

Compte rendu AAO 2018

27-30 octobre 2018 à Chicago (États-Unis)

Tous les ans à l'automne, les ophtalmologistes du monde entier se retrouvent à l'American Academy of Ophthalmology. Cette année, rendez-vous avait été donné à Chicago fin octobre. Toute l'ophtalmologie a été évoquée. Nous rapportons ici les communications sur les pathologies rétinienne les plus fréquentes.

DMLA atrophique

La DMLA atrophique fait vraiment figure de parent pauvre parmi les dégénérescences maculaires. Les tentatives de traitement par anti-inflammatoires, antioxydants, inhibiteurs du cycle visuel ou des facteurs du complément se sont révélées décevantes. Des résultats encourageants ont toutefois été présentés, même s'il s'agissait, dans ces études, de « limiter la casse », comme en son temps la PDT pour la DMLA néovasculaire.

Inhibiteurs du complément

L'étude FILLY est une étude de phase II sur l'inhibition du facteur 3 du complément par APL-2. Elle a permis de montrer une diminution de l'évolution de la DMLA atrophique. Les 246 patients étaient répartis en 3 groupes :

- un groupe témoin ;
- un groupe traité mensuellement par APL-2 ;
- un groupe traité tous les 2 mois par APL-2.

Dans le cas d'une injection mensuelle d'APL-2, une diminution de 20% de la croissance des lésions d'atrophie a été constatée.

Dans celui d'une injection bimestrielle, on a observé une limitation de l'évolution des lésions de 16%. Il ne s'agit pas là d'une régression mais bien d'une limitation de la dégradation.

La tolérance locale a été relativement bonne mais 20% des patients dans le groupe APL-2 mensuel et 9% dans le groupe APL-2 bimensuel ont développé une exsudation à 18 mois. Une étude de phase III a débuté.

Brimonidine

L'observation de l'effet de la brimonidine sur les glaucomes a donné l'idée d'utiliser cette molécule pour protéger l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs lors des DMLA atrophiques.

Une étude sur les rats avait permis de montrer une limitation de la progression de l'atrophie.

Lors de l'AAO, le résultat d'une étude de phase IIb sur l'homme a été rapporté. Un implant identique à celui de l'implant de dexaméthasone (Ozurdex, Allergan) chargé de 400 µg de brimonidine a été injecté tous les 3 mois à 149 patients porteurs de plusieurs zones d'atrophie et de zones d'hyperautofluorescence, qui signe la vitesse de progression de l'atrophie. Ces implants ont été étudiés vs placebo (injections simulées sur 154 patients). La diminution de la progression de l'atrophie était de 10% à 2 ans et de 12% à 2 ans et demi dans le groupe traité par rapport au placebo. En fait, dans les cas d'atrophie modérée, il n'y a pratiquement pas d'effet. En revanche, dans les cas de DMLA atrophique

déjà bien avancée, la brimonidine a diminué la progression de 13 à 14% par rapport au placebo. Le produit a été bien toléré et une étude de phase III commence.

L'œil bionique à l'étude : la vision photovoltaïque

Une étude menée par l'équipe du Pr José-Alain Sahel sur un implant photovoltaïque, sans fil, relié à un projecteur d'image infrarouge fixé sur les lunettes, a été présentée.

Étaient inclus des patients ayant une atrophie maculaire d'au moins 3 diamètres papillaires, sans perception lumineuse dans la zone atrophique, et avec une acuité visuelle (AV) controlatérale « utile ». Le scotome absolu central était confirmé par micropérimétrie. Cinq patients ont été inclus. Ils ont été implantés sans complications majeures : les implants de 2 mm par 2 mm (378 pixels) ont été placés en sous-rétinien. Le recul est de 4 à 10 mois.

Les tests avec occlusion de l'autre œil, et avec verre teinté (pour ne laisser passer que l'infrarouge) ont montré une bonne orientation dans l'espace, et même la lecture de quelques lettres. Une amélioration, quoique faible. En aucun cas il n'y a eu aggravation de la baisse d'AV.

L'AV maximale théorique est de 20/400 (1/20°). Celle obtenue avec cet implant dans les cas étudiés est un peu moindre

(20/500). Une étude multicentrique est prévue pour 2019. Des implants comportant plus de pixels, pour améliorer le résultat visuel, sont à l'étude. C'est un espoir pour nos patients les plus atteints.

DMLA néovasculaire

Pour cette forme de DMLA, retenons l'importance de traiter selon un rythme pro-actif, avec des injections strictement mensuelles jusqu'à assèchement des néovaisseaux, puis un schéma de type « *treat and extend* » avec espacement des contrôles et des injections systématiques de 2 semaines en 2 semaines selon l'activité de la maladie, jusqu'à un intervalle de 3 mois. En cas de rechute, on diminue l'intervalle de 2 semaines. Lorsqu'on arrive à 3 mois sans signe d'activité, on fait 3 injections à 3 mois d'intervalle avant d'envisager un arrêt.

Traitements déjà à notre disposition

Influence du type et de la taille des néovaisseaux

Les études VIEW1 et VIEW2 avaient déjà montré que l'affli-bercept, quels que soient son dosage ou son rythme d'injection, avait un effet équivalent à celui du ranibizumab. Si la molécule utilisée influence peu le résultat, qu'en est-il du type et de la taille des néovaisseaux à l'inclusion ? C'est l'objet d'une analyse *post-hoc*

des études VIEW1 et VIEW2. Retenons que les néovaisseaux préépithéliaux ont un meilleur résultat visuel que les néovaisseaux mixtes à prédominance préépithéliale, les mauvais élèves étant les néovaisseaux sous-épithéliaux.

Pour ce qui concerne la taille des néovaisseaux, notons, même si c'est une approximation, que des néovaisseaux de moins de 3mm² ont 40% de chances de gagner plus de 15 lettres à 2 ans ; pour ceux compris entre 3 et 6mm², le pourcentage tombe à 30% ; et pour ceux supérieurs à 6mm², il est de 20%. On perd donc 10% de chances tous les 3mm². En revanche, si on compare le groupe ayant une lésion de plus de 10mm² à celui compris entre 6 et 10mm², la différence est minime. Ces résultats sont visuels, et non anatomiques. Une motivation de plus pour traiter tôt, si l'on veut préserver la fonction visuelle de nos patients.

Retenons également les bons résultats des néovaisseaux préépithéliaux et des petites lésions.

Traitement préventif

L'étude PRO-CON a proposé de faire des injections systématiques d'aflibercept en cas de néovaisseaux quiescents découverts à l'OCT-A. Alors que le taux de conversion en dégénérescence néovasculaire est évalué entre 17 et 39% en 2ans dans les études ANCHOR, CATT et VIEW, il aurait été intéressant de prévenir cette aggravation.

Malheureusement, cette étude menée sur 2ans a montré qu'il n'y avait aucun intérêt à faire des injections d'anti-VEGF avant l'apparition des signes

objectifs d'activité des néovaisseaux.

Une autre étude a regardé l'apport des lasers nano-seconde (2RT) sur la disparition des drusen.

Cette étude montre que traiter de façon systématique en grille maculaire, tel que le design était fait ne présente aucun intérêt. On peut se demander s'il n'aurait pas été plus pertinent de faire des traitements ciblés sur les drusen, mais cela n'a pas été la méthode choisie.

Une analyse secondaire des sous-populations a mis en évidence une régression des drusen séreux, mais qui n'a pas empêché l'évolution vers une forme néovasculaire chez un certain nombre de patients, sans différence statistiquement significative avec le groupe témoin. Cette analyse secondaire a même montré une aggravation de l'apparition d'atrophie en cas de pseudo-drusen.

Surveillons nos patients pour les traiter dès les premiers signes d'activité, sans tenter, pour l'instant, d'approche préventive.

Nouvelles possibilités thérapeutiques

Brolucizumab : HAWK et HARRIER à 2 ans

Nous savions déjà que le brolucizumab permettait le même résultat visuel à 1 an que l'aflibercept, mais avec des injections trimestrielles, et non bimestrielles, et ce pour un peu plus de 50% des patients.

Mais nous avons déjà connu des études dont les branches se rejoignaient à moyen terme. Que se passe-t-il à 2ans ? Rappelons ici le schéma de ces études. Après une induction de

3 injections mensuelles, soit de brolucizumab, soit d'aflibercept, les patients sous brolucizumab ont reçu des injections tous les 3 mois (q12) alors que ceux sous aflibercept ont été traités tous les 2 mois (q8).

Lors de l'évaluation à 4 mois (après les 3 IVT d'induction), les patients du groupe brolucizumab pouvaient passer à un rythme en q8 si les néovaisseaux paraissaient particulièrement actifs. Dans le groupe brolucizumab, parmi les patients pour lesquels un intervalle q12 a été choisi au 4^e mois, environ 80% ont gardé ce schéma tout au long de l'étude. Le gain d'AV obtenu à 16 semaines, maintenu à 48 semaines, est aussi maintenu à 96 semaines et ce, en gardant un rythme fixe d'injections en q8 pour les patients sous aflibercept, et un régime fixe soit q8 soit q12 chez ceux traités par brolucizumab (49 à 56% des patients traités par brolucizumab avaient un régime q12 à 1 an et environ 40% à 2 ans). Sous brolucizumab q12, il y a moins d'œdèmes intra- et sous-rétiniens (de l'ordre de -30%) que sous aflibercept q8. Il y a aussi moins de décollements de l'épithélium pigmentaire (-25% à 2 ans).

Le bon résultat anatomique (avec diminution de l'épaisseur rétinienne centrale) obtenu à 16 semaines se maintient à 48 et à 96 semaines. L'examen à 16 semaines nous donne donc une bonne indication du devenir visuel et anatomique du patient.

La tolérance des 2 produits est similaire à 1 et à 2 ans. Reste à savoir si, à long terme, il n'y a pas un risque supérieur d'évolution vers une atrophie sous brolucizumab.

Nous attendons l'autorisation d'utilisation de cette nouvelle molécule. Nous pourrions donc espérer réduire le nombre d'injections, du moins les 2 premières années.

Ranibizumab à libération prolongée : étude LADDER

Un système d'implant à libération prolongée de ranibizumab a été à nouveau présenté. Il s'agit d'un implant rechargeable fixé chirurgicalement à la *pars plana*, et rechargeable par simple injection. L'étude de phase II, randomisée, interventionnelle, a été faite sur 231 patients répartis en 4 groupes :

- groupe 1 : implant de 10mg/ml ;
- groupe 2 : implant de 40mg/ml ;
- groupe 3 : implant de 100mg/ml ;
- groupe 4 : IVT mensuelles de ranibizumab.

Les indications de la recharge de l'implant étaient :

- une augmentation de l'épaisseur rétinienne centrale (> 75µm depuis le dernier examen ou > 100µm par rapport au meilleur résultat obtenu lors du suivi) ;
- une baisse d'AV (< 5 lettres depuis le dernier examen ou < 10 lettres par rapport au meilleur résultat obtenu lors du suivi) ;
- l'apparition d'une hémorragie.

Ce critère par rapport au meilleur résultat obtenu lors du suivi est très intéressant en soi. Le groupe 3 a rapidement montré un résultat visuel semblable à celui du groupe témoin sous ranibizumab, avec 80% des patients qui n'avaient pas besoin de recharge avant 6 mois. Le temps moyen avant

un besoin de recharge était de 15 mois !

La courbe de l'amélioration de l'épaisseur fovéolaire et l'AV étaient semblables dans les groupes 2 et 3. Le groupe 1 était légèrement moins bon. Néanmoins, il y a un beau délai moyen 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, avec les implants à 100 mg/ml, et une recharge systématique tous les 6 mois.

Premiers pas de la thérapie génique

Jeffrey Heier a présenté les résultats à 6 mois d'une étude de phase I d'une thérapie génique pour les DMLA néovasculaires. Cette nouvelle thérapie génique utilise un nouveau vecteur viral l'AAV8 et un gène codant pour un fragment Fab d'anti-VEGF. Elle a été administrée en sous-rétinien après une vitrectomie chez des patients dépendants au traitement par injections d'anti-VEGF (ayant reçu plus de 40 IVT). Après cette injection, il y avait la possibilité de faire des IVT d'anti-VEGF de secours en cas d'aggravation : augmentation du fluide intra- ou sous-rétinien, baisse d'AV d'au moins 5 lettres, ou apparition d'une nouvelle hémorragie.

Les patients étaient suivis tous les mois. Il y a eu 4 cohortes de 6 patients avec des concentrations de gènes différentes (croissantes du groupe 1 au groupe 4). Les résultats des 3 premières cohortes ont été

présentés. Il n'y a pas eu d'effet indésirable majeur (c'était l'objectif primaire, s'agissant d'une étude de tolérance du produit).

Les épaisseurs maculaires centrales ont été stabilisées dans tous les groupes.

- Dans le groupe 1, il y a une baisse d'AV à 2 lettres avec 4,7 injections de secours en moyenne (il s'agit de patients déjà traités depuis 53 mois, avec un résultat décevant).

- Dans le groupe 2, un gain de 7 lettres, avec 3,8 injections en moyenne.

- Dans le groupe 3, un gain de 8 lettres avec 1,3 injection de secours au cours des 6 mois de suivi. Dans cette cohorte, la moitié des patients n'a pas eu besoin d'injection de secours. Nous attendons avec impatience les résultats du groupe 4, le plus dosé !

Ces thérapies peuvent alléger les traitements des patients mauvais répondeurs, actuellement dépendants d'injections mensuelles strictes.

Nouveaux lasers

Pour les CRSC, laser PDT ou micro-pulse ?

Jay Kumar Chhablani a présenté une revue de la littérature sur les résultats des traitements des CRSC par PDT pleine fluence ou semi-fluence vs laser micro-pulsé. Quarante pour cent des CRSC régressent spontanément en 6 mois. Pour les CRSC en voie de passage à la chronicité, ou pour les impatients, il y a le choix entre PDT, laser sur le point de fuite, traitement oral par anti-aldostérone, ou laser

micro-pulsé.

Mais nous avons peu de données sur les effets du laser micro-pulsé, et pas de protocole strictement validé. C'était l'objet de cette revue de la littérature.

Il en ressort que la PDT est efficace anatomiquement et qu'elle stabilise l'AV habituellement en une séance, alors que les lasers micro-pulsés en nécessitent plusieurs, avec un résultat anatomique inconstant, mais une meilleure récupération finale de l'AV.

La PDT présente l'avantage d'avoir été bien étudiée, mais elle a pour inconvénient d'être relativement chère, invasive, et non dénuée d'effets secondaires.

Le laser micro-pulsé, lui, a pour avantages de ne pas présenter à ce jour de complications décrites, d'être relativement économique dans son utilisation, et de pouvoir être répété plusieurs fois. Mais il faut ranger au niveau des inconvénients l'inconstance des résultats, les paramètres variables des différents lasers, et le manque de critères validés à ce jour par une étude bien conduite.

Laser infraclinique pour l'œdème maculaire diabétique

Peu de nouveautés ont été présentées sur le diabète à l'AAO cette année. Nous avons retenu l'étude sur l'effet du laser micro-pulsé sur l'œdème maculaire diabétique (OMD). Le protocole I du DRCRnet a montré l'intérêt persistant du laser dans le traitement de l'OMD. Ce laser en grille maculaire est préconisé dans un

second temps, après 6 mois d'injections intravitréennes.

Depuis quelques années fleurissent des lasers dont l'effet est infraclinique, sans trace d'activité visible au fond d'œil. Il y a plusieurs lasers agréés par la FDA, avec des longueurs d'onde jaune ou verte.

La différence entre le laser classique et le laser micro-pulsé est que dans ce dernier, le tissu a le temps de refroidir entre 2 impacts. L'effet est donc différent.

Pour l'instant les études sur l'effet de ces lasers sont limitées et les résultats présentés à l'AAO sont prometteurs, mais très partiels.

Il faut garder en mémoire qu'à ce jour, aucune étude clinique n'a montré la supériorité, voire même la non-infériorité, de ce type de laser par rapport à un laser conventionnel pour l'OMD, et il est indispensable de vérifier avec le fabricant les protocoles recommandés. Comme il n'y a aucun signe de l'endroit où les impacts ont été placés, il est indispensable de bien marquer cet endroit. Un système de marquage automatique avec mise en mémoire des zones traitées apparaît alors indispensable. Un laser séduisant, mais à utiliser encore avec précaution.



Isabelle Aknin

Cannes