

## DMLA : que nous apprend l'ARVO ?

L'ARVO s'achève à Honolulu, et nous rentrons, la tête pleine de nouveautés. Le Kilauea n'a pas encore déversé ses rivières de lave. La SFO se profile. Il est temps de faire le bilan des nouveautés en DMLA.

### Faut-il surveiller le deuxième œil d'un patient atteint d'une DMLA, sous traitement anti-VEGF ?

N'en déplaise à nos autorités de tutelle, qui dérembourseraient bien l'OCT du deuxième œil, le risque de bilatéralisation est élevé. Une étude anglaise (Chopra R., abstract 816) a confirmé ce que plusieurs études avaient déjà révélé. En reprenant les données de leur système de santé, ils ont montré que, sur 5596 patients, 952 avaient bilatéralisé leur pathologie en 2 ans, soit 1/5 des patients. Ce résultat est similaire à ceux des études déjà publiées. Le temps moyen de bilatéralisation a été estimé à  $92,3 \pm 85$  semaines. Les auteurs ont montré que le deuxième œil, traité très précocement car dépisté tôt et injecté rapidement, alors que l'acuité visuelle (AV) est encore bonne ( $\pm 62$  lettres vs 53 pour le premier œil), avait un meilleur résultat fonctionnel : 67 lettres vs 62. Il faut donc continuer à surveiller l'œil « adelphe » de nos patients DMLA.

### Doit-on se préoccuper de l'existence d'un décollement postérieur du vitré lorsque l'on fait des injections intravitréennes d'anti-VEGF ?

Une équipe viennoise (Klimscha S., abstract 819) s'est intéressée à l'influence du décollement postérieur du vitré (DPV) dans les injections intravitréennes (IVT) des DMLA néovasculaires. Il s'agit d'une analyse rétrospective (post hoc) du bras *Treat and Extend* (TAE)

de l'étude TREND, une étude prospective, randomisée, multicentrique. L'examen OCT *spectral domain* (SD-OCT), des 256 patients a montré à l'inclusion que 54,8% d'entre eux avaient un DPV. L'AV initiale était comparable dans les 2 groupes (avec ou sans DPV), et le gain d'AV était aussi comparable à 12 mois. Il n'y a donc pas de différence sur le résultat fonctionnel.

En revanche, les patients avec un DPV avaient eu besoin de moins d'injections (8 vs 9 à 1 an,  $p=0,035$ ), avec la possibilité d'étendre l'intervalle d'injections à 2 mois (pour 43,8% des patients vs 33%), ce qui est bien à 12 mois. La présence d'un DPV initial serait donc un facteur de relativement bon pronostic.

### Résultats des anti-VEGF à long terme (plus de 50 IVT) dans la DMLA

Une étude rétrospective du Moorfields Hospital de Londres (Kortuem K., abstract 838) a montré, sur 108 yeux traités par ranibizumab ou aflibercept et suivis en moyenne pendant 7,4 ans, que l'AV avait été maintenue en moyenne au cours de cette période (61,4 lettres à l'inclusion, 62,7 en moyenne à 7 ans). Ces résultats, bien meilleurs que ceux des patients des études pivotales (étude Seven Up), sont probablement dus au nombre soutenu d'injections : en moyenne 7 injections par an, et ce, de la deuxième à la septième année. Rappelons ici que dans Seven Up, les injections diminuaient drastiquement après la

deuxième année. Les auteurs soulignent qu'il pourrait s'agir d'un groupe biaisé, car nécessitant un traitement au long cours. Des études ultérieures devraient nous apprendre quelles sont les caractéristiques de ces patients « anti-VEGF dépendants ». En attendant de les reconnaître, ne relâchons pas nos efforts !

### Une molécule à l'étude : le brolocizumab

Le brolocizumab est un anti-VEGF de faible poids moléculaire, que l'on peut donc injecter en plus grande quantité dans le même volume.

Deux études de phase III ont évalué cette molécule : Hawk et Harrier. Elles ont comparé le brolocizumab dosé à 3 et à 6 mg (Bro3 et Bro6) à l'aflibercept 2 mg (afl). Après une dose de charge de 3 injections, les patients ont été injectés toutes les 8 semaines pour l'afl, et toutes les 12 semaines pour le Bro3 et le Bro6, avec la possibilité de passer à 8 semaines si l'efficacité était jugée insuffisante.

Lorsque les patients ont bien répondu une première fois avec un intervalle de 12 semaines, ils ont 87,1% (Hawk) ou 82,5% (Harrier) de chances de rester à ce rythme. À 48 semaines, plus de 50% des patients étaient restés à un rythme d'injection trimestriel (50% pour le groupe 3 mg et 57% pour le groupe 6 mg de Hawk).

Cela s'explique par un meilleur résultat anatomique avec le brolocizumab. Dans Hawk, 45% des patients présentaient encore des signes d'exsudation

dans le groupe aflibercept à 48 semaines, alors qu'ils n'étaient que 34% sous Bro3 et 31% sous Bro6 ( $p < 0,0001$ ).

Les résultats à 48 semaines n'ont pas montré de différence significative entre les 2 groupes pour l'AV. La tolérance entre les 2 molécules est semblable. Une étude à suivre.

### La guerre des chiffres : l'étude Rival

On attendait les résultats à 12 mois de l'étude australienne Rival, une étude qui compare le ranibizumab (RBZ) et l'aflibercept (afl). Cette étude de phase IV sur 2 ans, multicentrique, randomisée en simple insu, étudie l'incidence de l'atrophie à 2 ans dans 2 groupes de patients présentant une DMLA néovasculaire, traités soit par RBZ, soit par afl (Gillies M., abstract 840).

Deux cent soixante-dix-huit yeux naïfs de traitement ont été inclus, le schéma de traitement est un TAE suivant une dose de charge de 3 injections. Nous avons eu l'analyse intermédiaire portant sur le nombre d'injections et l'AV à 1 an. Pour faire simple : il n'y a pas de différence significative, ni en termes d'AV, ni en nombre d'injections à 1 an. Nous attendons des résultats plus complets à la fin de l'année 2018.

### À la frontière de la DMLA : Everest II ou le retour de la PDT

Les résultats à 2 ans de l'étude Everest ont été présentés (Koh A., abstract 831). Cette étude de phase IV, multicentrique, randomisée en double insu, compare l'efficacité et la tolérance du RBZ seul ou associé à une PDT (ici, groupe combiné : C) dans les cas d'une vasculopathie polypoïdale (patients naïfs à l'inclusion).

# Actualités

## Compte rendu de congrès

Les résultats, déjà bénéfiques à 1 an, sont en faveur de l'association thérapeutique dans cette indication, avec un gain d'AV et un taux de régression des polypes supérieurs dans le groupe C vs le RBZ seul.

Ces résultats sont maintenus à 2 ans sur 274 patients (les 85,1% des patients ayant fini l'étude) :

- AV : gain de 9,6 lettres groupe C vs +5,5 lettres pour RBZ seul ;

- régression totale des polypes chez 56,6% groupe C vs 26,7% pour RBZ seul, soit 2 fois plus (<0,001) !

De plus, le nombre d'injections de RBZ a été moindre dans le groupe combiné.

Que du bonheur ! La tolérance était bonne dans les 2 groupes.

### Régime méditerranéen

Deux études rapportent l'intérêt du régime méditerranéen dans la prévention de la DMLA. Le premier travail est une analyse de la population de l'étude AREL (Agron E., abstract 2381). Ils ont comparé le quintile (le 5<sup>e</sup> de la population étudiée) dont le régime est le plus proche du régime méditerranéen, avec celui dont le régime est le plus éloigné. Manger méditerranéen protège de l'atrophie et ce, même si le gène ARMS2 est présent. Les résultats sont moins probants pour le CHF. Enfin une bonne nouvelle pour les DMLA atrophiques ?

L'autre étude (Merle MJ., abstract 3010) concerne l'EYE-Risk Study, une étude qui regroupe les observations de la Rotterdam Study (4446 patients) et de l'étude Aliénor (550 patients). L'alimentation a été évaluée sur un questionnaire avec des points positifs et négatifs (MeDi score). L'adoption d'un régime méditerranéen est associée avec une

diminution de 39% du risque de DMLA, qu'elle soit néovasculaire ou atrophique. Cette étude n'a pas trouvé d'interaction entre le régime alimentaire et le risque génétique. Alors mangeons des légumes, des fruits et des poissons, et conseillons-les à nos patients.

### Vous avez dit statines ?

Les statines sont très controversées dans la DMLA, et les études successives sont contradictoires. Christine Curcio, dans ses études histologiques, a retrouvé du cholestérol dans les drusen, mais pour elle, c'était surtout le témoin de la mort cellulaire des photorécepteurs plutôt que celui d'une activité locale du cholestérol. Les études sur la progression des lésions de DMLA néovasculaire sous statines sont contradictoires, et peu d'entre elles se sont intéressées à l'apparition des néovaisseaux sous statines.

Une étude de cohorte rétrospective (Rajeshuni N., abstract 2380), menée sur 10 ans par l'université de Stanford (Californie, États-Unis) a recherché le nombre de cas incidents sous statines, par comparaison avec une population témoin. Elle a porté sur 3090 DMLA non néovasculaires (entendez : une simple maculopathie liée à l'âge ou une DMLA atrophique avérée, dont 49,7% sous statines et 50,3% sans traitement). Au cours des 10 ans de l'étude, 26,3% de ces patients ont développé une DMLA néovasculaire.

L'influence des statines a été ajustée en fonction des comorbidités attendues chez ces patients sous traitement (ils sont plus âgés, avec une hypercholestérolémie, une hypertension artérielle, des pathologies cardiovasculaires ou

cérébrovasculaires). Ajustés aussi aux éléments non modifiables : sexe masculin prédominant, caucasiens...

Une analyse « brute » des résultats a montré une augmentation statistiquement significative du risque de néovascularisation incidente sous statines (RR = 1,37). Après la prise en compte des comorbidités (analyse multivariée), cette augmentation du risque est moindre (RR = 1,27), mais toujours statistiquement significative.

Bien sûr, il s'agit d'une étude rétrospective sur dossiers, n'ayant pas pris en compte le tabagisme ou la consommation d'alcool, qui n'étaient pas renseignés sur les dossiers, mais nous devons la garder en mémoire.



Isabelle Aknin

Cannes