

## Rétine

### Corticothérapie en rétine médicale : des avancées majeures pour nos patients

*Symposium organisé par Allergan le 7 mai 2017*

#### HTO post-IVT, dernières données et recommandations SFG/SFO en 5 points

*D'après l'intervention  
du Pr Corinne Dot*

La prévalence de l'hypertonie cortisonique supérieure à 15 mmHg a été retrouvée dans 11 à 32% des patients sur un suivi long de 3 ans. Cette hypertonie est transitoire, régressant après l'arrêt du traitement et est fonction de la pathologie du patient. L'étude Safodex a mis en évidence une meilleure tolérance pressionnelle chez le diabétique par rapport aux patients traités pour une uvéite ou une OVR. Dans un contexte de papille non-glaucomeuse, un traitement anti-glaucomeux local est instauré à partir de 25 mmHg de PIO. La 1<sup>re</sup> visite post-IVT sera réalisée entre M1-M2. Si le patient est glaucomeux il sera alors recommandé d'ajouter une consultation à J8 afin de contrôler la PIO.

La surveillance de la PIO sera effectuée lors de la consultation à 2 mois post-IVT pour tous les patients avec GCAO ou ayant une HTO et est souhaitable pour tous au moins jusqu'à la 4<sup>e</sup> injection. Il est possible d'injecter un patient glaucomeux si le glaucome est bien contrôlé avec une monothérapie et un champ visuel ne menaçant pas le point de vision centrale.

#### Les avancées de l'imagerie dans l'OMD

*D'après l'intervention  
du Pr Michel Weber*

La présence de DRIL (désorganisation des couches nucléaires internes) ainsi que l'occlusion des plexus capillaires superficiels et profonds seraient des marqueurs prédictifs de mauvaise récupération visuelle.

#### Les traitements de l'œdème maculaire, une course de fond

*D'après l'intervention  
du Pr Laurent Kodjikian*

Sur le plan de l'efficacité, les études ont montré la non-infériorité de l'ozurdex par rapport aux anti-VEGF dans le traitement de l'OMD. Sur le plan de la tolérance, l'HTO est plus rare dans le diabète versus l'OVR ou l'uvéite. Elle est contrôlable dans 97% des cas par des collyres et est détectée après la 1<sup>re</sup> injection dans 93% des cas.

#### Récents avancées dans l'occlusion veineuse rétinienne

*D'après l'intervention  
du Dr Vincent Gualino*

Le recours à l'Ozurdex® semble être un moyen thérapeutique pertinent dans le traitement de l'OM des patients atteints d'OVR dont l'évolution est chronique dans presque la moitié des cas. L'étude

coréenne COBALT sur les occlusions de branche récentes (inférieures à 3 mois) a montré une bonne efficacité de l'Ozurdex® avec un gain de 18,6 lettres à 6 mois, 15 lettres à 1 an et un nombre moyen d'injections de 2,17.

#### Les futurs traitements de la rétine

*D'après l'intervention  
du Dr Catherine Creuzot-Garcher*

Concernant la DMLA exsudative : l'efficacité des anti-PDGF n'a pas été retrouvée ni par l'étude pilotée par Bayer, ni par l'étude de phase III faite par Novartis.

En revanche, les résultats de l'étude de phase II de ESBBA concernant le VEGF inhibitor RTH258 sont en attente et semble montrer une efficacité du RTH similaire à celle de l'aflibercept.

Le DARPin® est actuellement en cours d'étude comparative avec le Lucentis®.

L'implant de brimonidine est en cours d'évaluation pour le traitement de la DMLA atrophique.

*Laura Eid*

Ce symposium fera l'objet d'un compte rendu développé dans le numéro de septembre 2017 (n°212) des Cahiers d'Ophthalmologie

### La consistance des données au service de l'amélioration continue de nos pratiques en rétine médicale

*Symposium organisé par Bayer le 6 mai 2017*

#### Application à la DMLA

##### • Apport des données en vie réelle

*D'après l'intervention  
du Pr Ramin Tadayoni*

La décision en médecine dépend de l'expérience clinique, des données de la recherche et des préférences du patient. La consistance entre ces données est à la source de l'« Evidence based medi-

cine ». Les données de vie réelle sont collectées de manière prospective observationnelle ou rétrospective, mono- ou multicentriques, visant à évaluer l'efficacité d'un traitement ou sa tolérance dans une population de patients non sélectionnés et représentatifs de la pratique courante. Ces données comportent des biais car il n'y a pas de sélection des patients et le

traitement est défini par le médecin (non par un protocole). On mesure ainsi l'efficacité d'une molécule dans des conditions réelles et non l'efficacité intrinsèque d'une molécule dans des conditions standards. De plus, dans une étude observationnelle, plusieurs axes d'études sont possibles (selon le point de vue du médecin, du patient ou des administrations).



Les sources des données en vie réelle sont les cas cliniques, les registres. Les limites de ces études sont les difficultés et la variabilité des données recueillies, la variabilité des schémas d'étude et de la sélection des patients. Cependant, elles prolongent les études princeps, elles sont un complément indispensable aux études cliniques, leur design et objectifs de l'étude doivent être clairement définis.

### • Quels sont les différents moyens de collecter des données de vie réelle ?

#### Études observationnelles : en France

*D'après l'intervention du Pr Michel Weber*

L'étude Rainbow est une étude prospective observationnelle multicentrique, de vie réelle, encore en cours, évaluant le bénéfice d'un traitement par aflibercept de patients naïfs de tout traitement, atteints de DMLA exsudative. Les résultats à 1 an confirment les résultats des études pivotales View sur l'efficacité d'Eylea dans la DMLA exsudative. Ils montrent qu'il y a 6 IVT en moyenne la 1<sup>re</sup> année avec un gain d'acuité visuelle (AV) moyen de 5,5 lettres au total (+6,8 lettres pour les patients ayant eu une dose de charge) (View 1 (+7,9 lettres) et View 2 (+8,9 lettres)). Un gain d'AV supérieur ou égal à 15 lettres a été constaté chez 25,2% des patients. 4,8% ont perdu plus de 15 lettres. À l'inclusion, moins d'un tiers des patients avaient une meilleure AV corrigée supérieure ou égale à 70 lettres (soit 5/10<sup>e</sup>). Après 1 an de traitement, 54,1% de ces patients ont atteint ou dépassé ce seuil. L'AV finale est d'autant meilleure que l'AV initiale est bonne. Elle l'est aussi quand la dose de charge est respectée «3+ Q8» (gain de 9,3 lettres). Quelle que soit l'AV initiale, un gain ou un maintien de l'AV est obtenu avec un nombre similaire d'IVT et le profil de tolérance est conforme à celui observé dans les études de phase III. Les études observationnelles permettent d'apporter des renseignements utiles sur les profils d'efficacité et de tolérance d'un traitement, à la gestion des patients, au bénéfice réel des traitements. Elles ont montré que les

patients DMLA étaient sous traités et permettent, pour les études avec aflibercept, de confirmer les bons résultats fonctionnels malgré des schémas de traitement différents et des critères d'inclusion plus larges que VIEW.

#### Registres : FRB, et autres exemples

*D'après l'intervention du Pr Vincent Daien*

Une étude de vraie vie est une étude dont les données sont récoltées en dehors d'un essai contrôlé randomisé.

Le registre FRB (*fight retinal blindness*) est un registre australien sur internet applicable en clinique avec peu de champs à remplir, pour les patients ayant des injections intra-vitréennes d'anti-VEGF. Elle a pour vocation de recueillir des données, faire des études, permettant un suivi des traitements, des acuités visuelles, des visites de chaque patient. Il aide donc les administrations gouvernementales (ministère de la Santé par exemple) à évaluer les besoins de la population, à réaliser des études cliniques rétrospectives. Ce registre est aussi une aide pour l'audit des activités et des résultats de l'ophtalmologiste et de ses collaborateurs (auto-évaluation de ses pratiques cliniques). À partir de ce registre, des résultats à 2 ans de patients atteints de DMLA traités par aflibercept selon le schéma treat and extend ont été publiés (Barthelmes *et al.*, *Retina* 2017). On retrouve un gain de +5,6 lettres à 2 ans. Les données sont similaires à Rainbow.

#### Application à l'œdème maculaire du diabétique

##### Faut-il faire évoluer notre prise en charge clinique ?

*D'après l'intervention du Pr Laurent Kodjikian*

Il existe plusieurs schémas de traitement dans l'OMD. En cas d'aflibercept selon le schéma de l'AMM (5 IVT puis Q8), il y a 10 visites pour 9 IVT la 1<sup>re</sup> année; pour l'Ozurdex en schéma PRN, il y a 10 visites pour 3 IVT ; pour le ranibizumab en PRN (15 visites pour 6 IVT), en Treat and extend (10 visites, 9 IVT) ou mensuelle

(efficace mais trop coûteux). Ainsi, les schémas ne sont pas tous équivalents car pour une efficacité à peu près équivalente, le nombre d'IVT et de visites différent. L'inconvénient des anti-VEGF est l'impossibilité de reproduire en vie réelle les résultats des études pivotales, en raison du sous-traitement. L'AMM d'Eylea est simple (5 IVT mensuelles suivies d'injections bimensuelles, c'est-à-dire Q8) donc facile à appliquer, à reproduire en clinique et permet un traitement intensif la première année. Dans l'OMD, il faut traiter intensivement la première année pour maximiser le gain d'AV. Ensuite la personnalisation peut se faire selon un schéma Q8, *Treat and Extend* ou *prorenata* (PRN), pour maintenir le gain d'AV avec un nombre décroissant d'IVT.

#### L'expérience des rétiniologues chez les patients naïfs

*D'après l'intervention du Dr Sylvia Nghiem*

Une étude de vraie vie a été réalisée dans 2 centres (hôpital Avicenne et Centre d'Imagerie et de Laser - CIL) chez 21 patients naïfs de tout traitement de leur œdème maculaire diabétique (25 yeux). Les résultats retrouvés dans cette étude (AV à baseline de 61 lettres, gain de +9,3 lettres à 6 mois) sont similaires à ceux des études pivotales (VIVID, VISTA) (AV baseline 59 lettres, +8,5 à 11 lettres). Pour 68% des patients l'AV est supérieure ou égale à 70 lettres, 24% des patients ont un gain supérieur à 15 lettres, 2 patients ont perdu plus de 5 lettres. Il y a une diminution significative de l'épaisseur rétinienne à 6 mois. Le nombre d'injection moyen était de 4,96 injections les 6 premiers mois. Malheureusement, dans cette étude de vraie vie, beaucoup de patients ont été perdus de vue (28% perdus de vue à 8 mois). La conclusion, dans cette petite cohorte, est qu'il y a de bons résultats fonctionnels et une bonne tolérance, ceci nécessite un traitement précoce, un nombre d'injection élevé à l'initiation, un suivi rapproché et une bonne observance des patients. Il faut traiter tôt pour avoir une meilleure AV finale.

*Delphine Lam*

## DMLA : quel programme pour les années à venir

Symposium organisé par Novartis le 8 mai 2017

### Les anti-VEGF, l'expérience pratique

*D'après l'intervention  
du Dr Benjamin Wolff (Paris)*

Le fil conducteur de la prise en charge de la DMLA est l'amélioration et la conservation de la vision au long cours. En l'absence de traitement, la perte visuelle est inévitable. Depuis l'apparition du traitement par ranibizumab, plusieurs études (Marina, Anchor) ont démontré le gain considérable d'acuité visuelle, au prix d'injections mensuelles très contraignantes. D'autres études ont ensuite évalué l'effet d'un allongement de l'intervalle des injections ; dans l'étude Pronto les patients, suivis tous les mois et injectés seulement si une récurrence de la maladie était notée, ont eu une augmentation moyenne de +11 L sur une période de 2 ans. Cependant, après les espoirs nés de cette étude, viennent les résultats de vraie vie qui se sont montrés très décevants, car il a été difficile de faire venir tous les patients tous les mois. D'autres études se sont succédées (Lumière, Aura...) et ont permis de conclure que les patients, traités de façon plus agressive et plus précoce, ont eu un gain visuel largement supérieur.

Le pronostic à donner au patient doit tenir compte du diagnostic précis de sa DMLA (pronostic meilleur pour les néovaisseaux de type 2 que pour ceux type 1) ; du respect de la phase d'induction (étude Luminous) ; de la nécessité de traiter le

plus tôt possible en respectant le schéma d'injections mis en place. Si le traitement ne marche pas, il faudra revoir la prise en charge (le protocole de traitement, le rythme d'injections et le délai entre le diagnostic de récurrence et de retraitement), et/ou revoir le diagnostic.

### Le patient au cœur du programme

*D'après l'intervention  
du Dr Gérard Mimoun (Paris)*

La réponse au traitement et la fréquence des récurrences des patients traités par anti-VEGF pour DMLA exsudative sont variables d'un patient à l'autre.

Il est donc important d'établir un traitement individualisé, sur mesure, qui permet d'optimiser l'acuité visuelle, de diminuer les récurrences, la pénibilité du traitement et le nombre de visites.

Différents schémas de traitement sont proposés : fixe (injections tous les mois) ; réactif flexible « PRN » (suivi tous les mois et injection si récurrence) ; et proactif individualisé « *Treat and Extend* » dont l'objectif est de diminuer le nombre des visites.

Un schéma récent a été décrit par un groupe d'experts proposant un protocole « IOI » : Induction (trois injections), Observation (PRN pendant 6 à 9 mois), puis Individualisation (Treat and Extend). Ce schéma est à adapter (récurrence majeure ; plus de récurrence au cours du suivi...) en tenant compte de la psychologie de chaque patient pour être au plus près de leur demande, car chaque personne est

unique.

### Débats autour des perspectives au-delà de 2017

*D'après l'intervention  
du Pr Ramin Tadayoni (Paris)*

L'objectif final des traitements n'est pas le gain d'acuité visuelle mais l'acuité visuelle finale. Il faut agir tôt et traiter les patients avant que l'acuité visuelle ne baisse.

Il existe d'autres voies d'administration des anti-VEGF et d'autres traitements, en cours d'expérimentation. Dans un futur proche, le ralentissement du vieillissement de la barrière hémato-rétinienne semble réalisable en déprogrammant la multiplication cellulaire et en inversant les phénomènes inflammatoires qui mènent à l'atrophie et à l'apoptose ; et la fonction de transduction peut être redonnée au stade de fibrose au moyen de l'électronique.

De plus, les diagnostics sont de plus en plus précis grâce au développement de microscopes numériques 3-D et d'OCT 3-D, qui ouvrent la voie vers de nouvelles thérapies de plus en plus précises, et qui permettront aux patients de bénéficier des « anciennes techniques » à domicile pour dépister au plus tôt leurs récurrences (« Tout sommet a son chemin, même la plus haute montagne. »).

*Marie Beylerian*