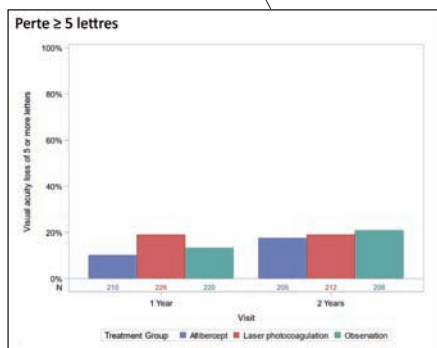


Figure 3.
% de patients présentant une perte de plus de 5 lettres dans les 3 groupes du protocole V.

un contrôle systématique toutes les 4 semaines, avec un traitement de type *pro renata*. Le groupe laser été traité par laser focal, ou par grille maculaire, puis surveillé toutes les 8 semaines. Il pouvait être à nouveau traité par laser à partir de la treizième semaine. Il était également possible de traiter par IVT d'AFL, dans les groupes laser ou les groupes observation, les patients qui auraient une baisse d'acuité visuelle de 10 lettres par rapport à l'inclusion et/ou une baisse d'acuité visuelle de 5 à 9 lettres à 2 examens de suite. 92% des patients ont terminé l'étude.

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les 3 groupes pour ce qui concerne le résultat en termes d'acuité visuelle (figure 3). Les auteurs ont conclu que les patients ayant une bonne acuité visuelle à la découverte de leur œdème maculaire diabétique devaient être observés. Nous ne devons commencer le traitement que s'il y a une baisse plus importante de l'acuité visuelle dans la surveillance.

Nutrition

On parle de plus en plus de la vitamine D dans la pathogénie de la DMLA. Le poster n° 5321 a montré une corrélation entre le taux sérique de vitamine D et l'atteinte des couches rétinienne retrouvées en OCT dans la rétinopathie diabétique.

4 groupes de 22 patients ont été comparés :

- les diabétiques sans rétinopathie (ORD) ;
- les rétinopathies non proliférantes (RDNP) ;
- les rétinopathies proliférantes (RDP) ;
- les témoins (T).

La concentration sérique de vitamine D était fortement corrélée au stade de rétinopathie ($p < 0,001$), à l'acuité visuelle ($p < 0,001$), à l'épaisseur maculaire centrale ($p = 0,001$), à l'épaisseur maculaire moyenne ($p < 0,001$), aux DRILs ($p < 0,01$), à l'état de l'ellipsoïde ($p < 0,001$) et aux altérations de l'épithélium pigmentaire ($p < 0,001$).

Occlusions veineuses

L'étude LEAVO a été présentée le 29 avril. Cette étude a comparé le ranibizumab (RBZ), l'aflibercept (AFL) et le bevacizumab (BVC). Il s'agit d'une étude de non-infériorité.

463 patients atteints d'une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) depuis moins de 12 mois ont été inclus et répartis en 3 groupes :

- RBZ : 154 patients ;
- AFL : 155 patients ;
- BVC : 154 patients.

Une induction de 4 IVT à 1 mois d'intervalle a été poursuivie en PRN à partir du quatrième mois, avec une visite mensuelle obligatoire. Il y avait la possibilité de repousser l'injection d'un mois si les patients

étaient stables. Notons que l'on injecte si l'état du patient s'aggrave, mais aussi s'il s'améliore.

Les critères de réinjection sont :

- amélioration de l'acuité visuelle de 5 lettres ;
- perte de l'acuité visuelle de 5 lettres ;
- épaisseur maculaire centrale (EMC) supérieure à 20 μm avec présence de fluide ;
- EMC augmentée à plus de 50 μm que l'épaisseur la plus mince mesurée au cours du suivi ;
- acuité visuelle inférieure ou égale à 83 lettres (10/10).

Les premiers résultats ont été donnés à 100 semaines. À 2 ans, le gain moyen d'acuité visuelle était de :

- RBZ : +12,5 lettres ;
- AFL : +15,1 lettres ;
- BVC : +8,9 lettres.

Il y a eu une amélioration durant les 12 premières semaines, puis une stabilisation qui s'est maintenue jusqu'à 100 semaines.

Le critère de non-infériorité par rapport au RBZ a été atteint par l'AFL, mais pas par le BVC.

Si on regarde les pourcentages de patients ayant gagné plus de 10 lettres, on constate que tous les traitements ont été efficaces.

Il y a aussi eu un bon résultat anatomique avec une EMC inférieure à 320 μm dans un pourcentage de :

- RBZ : 60% à 24 semaines, 63% à 52 semaines, 66% à 100 semaines ;
- AFL : 70% à 24 semaines, 70% à 52 semaines, 81% à 100 semaines ;
- BVC : 41% à 24 semaines, 53% à 52 semaines, 59% à 100 semaines.

Et même une absence totale

d'œdème maculaire dans un pourcentage de :

- RBZ : 42% à 52 semaines, 41% à 100 semaines ;
- AFL : 44% à 52 semaines, 45% à 100 semaines ;
- BVC : 21% à 52 semaines, 27% à 100 semaines.

Avec un nombre d'injection de :

- RBZ : 5,2 à 24 semaines, 8,1 à 52 semaines, 11,8 à cinq semaines ;
- AFL : 4,8 à 24 semaines, 7,1 à 52 semaines, 9,8 à cinq semaines ;
- BVC : 5,3 à 24 semaines, 8,1 à 52 semaines, 11,5 à 100 semaines.

Les auteurs ont conclu qu'avec l'aflibercept, moins d'injections étaient nécessaires, pour un résultat visuel et anatomique non inférieur au ranibizumab.

Chirurgie

Le tabac est un facteur de risque de prolifération vitréo-rétinienne (PVR). C'est ce qu'a montré le poster n° 5 816. Les fumeurs de tabac ont affiché un taux élevé de PVR après les décollements de rétine. Cette PVR est la principale cause d'échec des interventions de décollement de rétine. Dans le poster présenté, il a été montré que la cigarette induisait une modification des cellules de l'épithélium pigmentaire, qui devenaient proches des cellules mésenchymateuses, ce qui leur conférait des propriétés contractiles. Le tabac serait ainsi un facteur de risque de PVR indépendant des autres facteurs.

Isabelle Aknin

Cannes

