



## Ocriplasmine : quelles seront les bonnes indications ?

Claire Scemama Timsit<sup>1,2</sup>, Martine Mauget-Fajsse<sup>1</sup>, Benjamin Wolff<sup>3</sup>, Yannick Le Mer<sup>1</sup>

**L'**ocriplasmine exerce une action protéolytique sur les protéines du vitré et de l'interface vitréo-rétinienne permettant une dissolution de ces protéines favorisant un décollement du vitré.

Cet article présente les résultats de deux études pivots qui ont évalué son efficacité dans le syndrome de traction vitréo-maculaire symptomatique.

Le principe de la vitréolyse consiste en la réalisation d'une injection intravitréenne (IVT) d'un produit doté d'une activité enzymatique sur les protéines de l'interface vitréo-rétinienne dans le but de provoquer une liquéfaction et un décollement postérieur du vitré. Ce concept ancien a été démontré avec la plasmine chez l'animal [1]. Plusieurs autres molécules ont été testées (r-TPA, hyaluronidase, etc.) mais la plasmine a toujours été la plus efficace en expérimentation animale. Cependant, son utilisation chez l'homme est impossible en pratique courante (grosse protéine, processus d'extraction du sérum complexe).

L'ocriplasmine est une forme tronquée de la plasmine humaine. Elle exerce une action protéolytique sur les protéines du vitré et de l'interface vitréo-rétinienne [2] (laminine, fibronectine et collagène) permettant une dissolution de ces protéines et un décollement du vitré. Deux études pivots ont évalué l'efficacité de l'ocriplasmine dans le syndrome de traction vitréo-maculaire symptomatique.

### Résultats des études pivots MIVI 6 et MIVI 7 [3]

Il s'agit de deux études de phase III réalisées en parallèle, randomisées et contrôlées portant sur 650 patients sur six mois (188 dans le groupe placebo et 462 dans le groupe ocriplasmine 125µg) avec syndrome de traction vitréo-maculaire focale plus ou moins associée à un trou maculaire (TM) de pleine épaisseur de moins de 400µm. L'acuité visuelle des patients à l'inclusion était inférieure ou égale à 20/25 sur l'échelle EDTRS. Les critères de non-inclusion étaient la forte myopie (dépassant -8D), la réti-

nopathie diabétique proliférante, la DMLA, la présence d'une occlusion vasculaire, l'aphaquie, le glaucome non contrôlé. Le critère principal était la résolution de l'adhérence vitréo-maculaire (AVM) à 28 jours (évaluée sur l'OCT).

Une disparition de l'AVM a été obtenue chez 26,5% des patients dans le groupe ocriplasmine versus 10,1% dans le groupe placebo (avec une différence statistiquement significative,  $p < 0,001$ ) (figure 1). En analyse de sous-groupe, il a été observé 34,2% de résolution parmi les phaqes versus 13,4% chez les pseudophaques. La fermeture des TM a été obtenue chez 40,6% des patients du groupe ocriplasmine versus 10,6% dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ) (figure 2). Le taux de fermeture est d'ailleurs encore plus élevé lorsque le TM est inférieur ou égal à 250µm (58,3% de taux de fermeture). Les résultats étaient également meilleurs en l'absence de membrane épirétinienne (MER) : 37,4% de résolution de l'AVM en l'absence de MER versus 8,7% en présence d'une MER, mais aussi en cas de petite surface de traction ( $\leq 1500\mu\text{m}$  : taux de fermeture de 34,7% versus 5,9% si la surface est supérieure à 1500µm). En cas de succès, celui-ci était obtenu dans plus de 90% des cas au cours des 10 premiers jours après l'injection. Par ailleurs, le gain visuel à 6 mois était d'autant plus important que l'acuité visuelle initiale était basse : 25,1% des patients avec un gain de 3 lignes ou plus avaient une acuité visuelle initiale inférieure à 20/50 (versus 11,4% dans le groupe placebo). À l'inverse, parmi les patients avec une acuité visuelle supérieure à 20/50, seulement 3,5% avaient un gain de 3 lignes ou plus (figure 3).

Les principaux effets secondaires ont été constatés lors de la première semaine suivant l'IVT : corps flottants, douleurs, photopsies, flou visuel, baisse d'acuité visuelle transitoire, etc. La baisse d'acuité visuelle est probablement liée à la présence d'un décollement séreux rétinien transitoire (figures 4 et 5). Ces effets secondaires diminuent fortement après sept jours et disparaissent

1. Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, service du Pr José Alain Sahel, Paris.

2. Centre Léna vision, Paris.

3. Cabinet de la Maison rouge, Strasbourg.

# Dossier IVM

complètement à la fin de l'étude. Une étude multicentrique de phase IV est en cours afin d'évaluer l'innocuité de ce traitement.

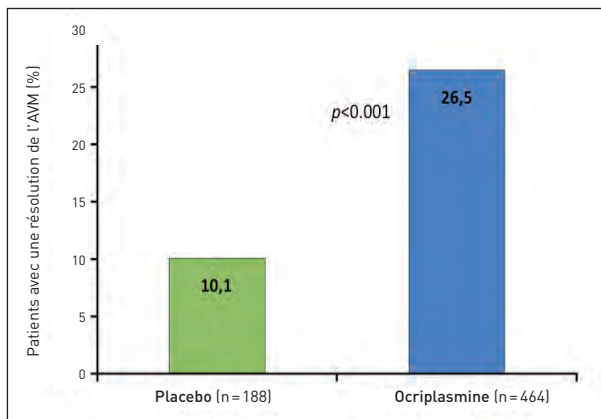


Figure 1. Études MIVI : bénéfice de l'ocriclasmine dans le syndrome de traction vitréo-maculaire focale.

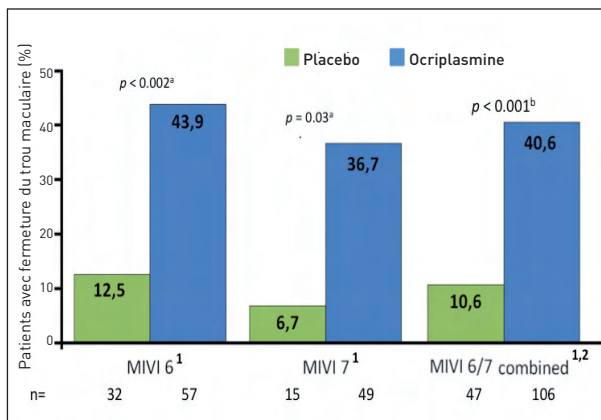


Figure 2. Études MIVI : taux de fermeture des TM trous maculaires de stade 2 sans vitrectomie à J28.

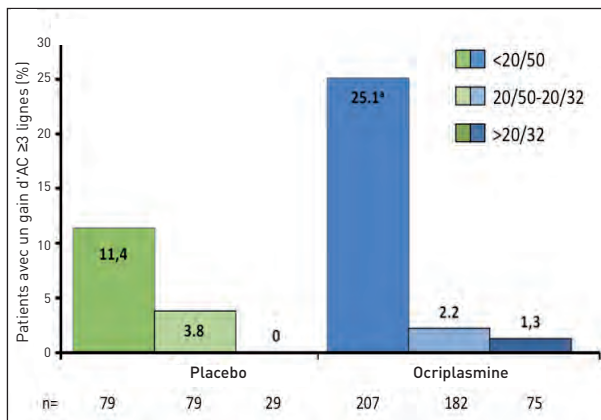


Figure 3. Études MIVI : meilleure acuité visuelle (AV) corrigée en fonction de l'AV initiale.

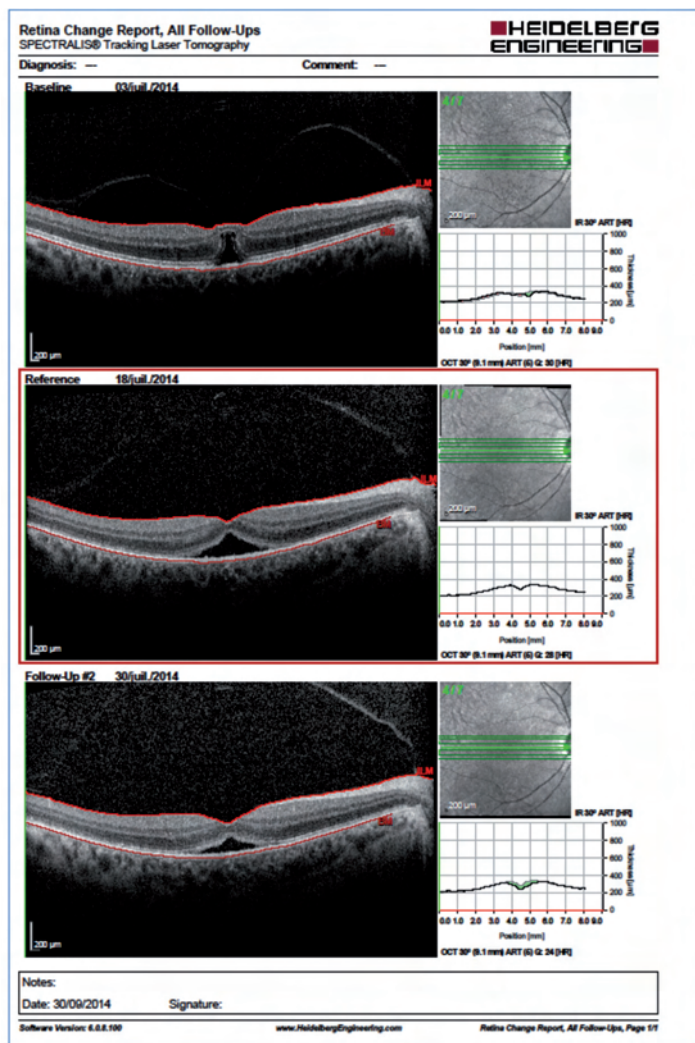


Figure 4. Syndrome de traction vitreomaculaire associé à un trou maculaire (TM) de stade 2 chez une patiente de 60 ans phaqué. Une résolution de la traction avec une fermeture du TM est observée à J7 de l'IVT d'ocriclasmine. Le décollement séreux rétinien (DSR) diminue progressivement entre J7 et J28.

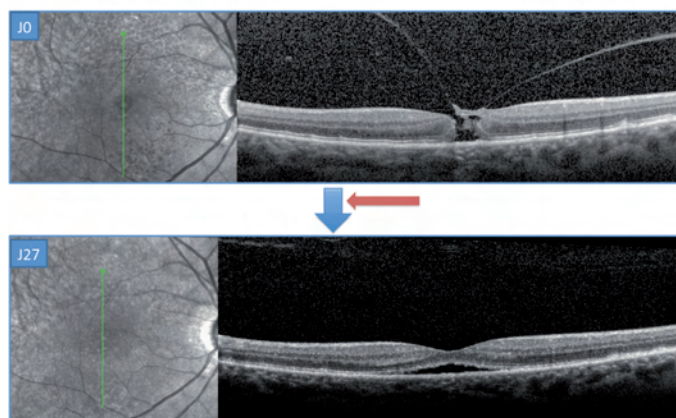
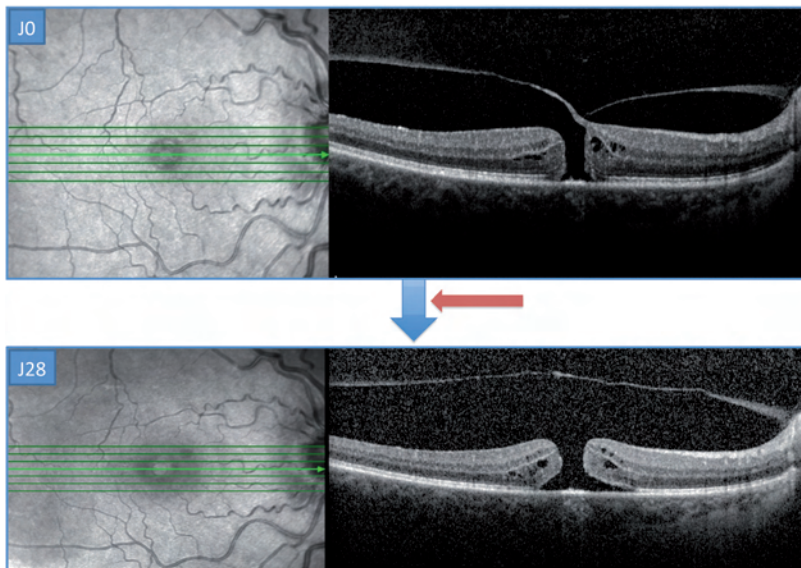


Figure 5. Syndrome de traction vitreomaculaire associé à un trou maculaire (TM) de stade 2 chez un patient de 53 ans phaqué. Une fermeture du TM est observée à J28 de l'IVT d'ocriclasmine avec un DSR persistant.



**Figure 6.** Syndrome de traction vitréo-maculaire associé à un trou maculaire (TM) de stade 2 chez un patient de 65 ans pseudophaque. Une résolution de la traction vitréo-maculaire est observée mais sans fermeture du trou à J28 de l'IVT d'ocriplasmine. Une chirurgie est proposée.

## Les bonnes indications

Il est d'abord important de noter que l'ocriplasmine (Jetrea®) possède une AMM européenne depuis mars 2013, est autorisé dans de nombreux pays européens et aux USA mais n'a pas encore obtenu le remboursement en France pour le traitement des syndromes de traction vitréo-maculaire symptomatiques. La seule obligation connue pour l'instant est son inscription sur la liste hospitalière, c'est-à-dire qu'il sera réservé aux établissements (hôpitaux, cliniques) disposant de leur propre pharmacie et ne sera pas disponible en pharmacie de ville. La préparation du produit qui est congelé doit se

faire dans les minutes avant son injection intravitréenne.

Même si l'ocriplasmine donne dans tous les cas de figure de meilleurs résultats que l'injection du placebo et probablement que l'évolution naturelle, ce traitement sera à réserver bien sûr aux tractions symptomatiques, focales (< 1500 µm de surface d'adhésion sur l'OCT), plutôt chez les patients jeunes et plaques. On pourra également le proposer aux patients ayant un trou de petite taille (préférentiellement de moins de 250 µm mais jusqu'à 400 µm) avec une AVM sur les bords du trou. La présence d'une MER devra faire préférer la chirurgie en raison des résultats peu concluants des IVT d'ocriplasmine en présence de celle-ci. Dans les études, il faut rappeler qu'avaient été exclues toutes les pathologies associées à la traction maculaire de même que les myopes forts pour lesquels il n'y a donc pas de certitude quant à son efficacité.

## Conclusion

Dans l'avenir, la vitréolyse enzymatique pourra être une alternative à la surveillance chez les patients avec AVM symptomatique et à la chirurgie pour les TM de petite taille (moins de 400 µm) avec une traction vitréo-maculaire persistante. Le profil de risque semble acceptable surtout en comparaison à la vitrectomie, même si tous les effets secondaires ne sont pas encore expliqués.

Les résultats de l'étude de phase IV prévus pour le troisième trimestre 2015 permettront probablement de confirmer les résultats des études randomisées ainsi que le profil de sécurité sanitaire qui semble supérieur à celui de l'alternative qu'est la vitrectomie.

## Bibliographie

1. Verstraeten TC, Chapman C, Hartzler M *et al.* Pharmacologic induction of posterior vitreous detachment in the rabbit. Arch Ophthalmol. 1993;111(6):849-54.
2. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular or-

- ganisation of the vitreous gel. Prog Retin Eye Res. 2000;19(3):323-44.
3. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A *et al.*; MIVI-TRUST Study Group. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. N Engl J Med. 2012;367(7):606-15.