

La rétine en 3D : 11^e édition de l'ARMD

28 septembre 2019, Cannes

Parmi les multiples thèmes qui ont été abordés lors de cette édition, nous avons choisi de partager ici les nouveautés et les sujets qui ont une incidence pratique.

DMLA : optimiser la prise en charge

D'après l'intervention de Corinne Dot (Lyon)

La prise en charge de la DMLA par anti-VEGF a 10 ans. Le nombre de patients augmente de 15% par an. Quelles leçons pouvons-nous tirer de notre expérience pour avoir une prise en charge optimale ?

- Faire impérativement une dose de charge avec 3 injections mensuelles.

- Comptabiliser 7 injections en moyenne la première année et prévenir d'emblée le patient : la DMLA est une maladie chronique qui nécessite des années de traitement et/ou de surveillance.

- Faire un bilan à 4 mois pour identifier les 15% de bons répondeurs qui ne présentent plus de signe d'activité néovasculaire et qui seront stabilisés par ces 3 injections. Mais en les surveillant et en les avertissant car ils sont susceptibles de rechuter.

- Les patients seront pris en charge selon le mode *Treat and*

Extend. En effet, c'est le mode de traitement optimal dans le cas d'une lésion inférieure à 4 diamètre papillaire en taille, ce qui concerne la plupart de nos patients (publication de la FRB australienne).

- L'autosurveillance reste nécessaire, que ce soit par la grille d'Amsler classique ou par des logiciels d'autosurveillance capables d'alerter le patient (et le médecin) d'une évolution de l'acuité visuelle et/ou de l'apparition de métamorphopsies.

Si un rendez-vous n'est pas honoré, on constate une baisse de l'acuité visuelle finale dans 38% des cas. Il faut donc motiver les patients. Pourquoi abandonnent-ils leur suivi ? Une étude de Créteil a montré que 3 facteurs essentiels étaient à l'origine de cette lassitude : la distance domicile/cabinet, le manque d'efficacité ressentie par le patient, la lourdeur du traitement.

Il est donc impératif de communiquer avec son patient et de le prendre en charge dans

un *Treat and Extend* avec des paliers de 2 semaines (quoique l'étude Aries ait montré récemment que l'on pouvait tolérer des paliers de 4 semaines). L'intervalle sera adapté au mieux en fonction des contraintes du patient et du médecin. S'il est admis qu'une lame de DSR est acceptable lorsqu'elle est stable et qu'il n'y a pas de dégradation fonctionnelle, en revanche, il y a une tolérance zéro sur le liquide intrarétinien, facteur de mauvais pronostic. Si possible, les injecter le jour du contrôle afin de limiter les déplacements et d'éviter le premier écueil à la compliance. S'il n'est pas possible d'injecter le même jour, il faut absolument que l'injection ait lieu dans la semaine pour éviter les pertes de chance.

Pachychoroïde : la nouvelle donne

D'après l'intervention de Sarah Mrejen (Paris)

La pachychoroïde a été décrite en 2013 par Bailey Freund.

Il ne s'agit pas d'une maladie, mais d'un signe d'OCT mis en lumière lors de l'analyse des patients atteints d'une chorio-rétinopathie séreuse centrale (CRSC). Une partie de la population possède ce phénotype, avec une choroïde épaisse, en particulier de la couche de Haller, et un amincissement de la couche de Stattler. Tous ne développent pas de maladie rétinienne, mais lorsqu'ils le font, ces maladies sont particulières.

Il y a la CRSC, mais aussi de simples altérations de l'épithélium pigmentaire (AEP) sans décollement séreux rétinien, ou des néovaisseaux choroïdiens proches de la DMLA. Lorsqu'il y a des AEP isolés, une analyse en OCT montre qu'il existe un épaississement choroïdien. Cet épaississement n'est pas homogène, mais culmine en regard des AEP. En cas de prise de corticothérapie, ces patients avec pachychoroïde peuvent développer des signes exsudatifs qui ne disparaîtront pas avant l'arrêt des corticoïdes.

La particularité des néovaisseaux de la pachychoroïde avec une AEP est l'absence de drusen. Notons que s'il ne

s'agit pas d'une DMLA à proprement parler, les patients ont la même évolution avec un risque de néovaisseaux et d'atrophie rétinienne. L'examen de choix pour dépister ces néovaisseaux choroïdiens est l'OCT-angiographie, car dans le cas d'une angiographie avec colorants, il y a des effets de masquage par la diffusion des colorants. Il faut reconnaître ces formes accompagnées de pachychoïde car elles répondent mal aux traitements par anti-VEGF, et il est conseillé d'associer une PDT aux anti-VEGF pour prendre ces patients en charge.

La vasculopathie polypoïdale est une forme voisine qui peut s'accompagner d'une pachychoïde. Cette forme particulière de vascularisation n'est pas une entité physiopathologique mais la complication de plusieurs pathologies chroniques : DMLA, naevus choroïdiens, macula bombée, staphylomes myopiques et dysversions papillaires.

Enfin, il faut connaître le syndrome de pachychoïde péripapillaire avec des AEP péripapillaires et une diffusion péripapillaire à l'angiographie qui peuvent égarer le diagnostic vers des pathologies inflammatoires ou neuro-ophthalmologiques. Une journée complète sera consacrée à cette particularité anatomique le 28 novembre à Paris.

RNFL et IVT

D'après l'intervention de Frédéric Matonti (Marseille)

À l'inverse de la pachychoïde, nous savons depuis une publication de Richard Spaide en février 2009 qu'il existe une atrophie choroïdienne liée à

l'âge, semblable à l'atrophie choroïdienne retrouvée chez le myope, avec, dans les 2 cas, un amincissement des RNFL et une tendance au glaucome. De nombreux patients atteints d'une DMLA présentent un amincissement de la choroïde. Quel est l'impact pour nos prises en charge ?

Chaque injection intravitréenne entraîne une augmentation de la pression intraoculaire (PIO), certes courte, mais importante, de l'ordre de 19 mmHg. Certaines études ont montré que cette augmentation de pression était plus importante et prolongée chez les patients glaucomateux. Certes, l'équation hypertension oculaire = glaucome est fautive, cependant, il a été montré que les patients glaucomateux, même équilibrés sur le plan tensionnel, présentaient un amincissement accéléré de leur RNFL en cas d'injections intravitréennes. De plus, des études sur des souris ont révélé que le récepteur du VEGF avait un corécepteur, les récepteurs aux neuropilines, avec un rôle neuroprotecteur, et que les injections d'anti-VEGF pouvaient affecter les RNFL. Cela étant posé, ne pas traiter une DMLA présente un risque bien supérieur à celui d'une altération des RNFL sous traitement.

En conclusion, il est important de ne pas se contenter d'analyser la macula chez les patients atteints d'une DMLA. Il faut vérifier l'état de la choroïde, puis rechercher des comorbidités, surveiller la PIO, la papille, les RNFL, et éventuellement mettre en place un traitement antiglaucomateux. Rappelons que l'examen de la

papille doit se faire au verre à 3 miroirs dans le cas d'une myopie pour évaluer au mieux son aspect en 3D.

Demain le brolocizumab

D'après l'intervention de Stéphanie Baillif (Nice)

Le brolocizumab va être mis à notre disposition courant 2020. Il est donc important de connaître cette petite molécule qui est un fragment d'anticorps. Sa taille permet de la concentrer dans un petit volume, elle a une bonne pénétration tissulaire, peu de passage systémique, et dans ce cas, une demi-vie qui est faible. Pour l'AMM, les autorités vont se fonder sur les études de non-infériorité qui ont mis en lumière son efficacité.

Nous connaissons les études Hawk et Harrier, qui ont comparé l'aflibercept et le brolocizumab, avec une induction de 3 injections mensuelles pour les 2 groupes, puis, pour le premier, un rythme d'injection tous les 2 mois (Q8), et pour le second, une évaluation à la semaine 16. Celle-ci permettait de séparer les « mauvais répondeurs » qui restaient à Q8 et les « bons répondeurs » qui allaient être traités tous les 3 mois (Q12). Les patients du groupe Q12 avec une activité néovasculaire en cours de traitement pouvaient rejoindre le groupe Q8, mais l'inverse n'était pas possible. La moitié des patients sous brolocizumab est restée en traitement trimestriel après l'évaluation à 4 mois, l'autre moitié est en Q8. Parmi les patients ayant passé la première sélection en Q12, seuls 20% ont montré à un moment de l'étude des signes d'activité qui les ont fait

migrer dans le groupe Q8 au cours de la première année. Ainsi à 1 an, 40% des patients (80% de la moitié) n'ont pas montré de signes d'activité néovasculaire lors des contrôles, avec un traitement trimestriel au-delà des 3 injections d'induction.

Efficacité anatomique : à 4 mois, le groupe sous brolocizumab avait un meilleur contrôle de l'activité néovasculaire. Sous brolocizumab 6 mg, 35% de cas de patients en plus ne présentaient pas de fluide intra- et/ou sous-rétinien vs aflibercept. Cette différence se retrouvait aux semaines 48 et 96. De même, on a constaté plus de disparition de liquide sous l'épithélium pigmentaire dans le groupe sous brolocizumab.

Une étude post-hoc a montré que l'absence de variation d'épaisseur rétinienne au cours du traitement permettait une meilleure récupération visuelle que s'il y avait des fluctuations. Et ce, quelle que soit la molécule.

Efficacité fonctionnelle : le brolocizumab était statistiquement non inférieur à l'aflibercept.

La tolérance a été bonne dans les 2 groupes. Que peut-on en retenir ? Le schéma de l'AMM, attendu au premier trimestre 2020, n'est pour l'instant pas connu. À la lumière des études de phase III, il faudra faire une induction de 3 injections mensuelles avec le brolocizumab et procéder à une évaluation au quatrième mois. En fonction de la réponse, nous devrions pouvoir nous permettre, dans la moitié des cas, de n'injecter les patients que tous les trimestres. Tout en les surveillant, car

si des signes exsudatifs réapparaissent, cela risque d'impacter l'acuité visuelle finale et dans ce cas, il est préférable de les injecter tous les 2 mois et s'y tenir. En attendant les résultats de l'étude Talon qui vient de débiter, et dont le but est justement d'évaluer les intervalles d'injection optimaux avec le brolocizumab en *Treat to Control*, en le comparant avec l'aflibercept.

Prise en charge des patients diabétiques

Œdème maculaire diabétique *D'après l'intervention de Benjamin Butet (Nice)*

Rappelons que les œdèmes maculaires diabétiques (OMD) sont différenciés en minime, modéré ou sévère, en fonction de l'atteinte ou non de la fovéa. Nous avons la chance d'avoir 4 molécules possibles, 2 anti-VEGF et 2 corticoïdes. Quel que soit notre choix thérapeutique, le traitement doit être rapide, intensif, surtout la première année, et prolongé pendant plusieurs années. Le traitement en *Treat and Extend* donne de bons résultats, le PRN devrait être abandonné. Benjamin Butet s'est attaché à nous montrer que faire en cas d'échec thérapeutique. Tout d'abord, il convient de rechercher la présence de microanévrismes, qu'il faut alors traiter par laser focal. Pour éviter un mauvais résultat fonctionnel, malgré un traitement bien conduit, il faut rechercher des facteurs de mauvais pronostic au début du traitement : une ischémie centrale, un placard exsudatif

central, une atrophie centrale, parfois confondue avec un volumineux œdème, mais sans photorécepteurs. On peut aussi citer à l'OCT la présence de DRIL (désorganisations des couches internes de la rétine), caractéristiques de zones d'ischémie à l'OCT-A.

Une publication récente (Eureta 2019 – d'après Zur D. *et al.*) a montré que les couches rétinienne fusionnées dans les DRIL pouvaient réapparaître sous traitement par anti-VEGF. Dans cette étude de 177 patients, on a constaté sous implant de dexaméthasone une disparition des signes de DRIL des couches internes (C GG/plexif. int et nucléaire interne) dans 75% des cas ($p < 0,001$), et une disparition des DRIL des couches externes (nucléaire interne et plexiforme externe) dans 35% des cas ($p = 0,004$). Il ne faut donc pas systématiquement considérer que les patients présentant des DRIL à l'inclusion auront de mauvais résultats visuels.

La chirurgie doit être réservée aux cas de traction vitréenne, mais en dernière ligne, il faut savoir l'évoquer.

Il faut bien sûr traiter en coordination avec le généraliste ou l'endocrinologue, qui prendront en charge les facteurs systémiques comme l'hypertension artérielle, l'apnée du sommeil ou le déséquilibre glycémique.

Pour l'avenir, le brolocizumab est à l'étude dans le diabète, la place de l'OCT-A reste encore à préciser, mais il aide à préciser la part de l'ischémie,

enfin il existe des exercices d'autosurveillance, en particulier sur smartphone, qui sont intéressants, avec des systèmes d'alerte pour les patients et le médecin. Et bien sûr, il faut surveiller la périphérie rétinienne.

Rétinopathie périphérique

D'après l'intervention de Hatem Zeghidi (Nanterre)

La prise en charge de la rétinopathie périphérique se modifie depuis les résultats du protocole S, qui a montré une non-infériorité des injections du ranibizumab sur la PPR, et l'étude Clarity qui a révélé la non-infériorité des injections de l'aflibercept sur la PPR. Il y aurait un bénéfice pour les patients puisqu'il y a moins d'amputation du champ visuel. Les anti-VEGF sont envisagés dans les stades de rétinopathie diabétique non proliférante sévère depuis les résultats de l'étude Panorama, publiés à l'ARVO 2019, qui montrent que les injections d'anti-VEGF à ces stades permettent de ralentir la progression vers un stade prolifératif, voire de faire régresser de 2 ou 3 stades ETDRS 60 à 80% des patients. Cependant, 17 à 20% des patients évoluent tout de même vers un stade prolifératif malgré des injections mensuelles, et les injections itératives ne sont pas dénuées de risques, même minimes, comme cela a été montré par la Fight Retinal Blindness dans une publication de 2017. De même, il ne s'agit pas d'un traitement définitif, mais plutôt, dans l'état actuel de nos connaissances,

d'un traitement suspensif. Nous n'avons pas assez de recul pour affirmer que des injections répétées règlent définitivement la question.

Le problème est donc la fausse impression de sécurité que ces traitements peuvent générer, avec des patients que l'on perd de vue. Deux études ont été rapportées qui montrent que les patients perdus de vue depuis plus de 6 mois sont à risque de complications majeures.

Pour Hatem Zeghidi, un rationnel émerge avec, bien sûr, des injections répétées selon le protocole et une surveillance de la périphérie lorsqu'il y a un œdème maculaire diabétique. Cela permet de différer, voire dans certains cas d'éviter une PPR en urgence dans le cas d'une rétinopathie diabétique non proliférante sévère, ou d'une rétinopathie proliférante minime.

En l'absence d'œdème maculaire diabétique, les injections peuvent être entreprises (nous avons l'AMM pour injecter ces patients avec le ranibizumab), mais la surveillance de ces patients doit être étroite et il faut s'assurer qu'ils ont bien compris qu'il s'agissait d'un traitement suspensif et non curatif. Le traitement de la rétinopathie diabétique reste en France la PPR.



Isabelle Aknin

Clinique Oxford, Cannes