

Les avancées en pathologies rétinienne présentées au congrès de l'ARVO

Le but de ce compte rendu est de faire le point sur ce qui ressort des très nombreux posters et communications qui ont été présentés au congrès de l'ARVO de ce mois de mai, à Baltimore. Sont abordés l'imagerie, la DMLA, les polypes et la PDT, et le diabète.

Le congrès de l'ARVO s'est tenu cette année à Baltimore, du 7 au 11 mai 2017. Onze mille participants étaient annoncés, et toute l'ophtalmologie a été explorée en 5886 posters et communications. Le résumé proposé ici revient sur une partie des avancées en pathologies rétinienne présentées à l'ARVO.

Imagerie

L'OCT-angiographie (OCT-A, par opposition à l'OCT classique (OCT-B), et OCT en face (OCT-C)) est à la mode. Nous découvrons beaucoup d'images nouvelles, mais nous découvrons aussi qu'il ne s'agit pas d'une angiographie fluoresceïnique sans injection, mais d'une nouvelle imagerie à part entière dont il nous faut apprendre les indications, la symptomatologie et les pièges.

L'un des pièges aurait été de passer d'une coupe de 3x3 cm à une coupe de 6x6 cm, et de suivre la lésion dans le temps, sans s'assurer que l'échelle soit comparable entre ces deux coupes. Une équipe américaine, menée par Fang Zheng de Seattle et Giovanni Gregori de Miami, a comparé la mesure de la taille des néovaisseaux, mesurés le même jour sur une coupe en 3x3, versus une coupe en 6x6, et ce, sur différents appareils.

Les mesures étaient identiques (en tout cas, les différences n'étaient pas statistiquement significatives) en changeant l'échelle lors de l'examen avec le même appareil (poster, résumé n° 50).

En revanche, en comparant un examen en *swept source* (SS-OCT) avec un examen en *spectral domain* OCT (SD-OCT) la taille de la lésion apparaissait plus grande en SS-OCT. Cette différence n'était pas linéaire et était plus importante sur les coupes en 6x6 ($p = 0,003$) que sur les coupes en 3x3 (poster, résumé n° 49).

Nous pouvons donc être rassurés et suivre nos patients en changeant de taille d'examen lorsque la membrane grandit, tout en pouvant comparer les mesures dans le temps, à condition de suivre les patients sur le même type d'appareil, mais il faudra penser à cette variation de mesure si l'on change d'OCT. Après avoir défini les critères d'activité des membranes néovasculaires, l'équipe de Créteil a comparé l'évolution des membranes néovasculaires traitées par anti-VEGF (H. Oubraham, poster résumé n° 381). Les résultats publiés à l'ARVO comparent l'évolution de la lésion lors de la dose de charge initiale des 3 injections intravitréennes mensuelles pour les patients naïfs, comparés à des patients en cours de suivi, traités en PRN, mais dont l'aspect en OCT-A était encore celui de néovaisseaux actifs à l'inclusion. Chez les patients naïfs, on voit à la fois un gain d'acuité visuelle, une diminution de taille de la membrane néovasculaire et une raréfaction de la densité capillaire, alors que chez les patients déjà traités, il n'y a qu'une raréfaction de la densité capillaire, sans diminution de taille,

et une stabilisation de l'acuité visuelle. Cela devrait nous motiver à traiter de façon soutenue les patients le plus tôt possible.

DMLA

En cas de glaucome associé

Il y a un passage systémique des anti-VEGF. Mais la voie de passage n'est pas connue : soit par la choroïde, soit par l'humeur aqueuse. En jouant sur l'excrétion d'humeur aqueuse, pourrait-on diminuer le passage systémique et augmenter la demi-vie dans l'œil des anti-VEGF ?

Une équipe (Jason Hsu, Philadelphie, résumé n° 1197) a fait une analyse secondaire de l'étude CATT sur 904 patients, en comparant les patients sous prostaglandines (qui augmente la filtration) sous β -bloquants et/ou inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (qui diminue la filtration) et un groupe de patients témoins. Le gain d'acuité visuelle était supérieur dans le groupe sous β -bloquants et/ou inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (+13,8 lettres pour un groupe témoin à 6,3 lettres), et moins bon chez les patients sous

prostaglandines (+3,5 lettres). Le résultat anatomique était aussi meilleur dans le groupe limitant l'excrétion de l'humeur aqueuse, et moins bon sous prostaglandines.

De plus, ces résultats sont obtenus avec moins d'injections dans le groupe sous β -bloquants et/ou inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (13,9 en 2 ans) que dans le groupe témoin (15,7) et le groupe prostaglandines (16,7). Cette étude confirme que les anti-VEGF sont excrétés avec l'humeur aqueuse, et ce, quel que soit l'anti-VEGF utilisé : la répartition des patients était équitable entre le ranibizumab et bevacizumab. Ces données ont été publiées dans le JAMA en 2016. Nous sommes en attente d'une étude comparable avec l'aflibercept.

Quoi de neuf en nutrition ?

Plusieurs études ont parlé de vitamine D cette année. Nous avons retenu le très beau travail d'une équipe de Boston qui a étudié l'influence d'un apport en vitamine D sur l'incidence de la DMLA (communication de Rachel Silver, résumé n° 2981). Après analyse d'un questionnaire (alimentaire et supplémentation), ils ont observé l'évolution d'un groupe de 2269 patients atteints de maculopathie liée à l'âge (MLA) vers une DMLA avérée (552 patients), avec un

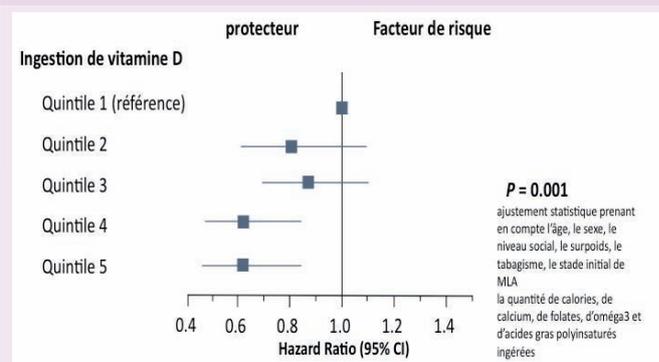


Figure. Vitamine D et évolution vers la DMLA avérée

suivi moyen de 8 ans. Après ajustement statistique prenant en compte l'âge, le sexe, le niveau social, le surpoids, le tabagisme, le stade initial de MLA, la quantité de calories, de calcium, de folates, d'oméga 3 et d'acides gras polyinsaturés ingérées, ils ont constaté que les deux quintiles supérieurs (ceux qui prennent le plus de vitamine D) ont 38% de moins d'évolution vers la DMLA ($p = 0,001$) que le quintile inférieur (ceux qui en prennent le moins) (figure). Cette différence est plutôt observée en protection de la DMLA néovasculaire (diminution de conversion de 39% pour le quintile supérieur).

Ce résultat est indépendant de la prise de calcium. C'est donc bien l'apport en vitamine D qui serait protecteur.

Les polypes et la PDT

Dans les suites de l'étude Everest qui comparait des patients sous ranibizumab à des patients sous une association ranibizumab et PDT, une analyse des images ICG a montré une fermeture plus complète du « *branching vascular network* » chez les patients traités avec une thérapie combinée. Il ne faudrait donc pas abandonner la PDT dans ces indications (poster, résumé n° 906).

Le pendant de l'étude Everest est l'étude Planet (présentation de Won Ki Lee, résumé n° 1199), dont les résultats à 1 an ont été dévoilés à l'ARVO. Il s'agit d'une étude sur les patients atteints de polypes, traités par aflibercept (selon l'AMM : 3 injections mensuelles, puis injections tous les 2 mois) seul comparé à des patients sous aflibercept + PDT. La PDT n'a rien apporté comparé à l'aflibercept seul : même nombre d'injections, même gain

d'acuité visuelle (+10,8 lettres vs +10,7 lettres), même taux de régression des lésions polypoidales (80%). On pourrait donc abandonner la PDT dans ces indications !

Au cours de la discussion, s'est posé le problème de la disparité entre les résultats de Planet (80% de lésions « inactivées ») et Everest (40% de lésions « inactivées »), et la conclusion inverse concernant la PDT. La conclusion de la discussion est qu'on ne peut pas comparer des études dont la population traitée et les rythmes de traitement sont différents. Il a été précisé que la PDT était utilisée en pleine fluence. Nous sommes donc en attente d'une étude comparative entre les deux molécules. Notre attitude envers la PDT dépendra de l'anti-VEGF utilisé dans les cas de polypoidose.

Le diabète

Le traitement de l'œdème maculaire diabétique

Un autre résultat attendu était celui de l'étude Clarity à 1 an (présentation de S. Sivaprasad, résumé n° 1995), de non-infériorité de l'aflibercept par rapport à la pan-photocoagulation (PPR) chez les diabétiques présentant un œdème maculaire.

- La PPR a été faite progressivement sur 8 semaines, avec une PPR peu intense : seulement 2000 impacts par œil (4 fois moins que ce que nous pratiquons en France).

- L'aflibercept a été injecté en PRN après une phase d'induction de 3 mois seulement (alors que l'AMM requiert 5 injections mensuelles au début du traitement).

Le traitement était poursuivi en cas de résorption partielle de l'œdème maculaire, stoppé en cas de résorption totale, et complété par une séance de PPR additionnelle, quel que soit le bras de l'étude en cas de non-réponse.

Une moyenne de 1,4 injection a été nécessaire après la phase d'induction de 3 injections dans le groupe aflibercept, avec seulement 1% de PPR « de secours », donc de non-réponse. L'acuité visuelle était supérieure dans le groupe aflibercept. Avec moins de baisse d'acuité visuelle (perte de plus de 10 lettres : 15% dans le groupe PPR vs 5% dans le groupe aflibercept) et un meilleur champ visuel bilatéral dans le groupe aflibercept.

De même que dans le protocole S (le pendant de l'étude Clarity pour le ranibizumab), il y a

eu deux fois plus d'hémorragies intravitréennes dans le groupe PPR (18%) que dans le groupe aflibercept (9%) avec plus de recours à la vitrectomie.

Il n'y a pas eu particulièrement de complications lors de cette étude. De façon surprenante, les patients ont préféré le traitement par aflibercept malgré le stress des injections intravitréennes.

La conclusion des auteurs a été que nous devrions repousser l'indication de la PPR d'1 an. En revanche, le coût relatif des traitements et le bénéfice à long terme doivent être évalués.

Le pronostic des rétinopathies du diabétique

Cecilia Lee de Washington (communication, résumé n° 4283) a revu avec son équipe les dossiers de plus de 35 000 patients de son centre.

La première constatation est que 50% des rétinopathies diabétiques non proliférante sévères évoluent rapidement vers une rétinopathie proliférante. Elle a comparé la valeur pronostic des micro-anévrismes, des anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR), et des hémorragies dans 4 quadrants.

- En présence d'une rétinopathie diabétique proliférante, 10% des patients évoluent vers

Actualités Compte rendu de congrès

une hémorragie intrarétinienne à 5 ans.

- Les AMIR ont quatre fois plus de chance d'évoluer vers une rétinopathie proliférante que les patients avec des micro-anévrismes.

- Les patients ayant des hémorragies dans 4 quadrants ont quatre fois plus de risque de se compliquer d'hémorragies intravitréennes que les patients présentant des micro-anévrismes.

Les limites de cette étude rétrospective sont : l'absence de données systémiques des patients et l'absence de double lecture pour évaluer le stade de la rétinopathie. Néanmoins, le nombre impressionnant de dossiers revus donne une belle solidité à ses conclusions.

En conclusion : la forme clinique à l'inclusion conditionne l'évolution du patient.

Les AMIR sont à risque de prolifération et les hémorragies intrarétiniennes à risque d'hémorragie intravitréenne.

Nutrition et diabète

Une équipe de Singapour s'est intéressée à l'influence de la consommation de poisson sur l'incidence de la rétinopathie diabétique et sur son stade [communication, résumé n° 4285].

Cette étude est intéressante à deux titres : il n'y a pas eu d'étude faite sur les populations asiatiques, même si des études ont été faites sur les populations européennes (Espagne) et d'autre part il y a une grande consommation de poisson en Asie : un apport supplémentaire pourrait-il avoir un intérêt ?

La population de Singapour a un taux de diabète de 10,53% (assez proche de celui des USA : 10,57%), et le taux de rétinopa-

thie diabétique à Singapour est semblable à celui de l'Europe : la rétinopathie atteint 34% des diabétiques. En revanche, 17% des patients présentant une rétinopathie diabétique ont un diabète déséquilibré, ce qui est supérieur au taux européen.

500 participants ont rempli un questionnaire alimentaire, les interrogeant sur leur consommation d'oméga3, que ce soit au cours de leur repas ou en supplémentation. Après élimination des perdus-de-vue et des questionnaires incomplets, 357 patients ont été inclus.

Sur cet échantillonnage, l'équipe a constaté une diminution de la sévérité de la rétinopathie diabétique de 10% par consommation hebdomadaire de poisson. Peut-on dire que manger 10 fois du poisson par semaine protégerait à 100% ? Après discussion avec l'auteur, c'est évidemment faux, mais il y a une nette tendance à la diminution de l'incidence de la rétinopathie diabétique sévère, qui diminue proportionnellement au nombre de prise d'oméga3.

La quantité de patients trop faible pour ce type d'étude est une limite de celle-ci, et il faudra donc bien confirmer les résultats par une étude de plus grande ampleur.

On peut par ailleurs regretter qu'il n'y ait pas eu de discrimination entre les poissons blancs et les poissons gras et qu'il n'y ait pas eu de renseignements sur la consommation de tabac, qui peut, avec l'hypoxie qui résulte du tabagisme, aggraver la situation.

Néanmoins, il est raisonnable de proposer à nos patients diabétiques d'augmenter sans modération leur consommation de poisson.

Conclusion

Ce résumé est bien évidemment partiel et partial. Nous pouvons retenir quelques conseils pratiques immédiatement applicables :

- Traiter les patients le plus tôt possible, quelle que soit la pathologie.

- En cas de glaucome associé à un traitement anti-VEGF, préférer les β -bloquants et/ou inhibiteurs de l'anhydrase carbonique aux prostaglandines.

- En cas d'œdème maculaire diabétique, nous attendrons 6 à 12 mois avant de faire une PPR, pour laisser à l'anti-VEGF, que nous aurons choisi, de faire son œuvre. Une exception à ce conseil est la présence de rétinopathie diabétique proliférante, où une PPR s'impose en urgence. Elle devra alors être faite de façon intensive et rapide : 8000 impacts par œil minimum.

- Les patients ayant des AMIR peuvent évoluer vers une rétinopathie proliférante : on les suivra au minimum tous les 6 mois. En cas d'hémorragie dans les 4 quadrants, le suivi sera plus rapproché, car ces patients sont à risque de complications sévères.

En nutrition, nous avons confirmé l'intérêt de la consommation d'oméga3 sous forme de poisson, et nous découvrons l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D.



Isabelle Aknin

Cannes