

**Euretina 2018**

20-23 septembre 2018 à Vienne (Autriche)

**P**lus de 5000 spécialistes venus de tous les continents ont participé à la plus grande réunion mondiale de rétiniologues qui a eu lieu à Vienne, en Autriche, à la fin de l'été dernier. Toutes les pathologies rétinienne ont été évoquées. Nous rapportons ici des idées simples concernant les 2 pathologies les plus courantes : la dégénérescence maculaire liée à l'âge et le diabète.

**Dégénérescence maculaire liée à l'âge**

En attendant les propositions alternatives (une autre molécule ou un implant à libération prolongée), il est important de se motiver pour continuer à traiter les patients selon un rythme en *Treat and Extend*.

**De nouvelles molécules****Le brolucizumab**

D'après la communication de Frank Holz

Cette nouvelle molécule, dont la petite taille (26 kDa) permet une plus grande concentration dans le même volume, n'est pas un fragment de ranibizumab, mais une molécule originale à action anti-VEGF-A. Elle a été étudiée dans 2 études de phase III (comme pour la NBA : les États-Unis et le reste du monde) : Hawk et Harrier. Le brolucizumab a été comparé à l'aflibercept.

Les 2 molécules ont tout d'abord été injectées mensuellement pendant 3 mois, puis l'aflibercept tous les 2 mois, et le brolucizumab tous les 3 mois. Les études doivent durer 2 ans mais les résultats à 1 an ont déjà été publiés. Il n'y a pas eu de différence entre le brolucizumab et l'aflibercept, que ce soit en termes d'acuité visuelle (AV) ou d'efficacité anatomique sur l'épaisseur maculaire centrale. La tolérance était bonne.

Nous pourrions donc espérer réduire le nombre d'injections

avec cette molécule, du moins la première année.

**Le ranibizumab à libération prolongée**

D'après la communication de Carl Awth

Un système d'implant à libération prolongée de ranibizumab a été présenté. Il s'agit d'un implant rechargeable fixé chirurgicalement à la *pars plana*. L'étude a été faite avec 3 groupes :

- groupe 1 : implant de 10 mg/ml ;
- groupe 2 : implant de 40 mg/ml ;
- groupe 3 : implant de 100 mg/ml.

Ces 3 groupes ont été comparés à un groupe recevant une injection mensuelle stricte de ranibizumab. Le groupe 3 a rapidement montré un résultat visuel semblable à celui du groupe témoin.

La courbe de l'amélioration de l'épaisseur fovéolaire et l'AV étaient semblables dans les groupes 2 et 3 (80% des patients du groupe 3 n'avaient pas besoin de recharge pendant les 6 premiers mois).

Le groupe 1 était légèrement moins bon. Néanmoins, il y a un délai conséquent avant d'avoir besoin de recharger l'implant : 8,5 mois dans le groupe 1, 13 dans le groupe 2 et 15 dans le groupe 3.

La tolérance a été bonne dans les 3 groupes. Une étude de phase III va commencer.

**Confirmation du rythme de traitement en Treat and Extend****Étude IVAN à long terme**

D'après la communication de Usha Chakravarthy

De même que dans les suites de l'étude CATT, l'étude IVAN, qui a aussi comparé le ranibizumab au bevacizumab pendant 2 ans, a été poursuivie en observationnel pendant 5 ans pour évaluer les résultats à long terme (soit 7 ans au total). Dans ces études, un bras en PRN était comparé à un bras en mensuel strict.

À 7 ans, l'AV finale est indépendante du rythme de traitement et de la molécule, et le résultat n'est pas bon : perte moyenne de 10 lettres, extension de la lésion initiale, apparition d'atrophie. Cinquante pour cent des patients ne sont plus suivis à cause de leur âge et de leur mauvaise AV. Nous savions déjà que le PRN n'était pas optimal. Apparemment, un traitement mensuel strict pendant 2 ans ne l'est pas non plus. Nous attendons les résultats à 7 ans des *Treat and Extend*.

**Tolérer une petite lame de décollement séreux rétinien (DSR)**

D'après la communication de Robyn Guymer

Une étude australienne a comparé 2 groupes de patients traités en *Treat and Extend* : - le groupe 1 était traité jusqu'à assèchement complet du DSR,

avant de commencer à reculer la date des contrôles ;

- dans le groupe 2, il y a eu un recul de la date des contrôles lorsqu'il persistait une lame de DSR inférieure à 200 µm.

Les patients ont été suivis pendant 2 ans.

Si le groupe 1 a eu un gain d'AV plus rapide, à 6 mois, les 2 courbes d'AV finissaient par se rejoindre pour rester parallèles. Nous pouvons donc, même dans le cadre d'un *Treat and Extend*, tolérer un peu de DSR. Cela nous permet d'être plus relax, par exemple pendant les vacances, lorsque les plannings des patients ou les nôtres sont difficilement compatibles... en restant quand même proactifs.

**Que faire en cas de vasculopathie polypoïdale ?****Associer une photothérapie dynamique (PDT) au traitement par ranibizumab dans les lésions polypoïdales, et surveiller avec une angiographie au vert d'infacyanine (ICG)**

D'après la communication de C. Tan

L'étude EVEREST, multicentrique, randomisée et contrôlée a comparé des patients traités par ranibizumab seul à des patients traités par une association de ranibizumab et de PDT. Le groupe traité par PDT a obtenu un meilleur résultat visuel et une meilleure régression des polypes. La communication a montré l'intérêt de l'ICG pour déterminer non seulement l'existence des polypes, mais aussi pour suivre leur évolution. Ici, il a été montré que les lésions s'étendaient 5 fois plus dans le groupe sous ranibizumab seul, comparé au groupe traité par l'association avec la PDT.

### Ne pas ajouter de PDT en cas de polypes à un traitement en Treat and Extend bien conduit avec aflibercept

D'après la communication de Paul Mitchell

L'étude PLANET a comparé en double insu 2 groupes de patients avec une vasculopathie polypoidale. Les 2 groupes ont reçu 3 injections intravitréennes (IVT) d'aflibercept, puis 1 injection toutes les 8 semaines, avec la possibilité de rapprocher les injections à 4 semaines en cas de gravité.

L'un des 2 groupes pouvait recevoir en plus une PDT.

Il n'y avait pas de différence à 2 ans entre les 2 groupes. Le gain moyen de lettres était de 10,7 lettres dans le groupe sans PDT, et de 9,1 lettres dans l'autre. Un traitement par aflibercept, en *Treat and Extend*, bien conduit, avec la possibilité de réduire le rythme des injections à 4 semaines, est donc pour l'instant la meilleure option possible. Notons que les résultats des ICG n'ont pas été mentionnés. À suivre.

### Pour l'œdème maculaire diabétique, de nouvelles molécules

#### Le risuteganib

D'après la communication de Pravin Dugel

De même que le brovacizumab pour la DMLA, le risuteganib est une petite molécule qui inhibe la voie des intégrines (protéines transmembranaires impliquées dans 4 voies du stress oxydant). Ce médiateur agit en amont de l'inflammation. Seule l'étude de phase IIb sur 38 patients nous a été présentée. Le design a comparé sur 6 mois :

- 5 IVT de bevacizumab à 4 semaines, et évaluation à

6 mois (groupe 1) ;

- 1 IVT de bevacizumab, puis à 1 semaine de décalage, 3 IVT mensuelles de risuteganib, puis surveillance mensuelle (groupe 2) ;

- 3 IVT simultanées de bevacizumab et de risuteganib (groupe 3).

Le résultat des 2 premiers groupes est semblable : + 4 lettres à 3 mois (non-infériorité du risuteganib injecté après le ranibizumab), alors que les 2 molécules injectées simultanément sont étonnamment décevantes : +1,4 lettre à 3 mois.

Il semble y avoir un effet antagoniste des 2 molécules, et les injections simultanées ont été arrêtées avant la fin de l'étude. Plus intéressant : même après l'arrêt du risuteganib dans le groupe 2, on constate toujours une amélioration de l'AV à 6 mois, 3 mois après l'arrêt. Une étude de phase III est prévue. Ce serait un espoir pour les mauvais répondeurs aux anti-VEGF.

#### Le faricimab

D'après la communication de David Eichenbaum

On a retrouvé les résultats de l'étude BOULEVARD déjà évoqués à l'ARVO. Cette étude a comparé l'efficacité et la tolérance du ranibizumab et d'un anticorps monoclonal bispécifique (il se lie à l'anti-VEGF-A et à l'angiopoïétine-2) : le faricimab.

Il y a 3 bras :

- RBZ 0,3 mg [en France c'est 0,5 mg] ;

- faricimab 1,5 mg ;

- faricimab 6 mg.

Après 6 IVT, le faricimab 6 mg a une meilleure efficacité visuelle (+3,6 lettres) et anatomique (-21 µm) que le ranibizumab. Le faricimab 1,5 mg a

montré une non-infériorité. L'efficacité de cette molécule est remarquable chez les patients déjà traités par ranibizumab 0,3 : changer de molécule a permis à 6 mois une amélioration anatomique par rapport à l'inclusion dans les 2 groupes. Un espoir, d'autant que la tolérance a été bonne.

### Pour la rétinopathie diabétique : PPR ou pas ?

La difficulté est liée aux protocoles de laser. Aux États-Unis, la PPR est beaucoup moins intense qu'en France. Le nombre d'impacts y est divisé par 3. Assez logiquement, leurs résultats sont mitigés. Dans le protocole S, le groupe IVT a le même résultat à 5 ans que le groupe PPR. Alors que les résultats à 2 ans étaient meilleurs pour le groupe IVT. Une différence lissée à 5 ans, avec la même AV. L'atteinte du champ visuel est semblable. En revanche, il y avait 2,5 fois moins de décollements de rétine tractionnels dans le groupe IVT que dans le groupe PPR. Le choix dépend donc essentiellement de la compliance supposée de notre patient. S'il semble peu compliant, une PPR sera sans doute le meilleur choix. S'il semble sérieux et motivé, un protocole par IVT peut lui être proposé.

L'étude PRIDE, étude allemande sur 73 cas de rétinopathie diabétique proliférante, a montré qu'il n'était pas possible de maintenir les bons résultats à 1 an du groupe sous ranibizumab, sans nouvelles injections la deuxième année. D'où la nécessité d'une bonne compliance. En cas de rétinopathie diabétique proliférante, on a constaté un meilleur résultat de la PPR à 2 ans. Que se passe-t-il ?

Une très belle communication d'Alain Gaudric a montré les limites de l'efficacité des anti-VEGF (après 3 IVT seulement) sur les zones d'ischémie : les hémorragies et les microanévrismes diminuent. Les néovaisseaux pré-rétiniens et pré-papillaires ont régressé dans les 3 cas de rétinopathie diabétique proliférante inclus dans l'étude. Cette régression néovasculaire a été mise en évidence sur des angiographies. En revanche, les zones de non-perfusion ne régressent pas. Le risque de néovascularisation persiste donc sous anti-VEGF, surtout si le rythme des injections se relâche.

Cela semble confirmer les résultats du DRRCrnet qui proposait 5 ou 6 injections d'anti-VEGF suivies par une PPR ou au moins un laser sur les zones d'ischémie persistantes à 6 mois (déterminées sur l'angiographie).

On peut retenir que, dans le cas d'une rétinopathie diabétique proliférante, il faut faire une PPR intensive, en plaçant soigneusement des impacts joints, non surdosés. Dans celui d'une rétinopathie diabétique non proliférante modérée ou sévère, on peut commencer par un protocole d'injections par anti-VEGF, surtout s'il y a un œdème maculaire diabétique associé, en injections mensuelles strictes, à condition que le patient soit compliant, avec un bilan à 6 mois, et éventuellement une PPR complémentaire si elle s'avère nécessaire. En cas de traitement par anti-VEGF, une surveillance stricte est indispensable.

Isabelle Aknin

Cannes

