



« SESSION « LATE-BREAKING NEWS »

Retour de congrès

American Academy of Ophthalmology 2017

: Que retenir ?

Pr Matonti Frédéric

AP-HM / INT-UMR 7289, CNRS, Aix Marseille Université



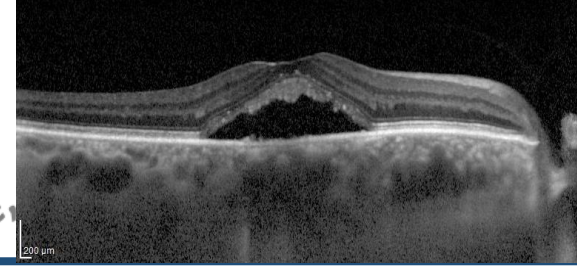
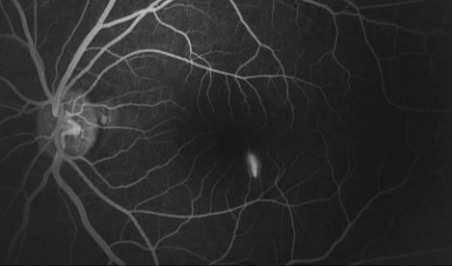
2017 © Congrès Lyon Oeil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

Disclosures

- Alcon
- Allergan
- Bayer
- Horus
- Novartis

2017 © Congrès Lyon Oeil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

CRSC

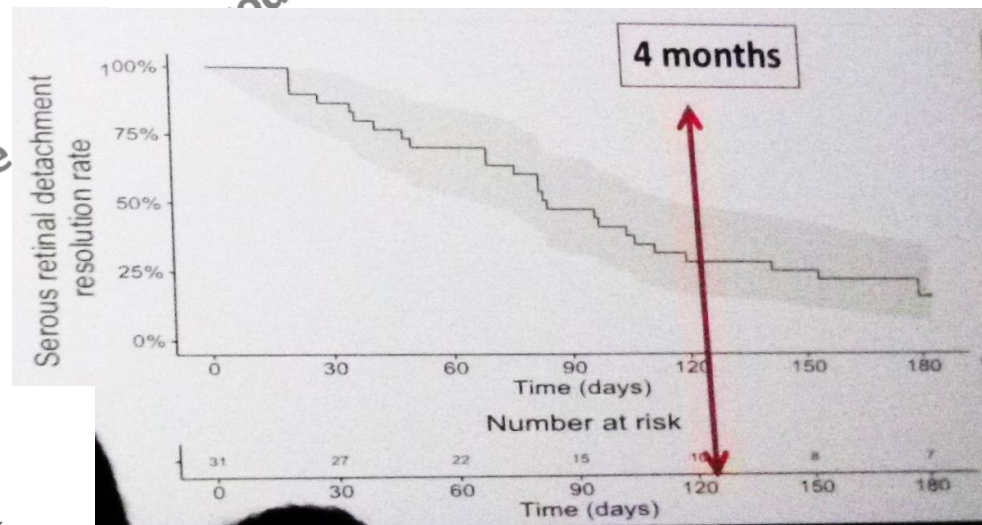


- Le spectre de la CRSC comprend les formes aiguës, persistantes, récurrentes et chroniques.
- But est de déterminer les **formes à risque** de récurrence/chronicisation
- Analyse épidémiologique : série de 31 cas consécutifs
83,9% de résolution à 6 mois

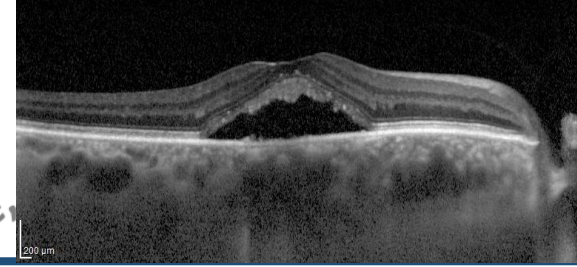
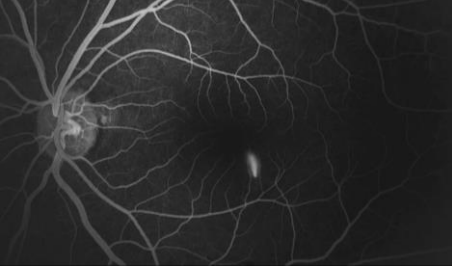


Time to resolution

Four cases (12.9%) after 1 month
9 cases (29.0%) after 2 months
16 cases (51.6%) after 3 months
21 cases (67.7%) after 4 months
23 cases (74.2%) after 5 months

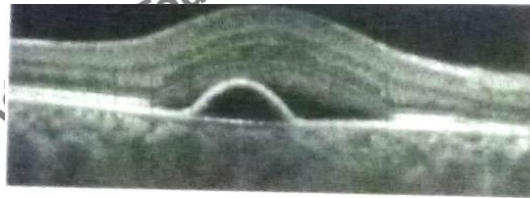


CRSC



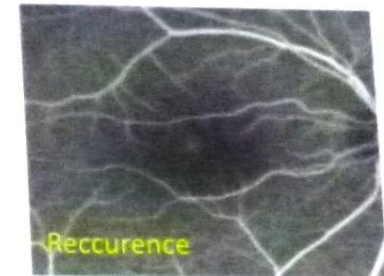
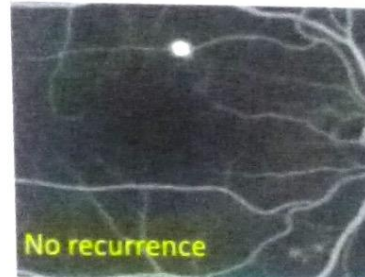
- Facteurs de risques de persistance de la poussée de CRSC :

- Âge > 40ans
- DEP > 50 μm
- SFCT > 500 μm



- Facteurs de risques de récurrence de la poussée de CRSC : 43% récurrence / 2ans

- Travail en horaires décalés
- Peu de fuite en AGF
- SFCT augmentée > 150 μm



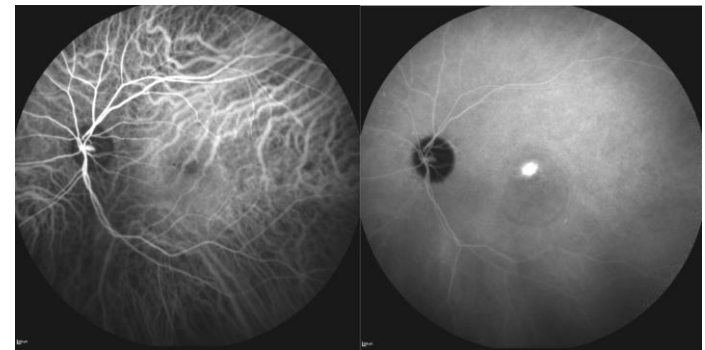
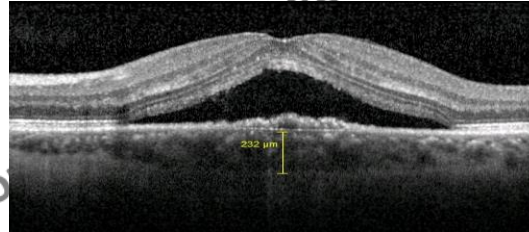
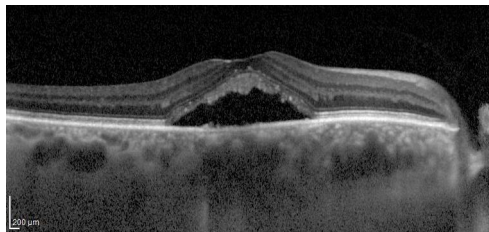
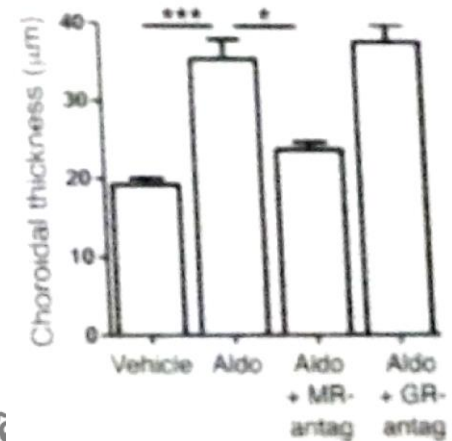
→ Choriocapillary Hypoperfusion ?

Physiopathologie CRSC

- Physiopathologie et sensibilité au trt :

-les **récepteurs aux minéralocorticoïdes (MC)** sont localisés non seulement sur les **Vx choroïdiens** mais aussi les **cellules de l'EP**

-Les MC peuvent induire CRSC par **action directe sur l'EP sans pachychoïde** et/ou dilatation des Vx choroïdiens, « **hot spot** » en ICG



Traitement de la CRSC

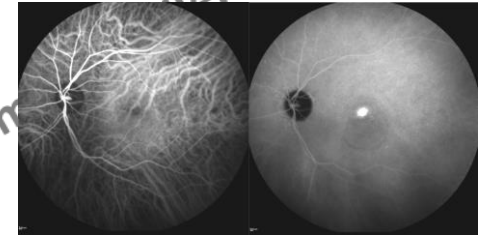
Inhibiteur des récepteurs MC :

- **Epleronone** : meilleure **efficacité** si **hot spot + ICG**

Traiter si poussée > 4 mois sauf Fdrs (2 ou 3) de chronicisation

| | | Tous les yeux (n = 29) | Présence de NVC à l'OCTA | | Présence d'un NVC à l'ICG | | Présence d'un hot spot à l'ICG | |
|--|-----------|------------------------|--------------------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------------------------|-------------|
| | | | Oui (n = 8) | Non (n = 21) | Oui (n = 7) | Non (n = 22) | Oui (n = 26) | Non (n = 3) |
| Réabsorption du liquide sous-rétinien à 13 semaines de suivi | Complète | 17 (50 %) | 0 (0 %) | 17 (81 %) | 0 (0 %) | 17 (77 %) | 17 (65 %) | 0 (0 %) |
| | Partielle | 6 (21 %) | 4 (50 %) | 2 (9,5 %) | 4 (57 %) | 2 (9 %) | 6 (23 %) | 0 (0 %) |
| | Nulle | 6 (21 %) | 4 (50 %) | 2 (9,5 %) | 3 (43 %) | 3 (14 %) | 3 (12 %) | 3 (100 %) |

NVC : néovaisseau choroïdien; OCT-A : OCT-angiographie.



- Future molécule : **finérénone** + spécifique et plus grande affinité pour les récepteurs aux MC (- - hyperK)

Photothérapie dynamique : ½ dose : efficacité sur **formes classiques (Hot spot ICG) et NVC**

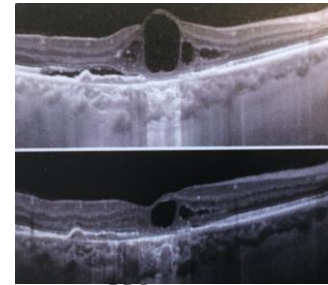
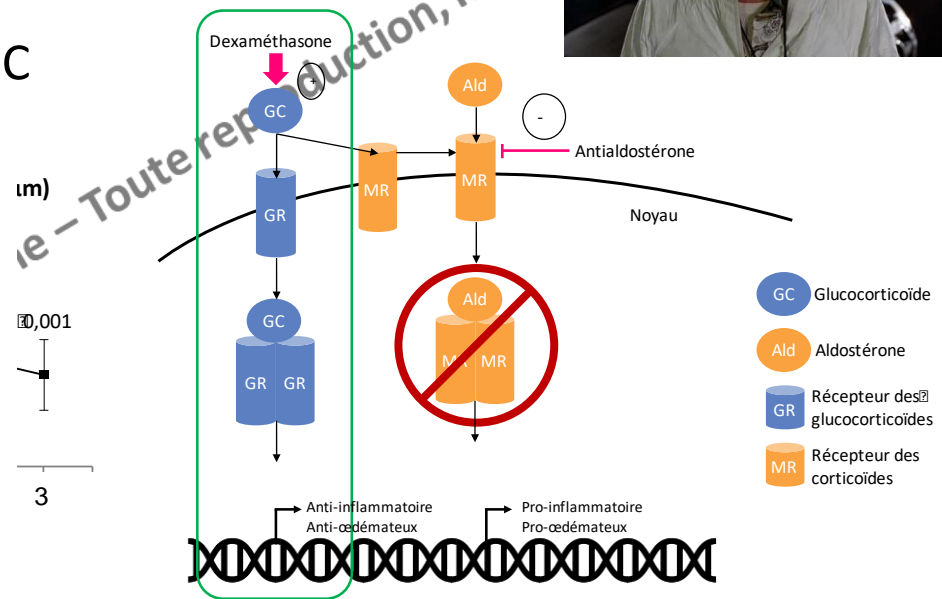
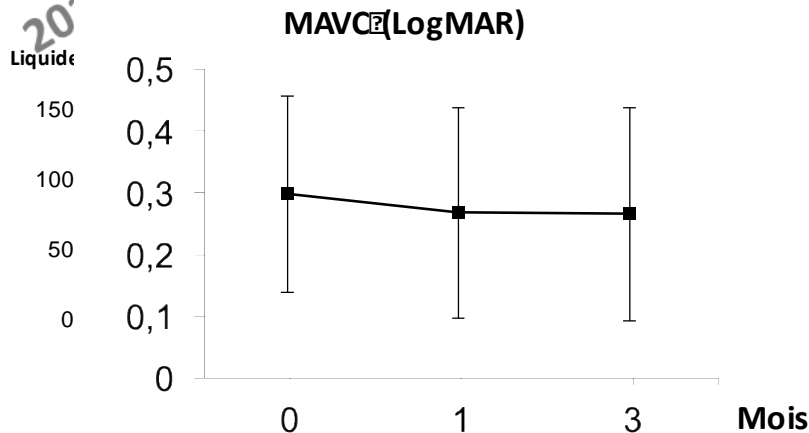
Traitement de la CRSC

- **Formes réfractaires ou récidivantes.**

- Les **inhibiteurs des récepteurs aux MC** peuvent présenter des résistances. Les auteurs proposent d'y associer de la **dexaméthasone topique**!!!

Etude pilote sur 21 patients

- A **3 mois** amélioration du DSR et ERC



DMLA

DISEASE EXPRESSION IN NONEXUDATIVE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION VARIES WITH CHOROIDAL THICKNESS

RICHARD F. SPAIDE, MD

• Classification des précurseurs:

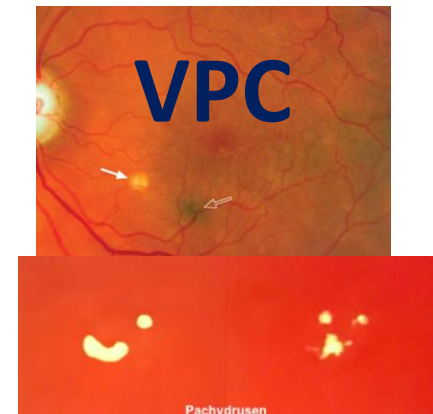
- Les drusen sont les premiers signes de DMLA et peuvent prendre différents aspects selon leur localisation et leur forme.
 - **drusen séreux** sont situés **sous l'EPR**
 - **pseudodrusen réticulés**, situés **au-dessus**.
- Dernièrement, il a été retrouvé une forte corrélation entre l'épaisseur de la choroïde et le type de drusen associé :



pseudodrusen réticulés
Choroïde fine



Drusen séreux
Choroïde normale



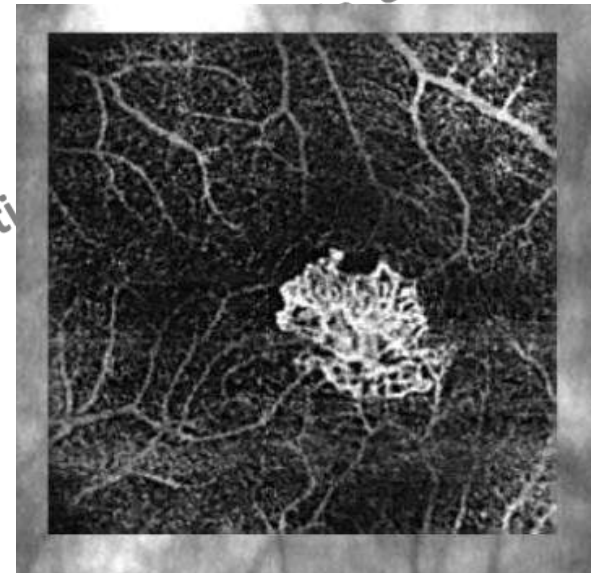
Pachydrusen
Choroïde épaisse

DMLA

- **Biomarqueurs dans la DMLA Néovasculaire en OCT-A :**

- Signes **d'activité à court terme** d'une lésion néovasculaire: **Pr G. Coscas**

- arcade périphériques
- Halo périphérique
- aspect en *“sea-fan”* ou *“rayon de roue”*
- arborisation et anastomoses vasculaires



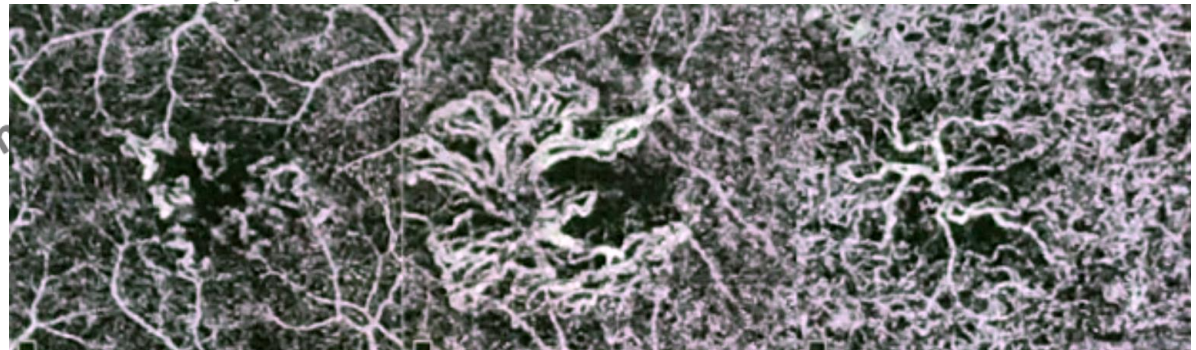
Pr G. Coscas

DMLA

• Biomarqueurs dans la DMLA Néovasculaire en OCT-A :

- Signes de **potentiel de progression (PP)** à long terme d'une lésion néovasculaire: série de 41 yeux sur 1 an *étude de Xu et al*

- **NVC immatures** : NVC enchevêtrés, forme de "frange" périphérique **PP important**
- **NVC matures** : larges vaisseaux en forme de sea-fan. taux de **PP modéré** et +/- **plus résistants** aux anti-VEGF
- **NVC hypermatures** : composés de larges vaisseaux rectilignes, aspect d'"arbre mort". **PP est généralement nulle**



NVC immatures

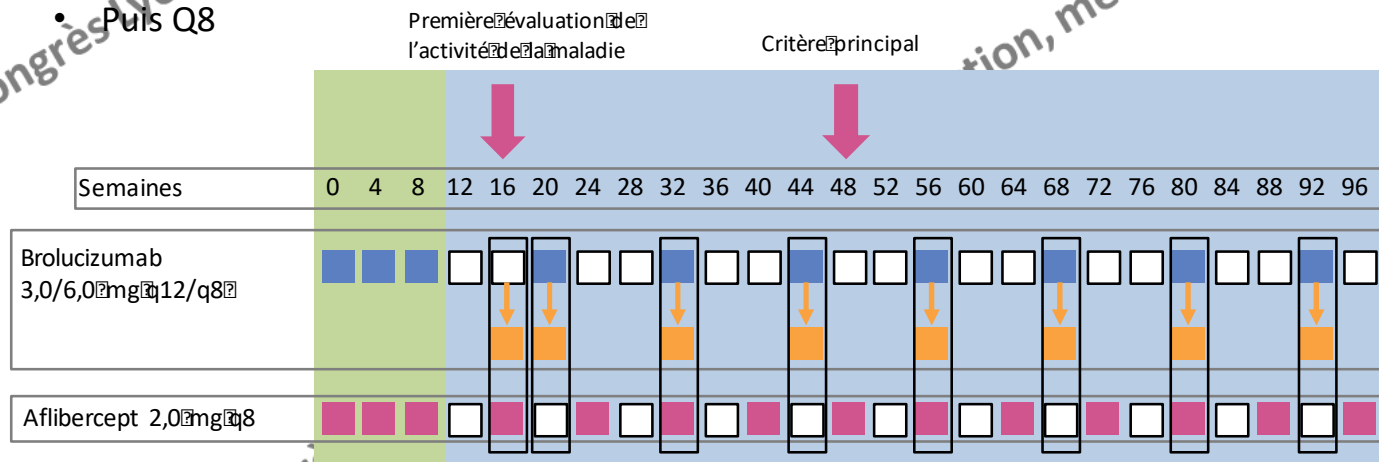
NVC matures

NVC hypermatures

Traitements de la DMLA

■ Brolucizumab : HAWK et HARRIER : étude de phase III

- Brolucizumab 3 mg/6 mg
 - Phase attaque 3 injections mensuelles
 - Puis Q12 avec contrôle à Q8 et possibilité de basculement en Q8
- Aflibercept 2mg
 - Phase attaque 3 injections mensuelles
 - Puis Q8



HAWK randomisation 2:1

HARRIER randomisation 1:1

■ Brolucizumab q12

■ Brolucizumab q8 ajusté selon l'activité de la maladie

■ Aflibercept toutes les 8 semaines

□ Évaluation de l'activité de la maladie

DMLA

- **Brolucizumab** : HAWK et HARRIER : étude de phase III

HAWK

| Traitement | Variation moyenne de la MAVC (lettres) | Différence versus aflibercept | p de non-infériorité |
|-----------------------------|--|-------------------------------|----------------------|
| Brolucizumab 3 mg (n = 358) | 6,1 (0,69) | -0,6 (1,0) | 0,0003 |
| Brolucizumab 6 mg (n = 360) | 6,6 (0,71) | -0,2 (1,0) | < 0,0001 |
| Aflibercept 2 mg (n = 360) | 6,8 (0,71) | | |

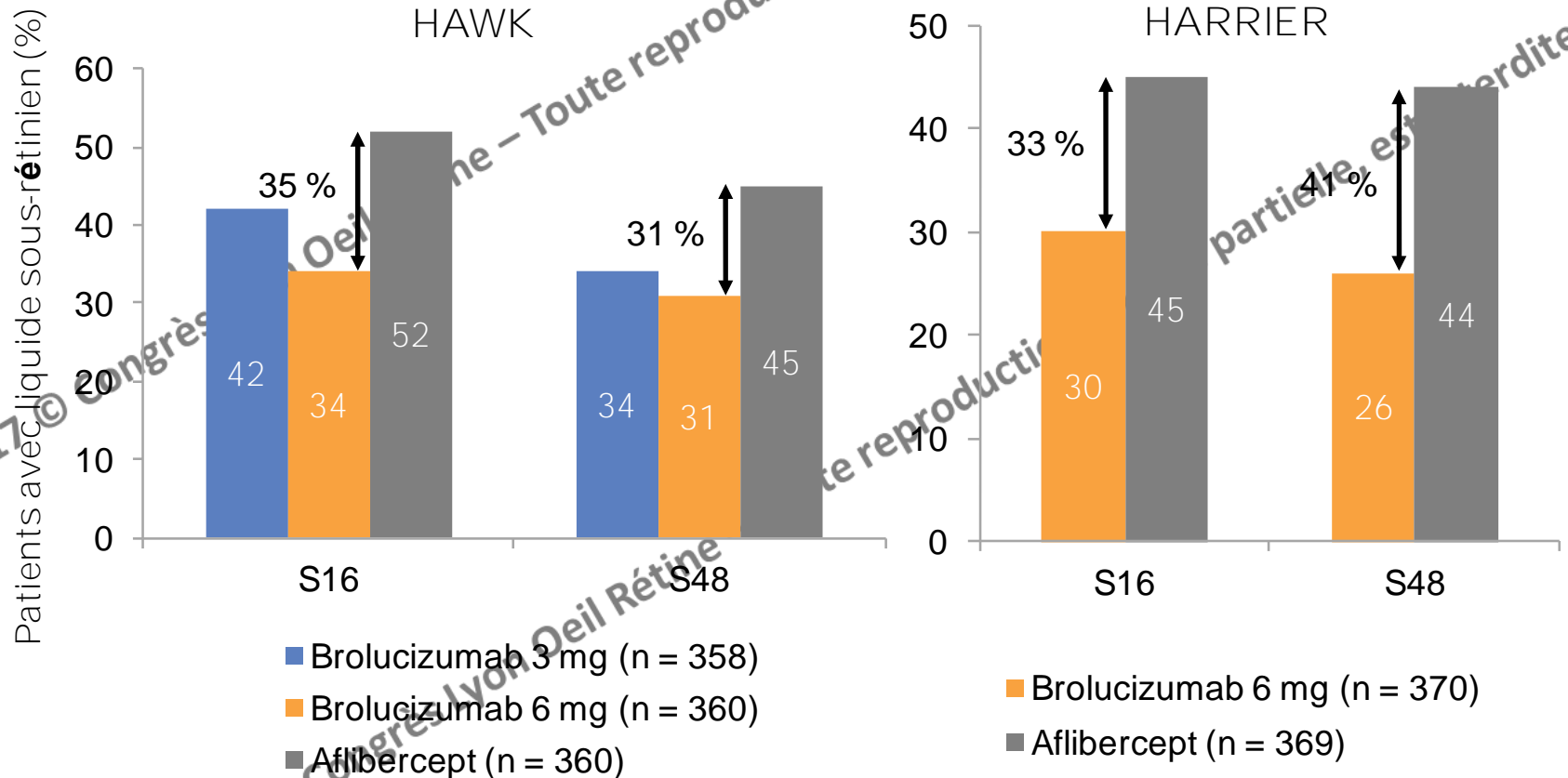
HARRIER

| Traitement | Variation moyenne de la MAVC (lettres) | Différence versus aflibercept | p de non-infériorité |
|-----------------------------|--|-------------------------------|----------------------|
| Brolucizumab 6 mg (n = 370) | 6,9 (0,61) | -0,7 (0,9) | < 0,0001 |
| Aflibercept 2 mg (n = 369) | 7,6 (0,61) | | |

Non infériorité du brolucizumab 3 mg ou 6 mg à l'aflibercept à S48 sur la variation de l'acuité visuelle

DMLA

■ Brolucizumab :



- Moins de patient avec du fluide sous rétinien ou intrarétinien

DMLA

■ Brolucizumab :

- **Non infériorité du brolucizumab** versus aflibercept en modification d'**acuité visuelle à 48 semaines**
- Une majorité de patient **52-57 % sont maintenus** avec un schéma **q12** à S48
- Significativement moins de patient avec du liquide intra ou sous rétinien
- Tolérance comparable à l'aflibercept...

| Événements indésirables | Hawk | | | HARRIER | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| | Brolucizumab 3 mg (n = 358) | Brolucizumab 6 mg (n = 360) | Aflibercept 2 mg (n = 360) | Brolucizumab 6 mg (n = 370) | Aflibercept 2 mg (n = 369) |
| EI oculaires dans l'œil étudié, n (%) | 175 (48,9) | 179 (49,7) | 170 (47,2) | 122 (33,0) | 119 (32,2) |
| EI non oculaire, n (%) | 241 (67,3) | 232 (64,4) | 258 (71,7) | 219 (59,2) | 211 (57,2) |
| EI sévère, total, n (%) | 52 (14,5) | 59 (16,4) | 71 (19,7) | 44 (11,9) | 46 (12,5) |
| Œil étudié | 5 (1,4) | 11 (3,1) | 3 (0,8) | 9 (2,4) | 4 (1,1) |
| Non-oculaire | 47 (13,1) | 47 (13,1) | 67 (18,6) | 35 (9,5) | 43 (11,7) |
| Patients avec une perte ≥ 15 lettres à S48, % | 6 | 6 | 6 | 4 | 5 |
| Décès, n (%) | 4 (1,1) | 4 (1,1) | 6 (1,7) | 3 (0,8) | 4 (1,1) |
| Événements thrombotique artériel systémique, n (%) | 14 (3,9) | 9 (2,5) | 20 (5,5) | 6 (1,6) | 4 (1,1) |



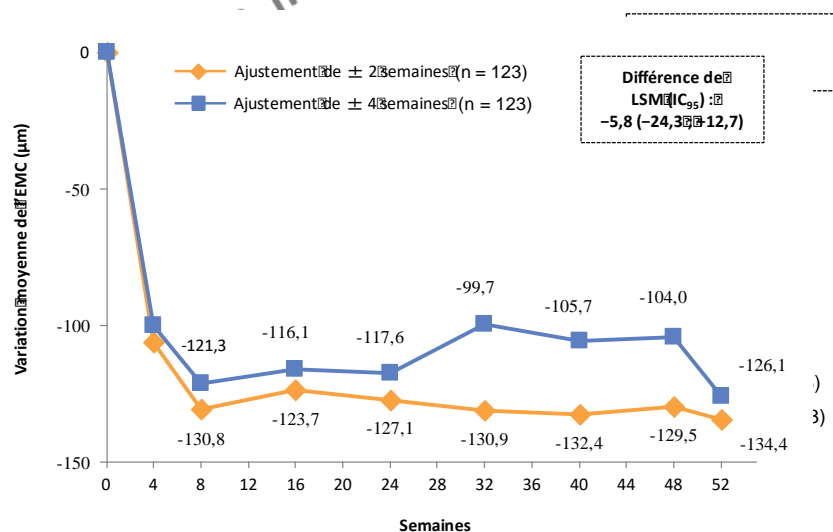
Protocoles d'injection

- Treat & Extend :

- **TREX- OMD** : « At **Month 24**, the mean number of **intravitreal injections** (Ranibizumab 0.3) administered was 13.1, **10.7**, and 10.1 in the Monthly, TREX, and GILA cohorts, respectively and the **BCVA gain** was 7.5, **9.6**, and 9.0 **letters** in the Monthly, TREX, and GILA »

- **DMLA ALTAIR**: Etude comparative (254 patients) après phase d'induction Aflibercept : T&E avec modulation de l'intervalle entre les IVT de 2sem (textd2) ou 4 sem (textd4)

- **Nb moyen IVT** 7.2 pour textd2 et 6.9 pour textd4
- **Assèchement complet** comparable (**75-80%** des cas à 1 an en intra et sous rétinien)



Protocoles d'injection

- Treat & Extend :



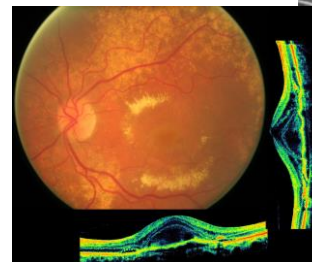
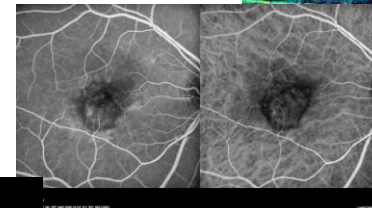
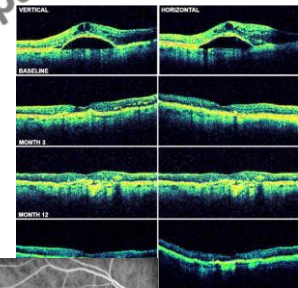
- Les résultats des **études VIEW 1 et VIEW 2 à 2 ans** dans la **DMLA** montrent que 50% des patients traité par **Aflibercept** ne nécessitent que des injections espacées de 12 sem ou plus pendant la 2^{ème} année de trt sans perte F ou anatomique

- Les facteurs **favorisant l'espacement des IVT >8 sem** sont :

- la **disparition** de tous signes **d'exsudation sur OCT** à 52 sem

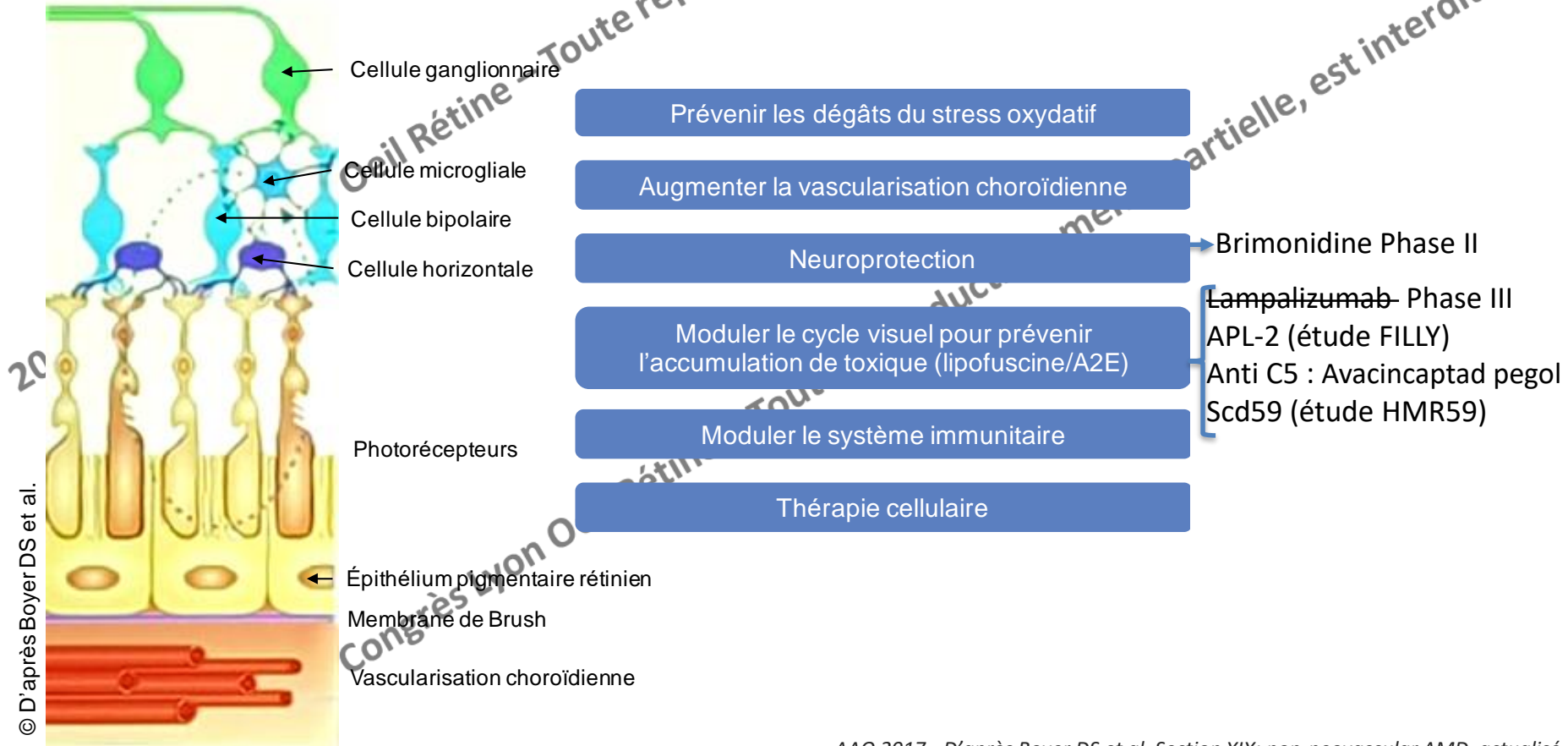
- l'**absence de diffusion angiographique** à 52 sem

- l'**absence de NVC de type 1**



DMMLA Atrophique

- De **nombreuses cibles thérapeutiques** potentielles mais pour l'heure aucun résultat probant dans ce domaine



DMLA Atrophique

- **APL-2:** Etude FILLY (phase II) : anti C3



Patients éligibles avec atrophie géographique
246 patients sur 42 sites

R 2:2:1:1

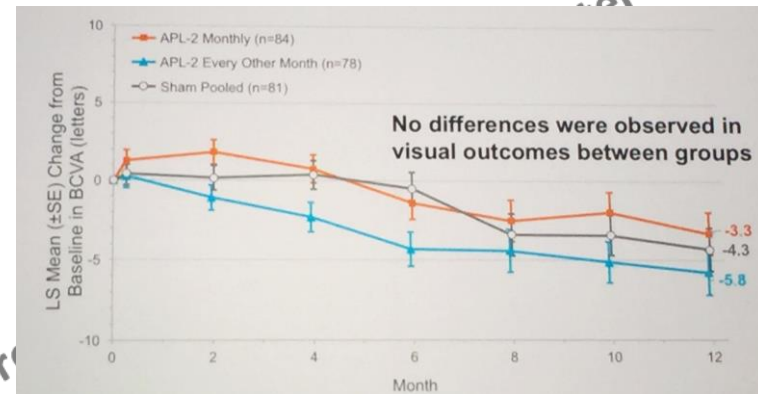
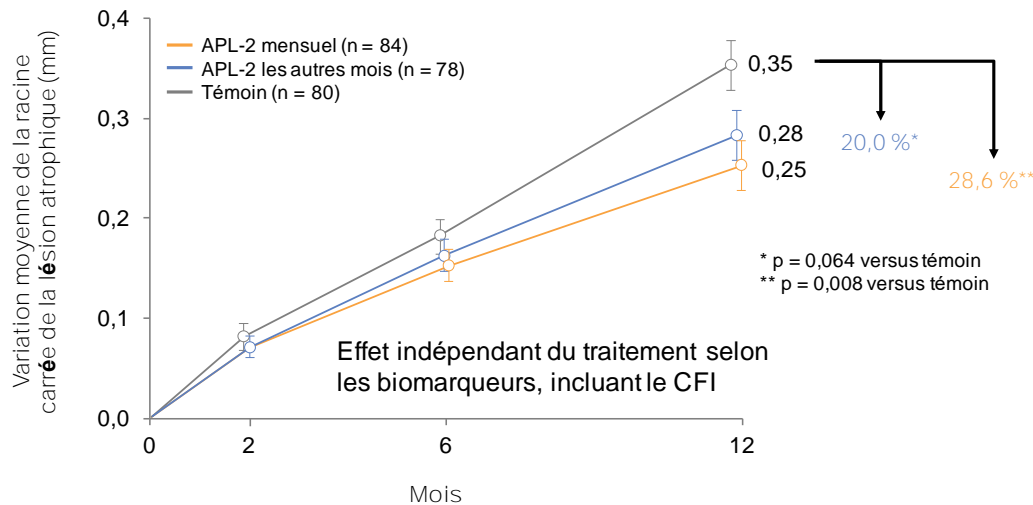
7



2017 © Congrès

DMLA Atrophique

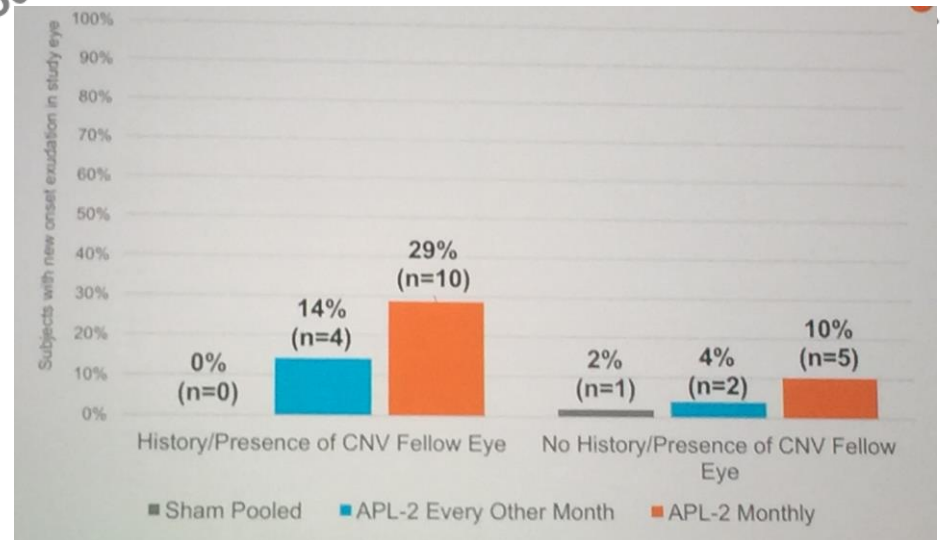
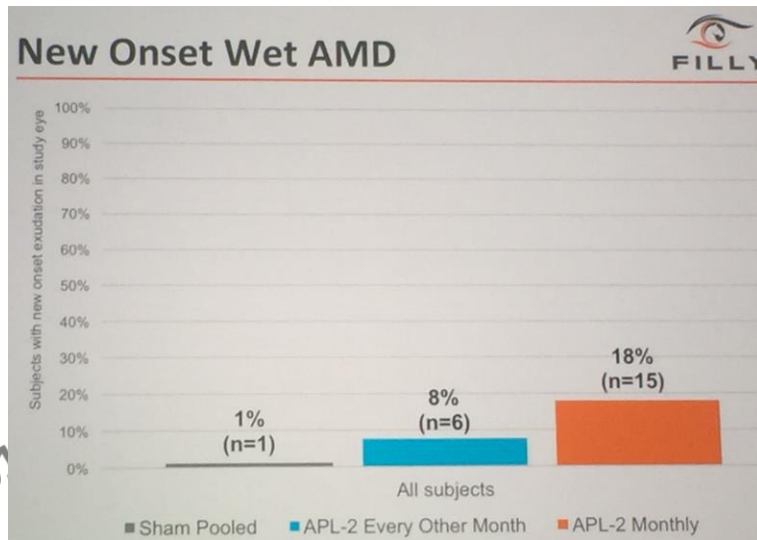
■ APL-2: Etude FILLY (phase II) : anti C3



- Primary endpoint : Réduction de l'Atrophie géographique (centre de lecture) basée sur l'autofluorescence à 12 mois
- Secondary: pas de différence sur la perte de la MAVC

DMLA Atrophique

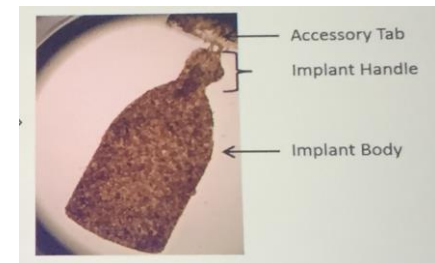
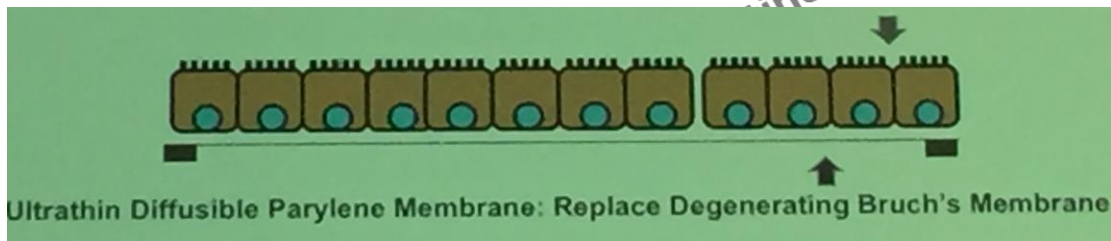
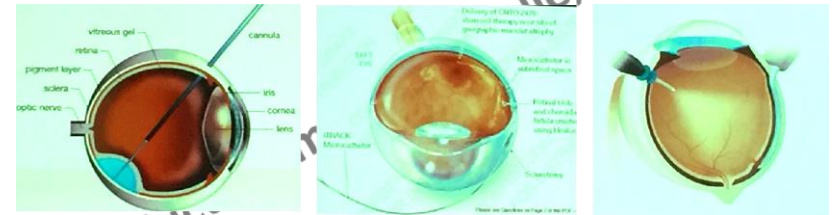
- **APL-2: Etude FILLY (phase II) : anti C3**



- Pas d'EIG rapportés
- Cependant **augmentation des cas de DMLA exsudative** (sans effet négatif sur leur réponse au trt)

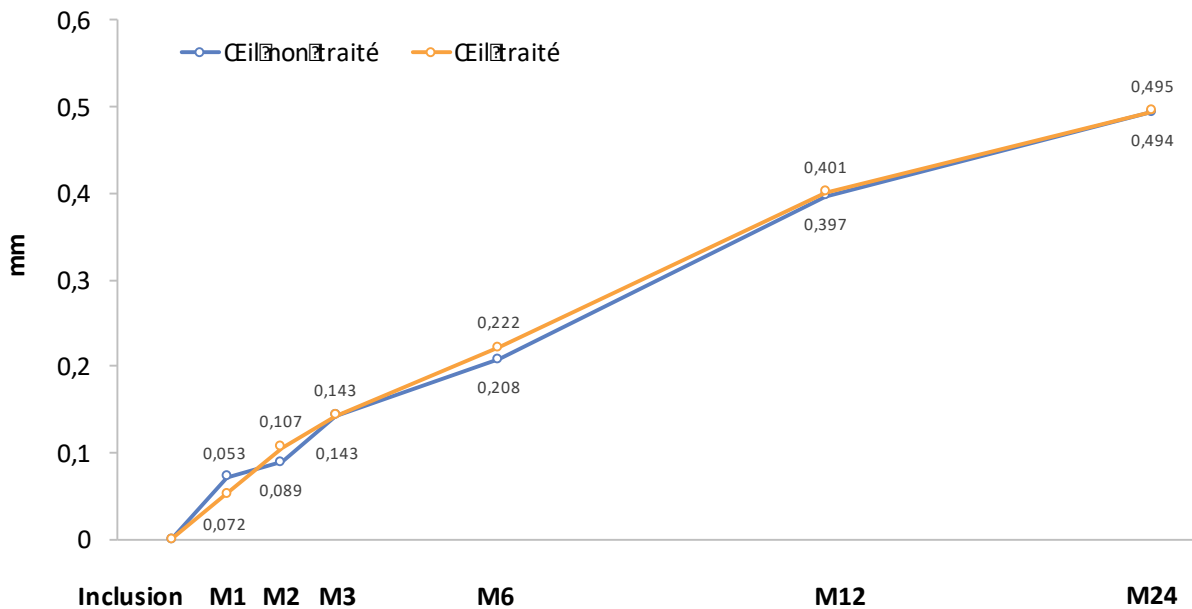
DMMLA Atrophique

- **Thérapie cellulaire**: Pour l'heure les études de **faisabilité et de safety** sont concluantes ce qui n'est pas encore le cas pour l'efficacité
- Administration de **cellules de l'EP** par voie :
 - Trasarétiennienne
 - sous rétinienne ab externo
 - supra-choroïdienne ab externo
- Administration de cellules de **l'EP libres** ou **sur support** (parylène)



DMLA Atrophique

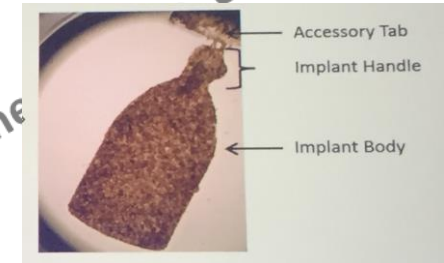
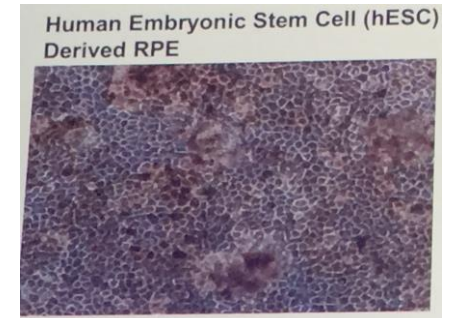
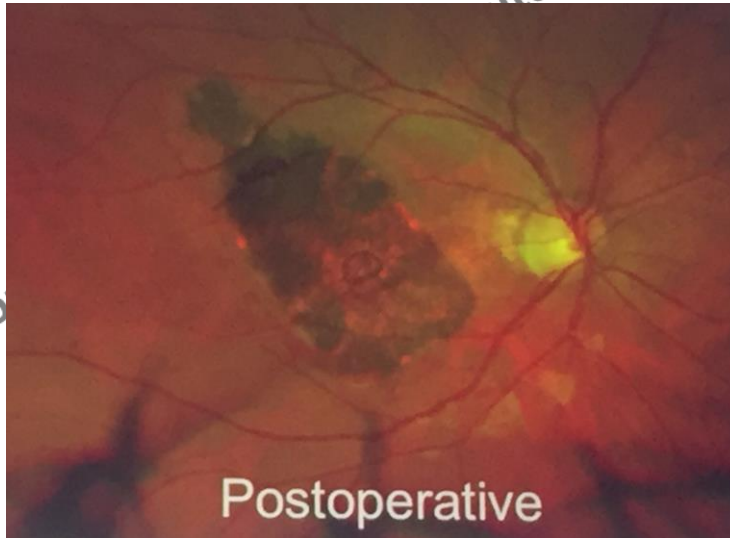
- Etudes de phase I/II : Janssen CNTO 2476 : cellules d'EP



Phase II **non concluante arrêtée**, pas d'efficacité sur la stabilisation de l'atrophie par le greffon

DMLA Atrophique

- Etudes de phase I/II : **CPCB-RPE1** : greffon d'EP



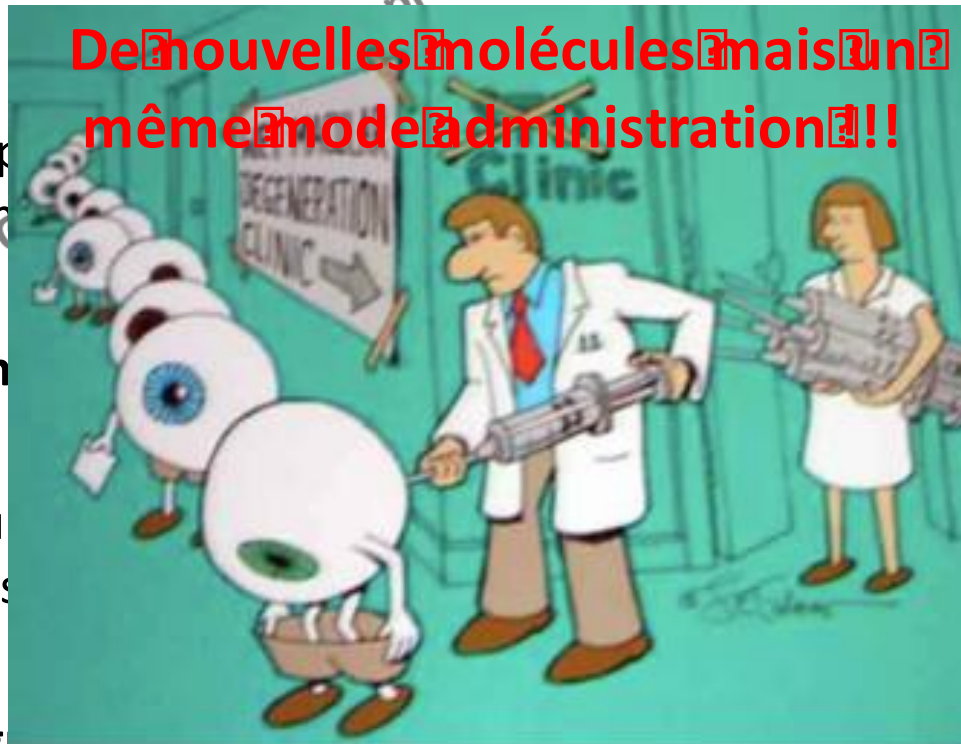
CPCB-RPE1 : California Project to Cure Blindness Retinal Pigment Epithelium 1

Attente des résultats pour 2018 ...

CONCLUSION

- La **CRSC** : meilleure compréhension de la physiopathologie. **Intérêt des CT topique!!?**

De nouvelles molécules mais un même mode d'administration!!!



- **Protocole T&E** dans le trt des phases initiales
- **Beaucoup de m**
- Tendance à vou et peut être Nes (rolucizumab) Q12
- **L'atrophie géog** mais l'augmentation du **Nb de protocole** (anti C, thérapie cellulaire, neuroprotection...) laissent espérer des **débouchés positives...**

MERCI

Toute reproduction, même partielle, est interdite.

Pr Matonti . F – Marseille
frederic.matonti@ap-hm.fr

