

# Que nous ont appris les derniers congrès ?

Dr Isabelle Aknin, Golfe Juan et Cannes



Liens d'intérêts :

Bayer  
Horus  
Roche  
Thea

Liens d'intérêts passés et futur:

Novartis  
Apellis  
IVERIC bio Inc  
....

# Imagerie

# Hyper-réflexivité des fibres de Henlé

## un signe fondamental en OCT de souffrance rétinienne

La couche de Henlé est un pont entre

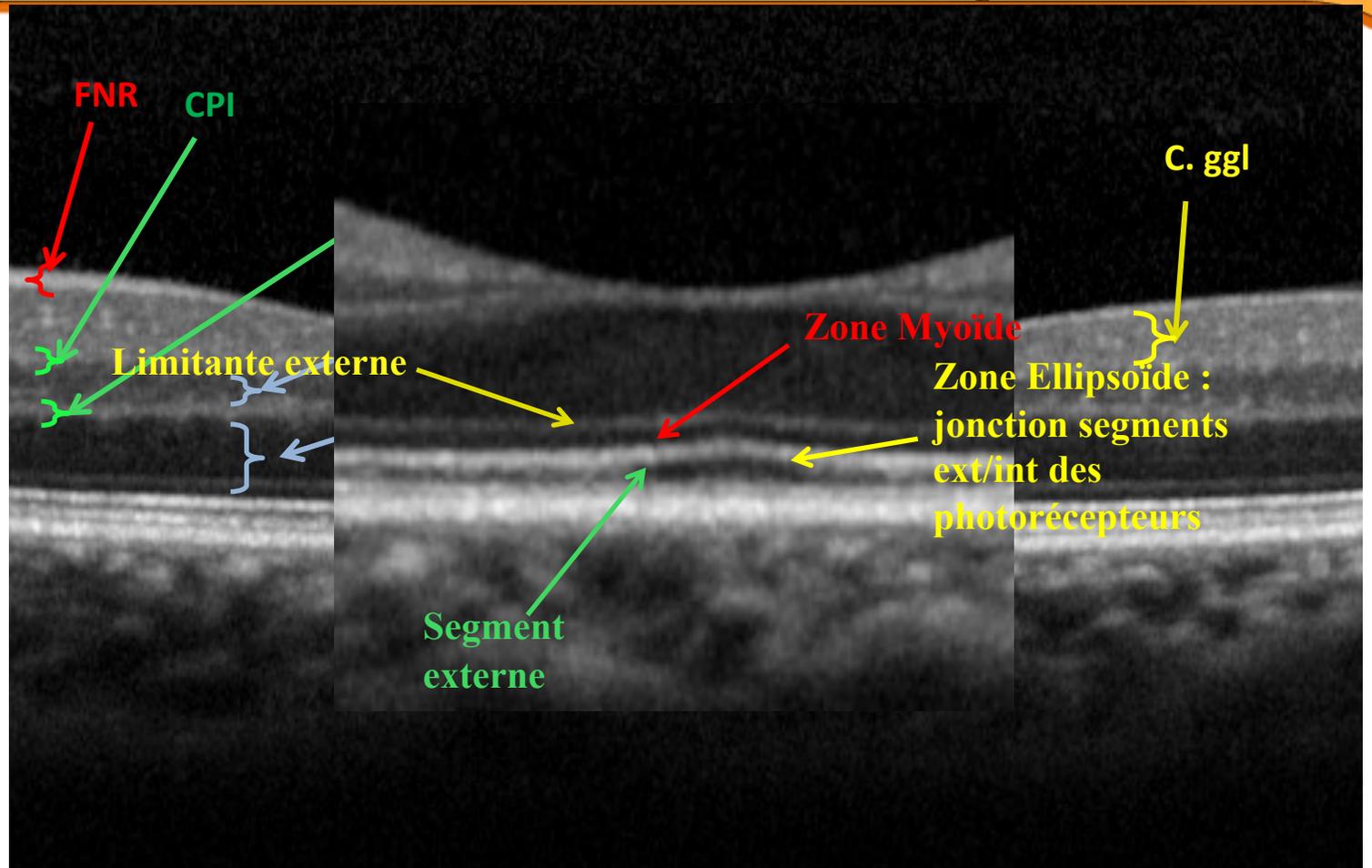
- la couche nucléaire externe qui est constituée des corps cellulaires (donc des noyaux) des photorécepteurs et
- la couche plexiforme externe où les axones des mêmes photorécepteurs se terminent et font des synapses avec les cellules bipolaires et les cellules horizontales

Normalement la couche de Henlé est invisible (transparente) à l'OCT à cause de l'orientation des fibres.

Lorsque cette couche devient visible, il y a un GROS problème

C'est un signe de **l'interruption aigüe du flux des photorécepteurs**. C'est un signe **d'atteinte de l'architecture rétinienne** dans diverses maladies, toutes plus « sympa » les unes que les autres.

# Hyper-réflexivité des fibres de Henlé



The OCT angular sign of Henle fiber layer (HFL) hyperreflectivity (ASHH) and the pathoanatomy of the HFL in macular disease; Prithvi Ramtohol, Diogo Cabral, SriniVas Sadda, K Bailey Freund, David Sarraf; Prog Retin Eye Res; 2023 Jul;95:101135. doi: 10.1016/j.preteyeres.2022.101135. Epub 2022 Nov 1.

# Hyper-réflexivité des fibres de Henlé

## un signe fondamental en OCT de souffrance rétinienne

La couche de Henlé est un pont entre

- la couche nucléaire externe qui est constituée des corps cellulaires (donc des noyaux) des photorécepteurs et
- la couche plexiforme externe où les axones des mêmes photorécepteurs se terminent et font des synapses avec les cellules bipolaires et les cellules horizontales

Normalement la couche de Henlé est invisible (transparente) à l'OCT à cause de l'orientation des fibres.

Lorsque cette couche devient visible, il y a un GROS problème

C'est un signe de **l'interruption aigüe du flux des photorécepteurs**. C'est un signe **d'atteinte de l'architecture rétinienne** dans diverses maladies, toutes plus « sympa » les unes que les autres.

# Hyper-réflexivité des fibres de Henlé

## un signe fondamental en OCT de souffrance rétinienne

La couche de Henlé est un pont entre

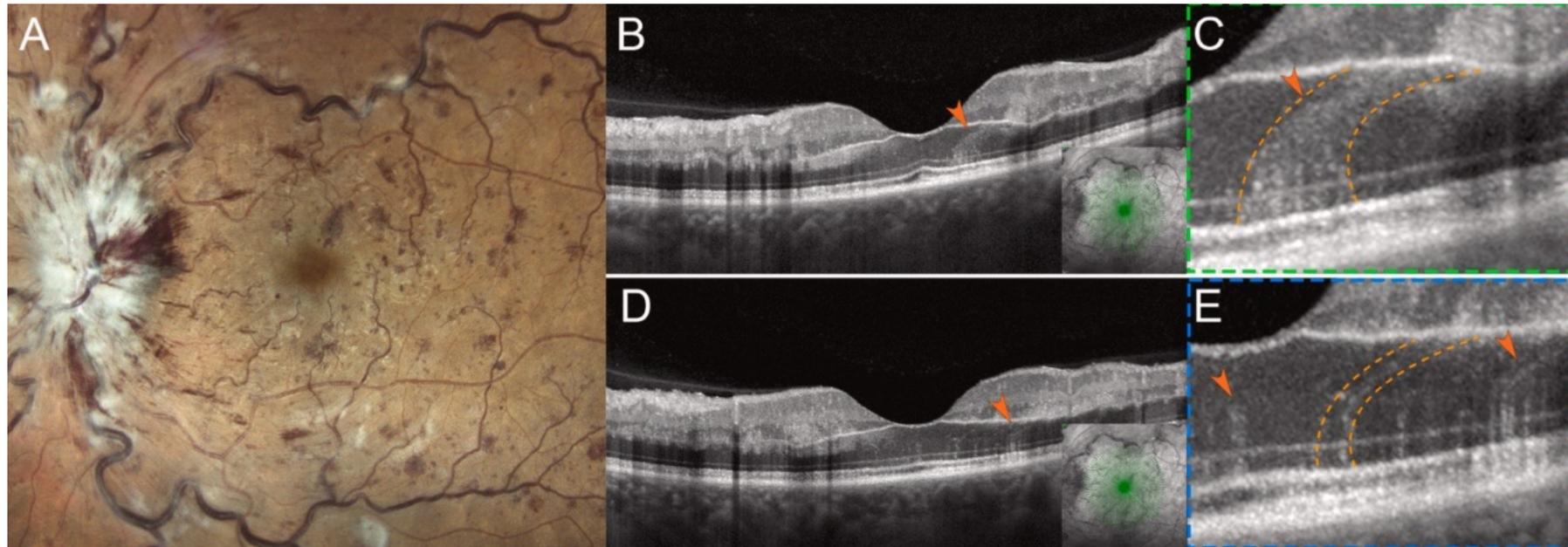
- la couche nucléaire externe qui est constituée des corps cellulaires (donc des noyaux) des photorécepteurs et
- la couche plexiforme externe où les axones des mêmes photorécepteurs se terminent et font des synapses avec les cellules bipolaires et les cellules horizontales

Normalement la couche de Henlé est invisible (transparente) à l'OCT à cause de l'orientation des fibres.

Lorsque cette couche devient visible, il y a un GROS problème

C'est un signe de **l'interruption aigüe du flux des photorécepteurs**. C'est un signe **d'atteinte de l'architecture rétinienne** dans diverses maladies, toutes plus « sympa » les unes que les autres.

# Hyper-réflexivité des fibres de Henlé



The OCT angular sign of Henle fiber layer (HFL) hyperreflectivity (ASHH) and the pathoanatomy of the HFL in macular disease; Prithvi Ramtohol, Diogo Cabral, SriniVas Sadda, K Bailey Freund, David Sarraf; Prog Retin Eye Res; 2023 Jul;95:101135. doi: 10.1016/j.preteyeres.2022.101135. Epub 2022 Nov 1.

# DMLA néovasculaire

## Un réchauffé deux nouveaux traitements et des copies

Par ordre de validation par les autorités :

- Brolucizumab
- Faricimab
- Aflibercept 8 mg

Les biosimilaires

## Brolucizumab

**Efficacité** (Talon: 3IVT Q4 puis T&E avec « marches » de 4 S)

NB: possibilité d'induction en Q6 (2 ou 3) puis T&E

**Tolérance:** problèmes inflammatoires à gérer (surveillance accrue les 6 premiers mois)

Pas de communication à l'AAO.....

Déjà aux USA et en Europe

Bientôt en France (avis positif en 1° intention)

## Le Faricimab

Efficacité anatomique et durabilité  
(mais avec dose de charge **4 IVT puis Q8, Q12, Q16**)

Tolérance Bonne

Déjà aux USA

Déjà en France

## L'Aflibercept 8 mg bientôt en Europe aux USA

Afli 8 mg dit Afli HD : accord FDA aux USA 18 août 23

➤ Déjà aux USA

Avis favorable EMA 10 novembre 23

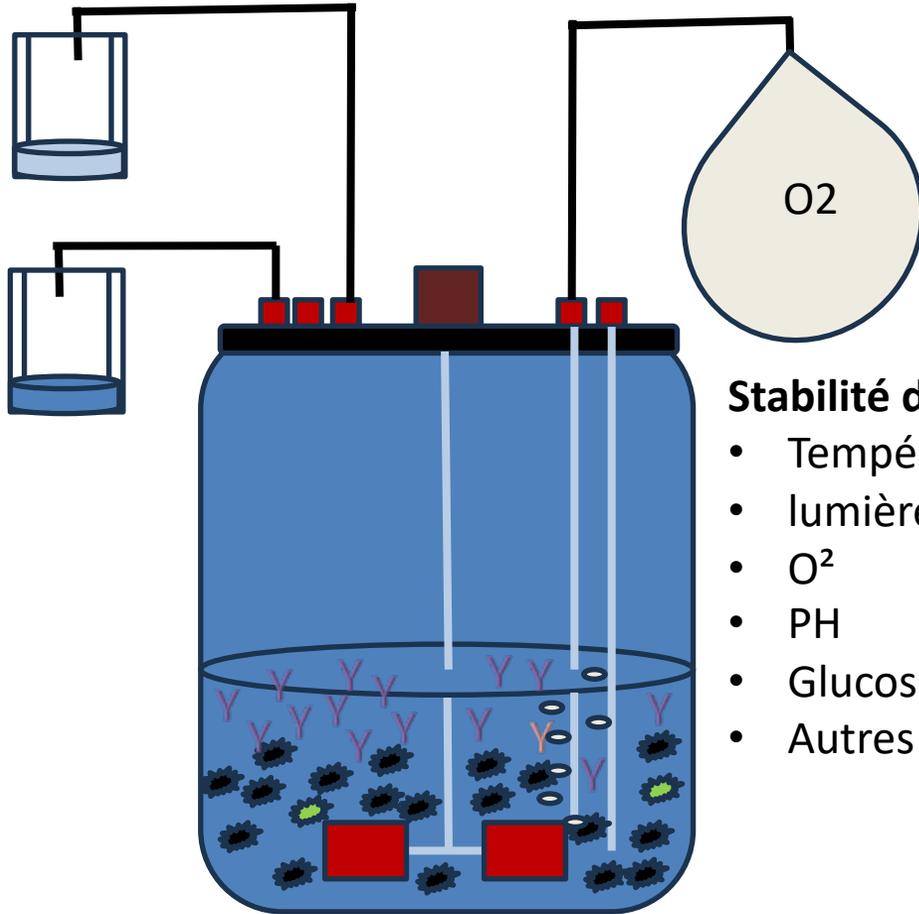
➤ Bientôt en Europe

Efficacité Anatomique et durabilité (++)  
(dose de charge **3 IVT puis Q12 ou Q16**)

Tolérance Aflibercept 2 mg bien connue

➤ Aucun signal d'alerte sur la tolérance  
(Pulsar: tolérance semblable à Afli 2: JFK AAO)

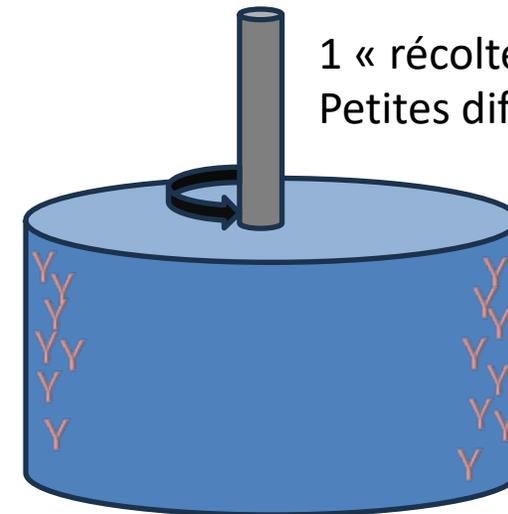
# Les biosimilaires



## Stabilité de

- Température
- lumière
- O<sup>2</sup>
- PH
- Glucose
- Autres nutriments...

## Fabrication agent biotechnologique



1 « récolte »: 1 numéro de lot  
Petites différences de structure

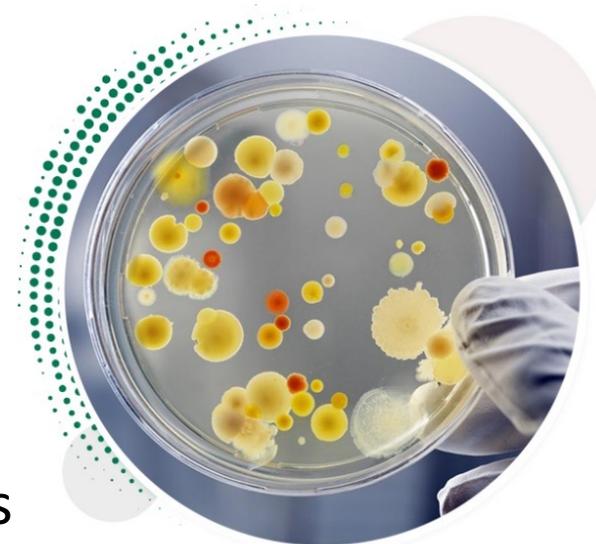
# Les biosimilaires

- Agents chimiques
- Agents Biotechnologiques



- Génériques
- Biosimilaires

- Agences du médicament plus rigoureuses pour le princeps que pour le biosimilaire



# Les biogénériques

## Les Princeps

- Prouver que c'est produit dans un endroit propre...
- Faire études précliniques
- Bonne tolérance (Absence de toxicité et innocuité du produit )
- **2 études de phase III pour chaque pathologie** bien conduites qui prouvent efficacité et tolérance comparé au traitement de référence lorsqu'il existe
- D'où le coût...

## Les Biosimilaires

- Prouver que c'est produit dans un endroit propre...
- Montrer que les différences structurelles sont minimales avec princeps
- **1 seule étude clinique** : efficacité et tolérance semblable à celle du princeps
- **Sur 1 seule pathologie** (ils ont choisi la DMLA pour les biosimilaires du Rani... On part du principe que ce sera pareil pour Diabète Occlusions veineuses...)
- Les résultats montrés sont les **résultats à 1 ou 2 mois (du coup, moins cher!!)**
- **Tous les biosimilaires ne sont pas forcément équivalents**

# Les biosimilaires

Pourquoi 1 ou 2 mois seulement (et pas 2 ans) ?

FDA: AV à 2 mois

Gain maximal à 1 mois, puis plateau à partir de 2 mois

Si gain semblable: efficacité semblable

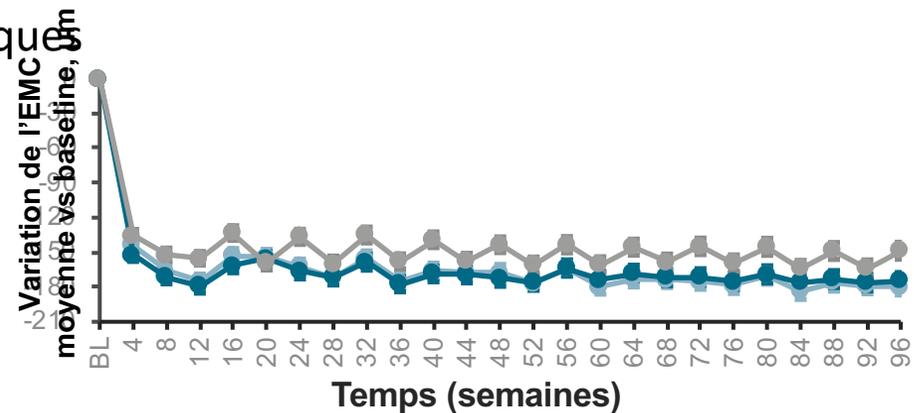
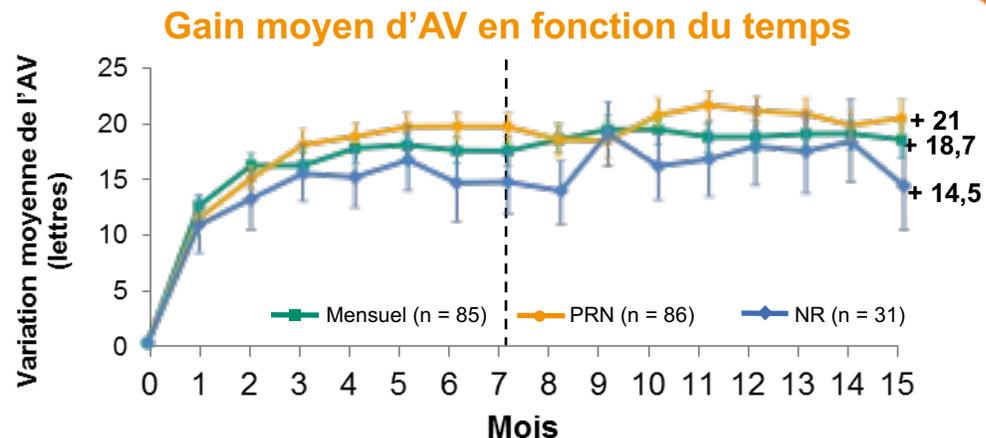
Europe: diminution EMC à 4 semaines pour DMLA

Si on rajoute les deux critères, on a des critères fonctionnels et anatomiques

Caractéristiques différentes pour chaque biosimilaire

Exiger études « valables » (Ranivisio ou Byooviz étude sur 1 an)

Comment choisir « son » biosimilaire? Laisser ça au pharmacien?



## Les biosimilaires

- Protéines fabriquées par des cellules transgéniques
- Chaque bain (lot) est légèrement différent
- Difficulté technique des cultures (surveillance+++)
- Possibilité d'immunogénicité
  - Essayer de garder le même anti-VEGF « tant que ça marche
  - Ne pas multiplier les biosimilaires différents

# DMLA Atrophique

# Le complément dans les DMLA

Formation de complexes antigène-anticorps

Voie classique

C1-C2-C4

C2

Voie Lectine

**Pegcetacoplan  
(Syfovre®)**

Activation spontanée par un agent pathogène

Voie alterne

**Facteur B**

**Facteur H**

Facteur H modifié à tous les stades et dans tous les types de DMLA (polymorphisme Y402H)  
**Le tabac inhibe le facteur H**

**avacincaptad  
Pegol (Izervay®)**

C3

C5

C5, 6, 7, 8, 9

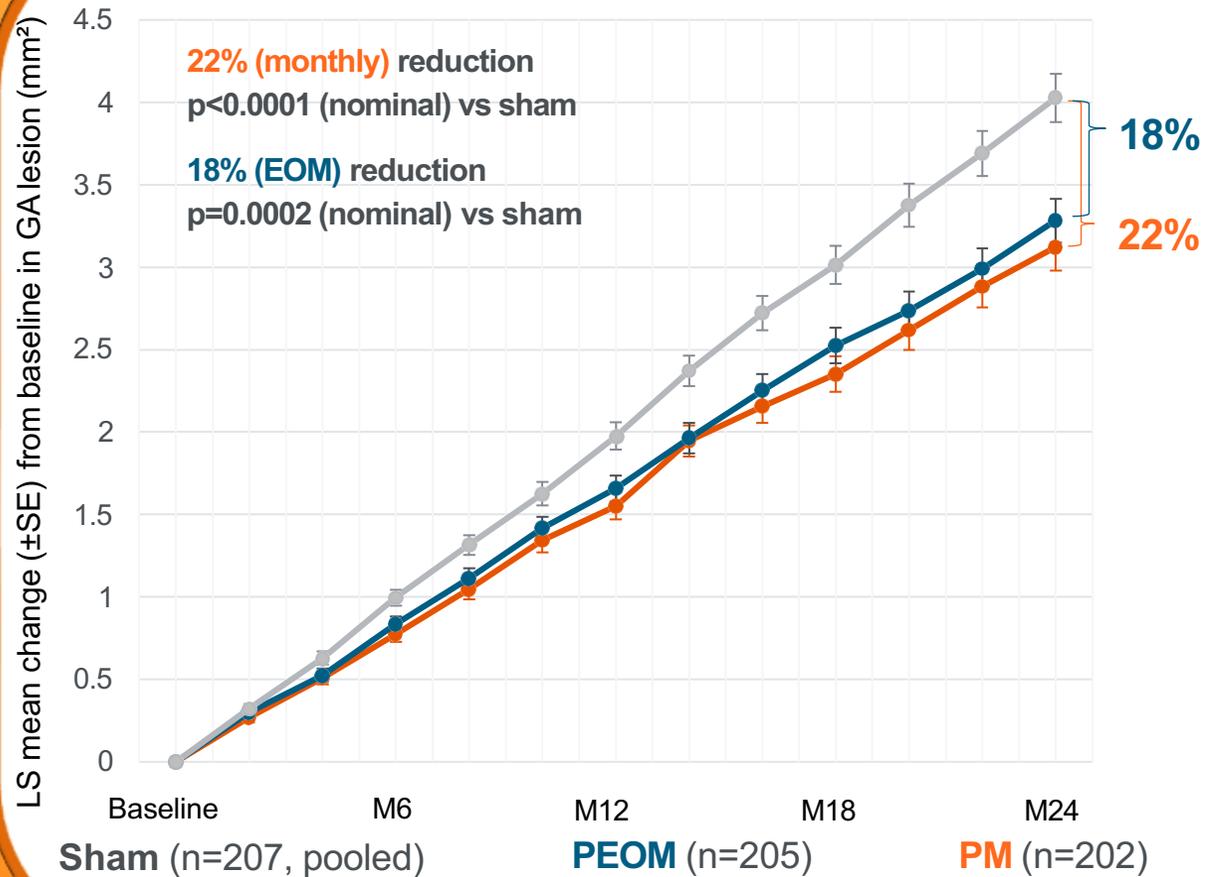
Recrutement des cellules inflammatoires  
Par formation d'inflammasomes

Opsonisation

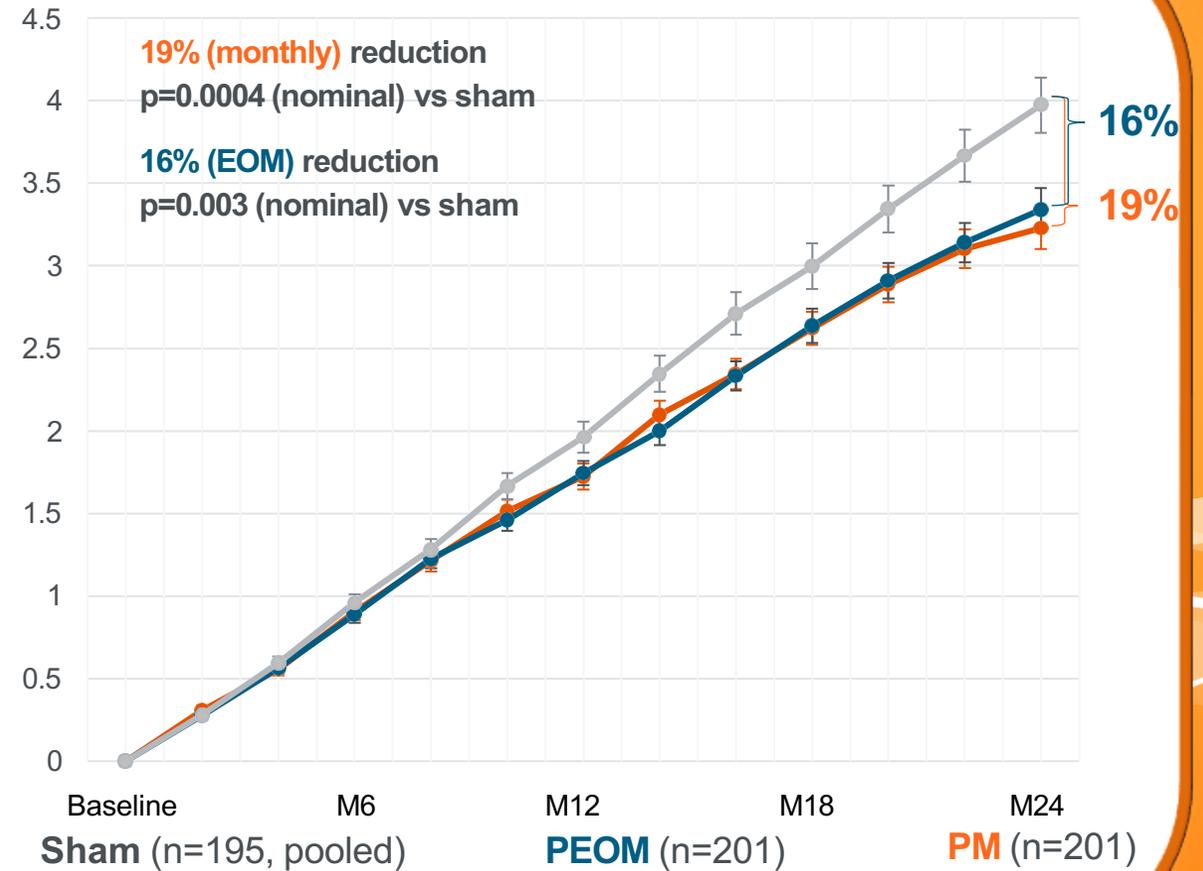
Lyse des agents pathogènes  
(MAC:membrane attack complex)

# Les inhibiteurs de la cascade du complément

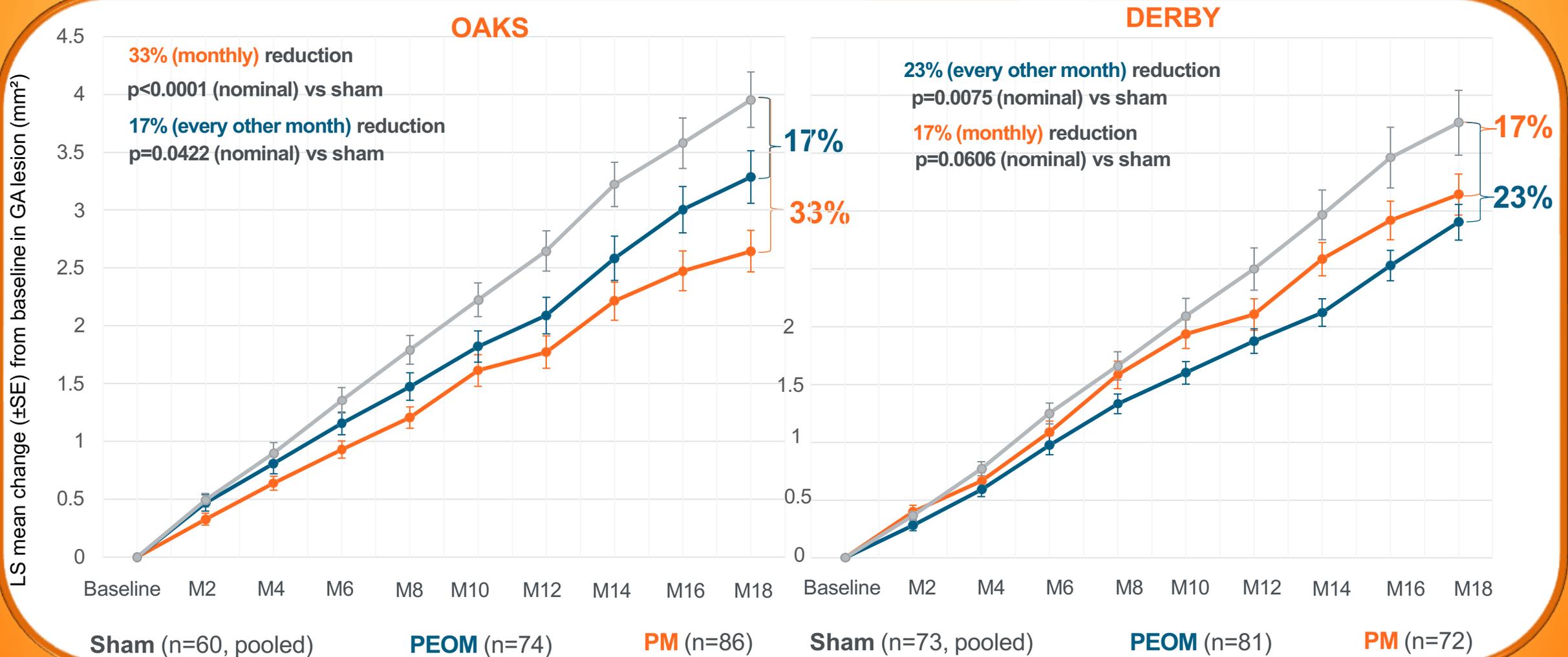
## OAKS



## DERBY

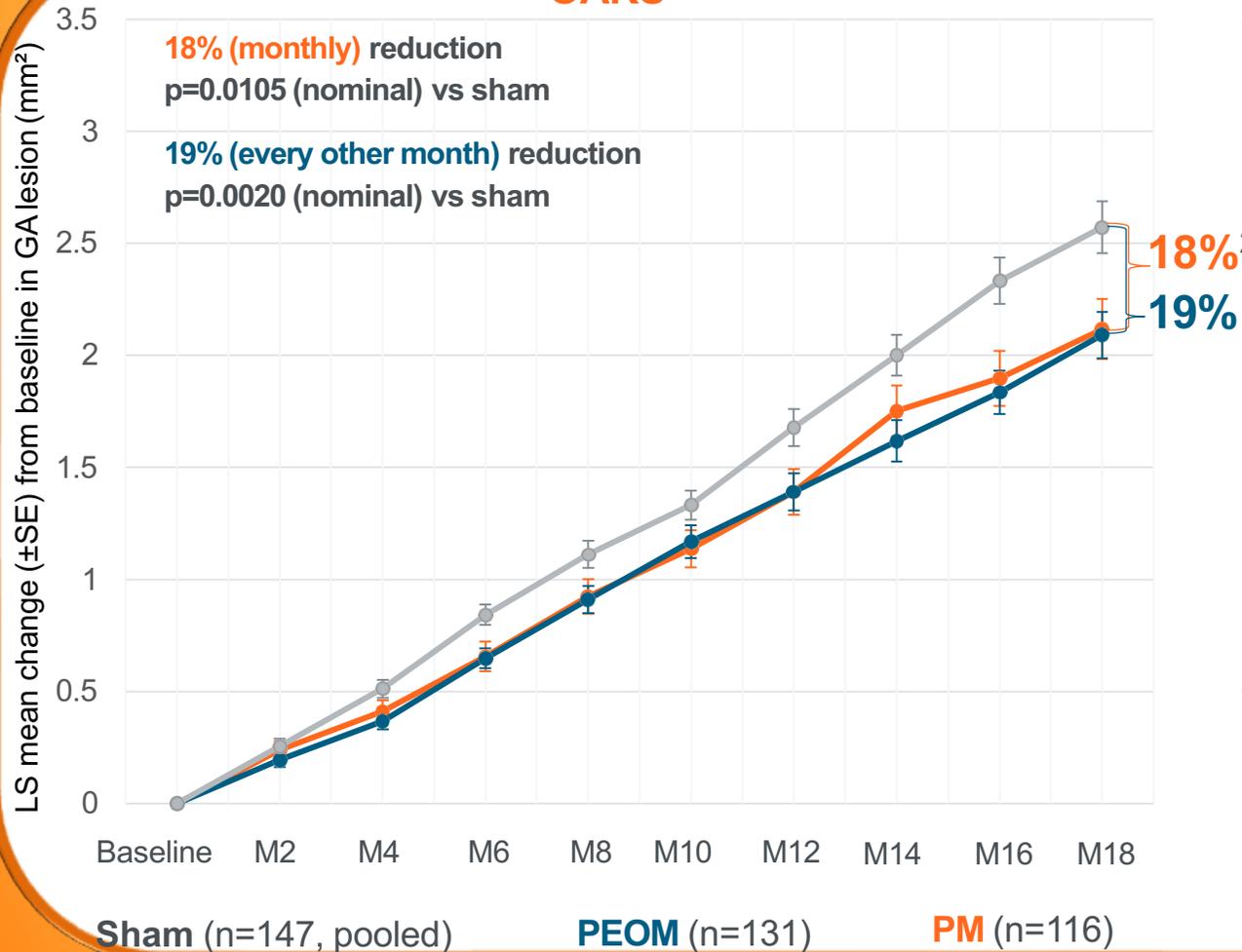


# Pegcetacoplan lésions extra-fovéolaires

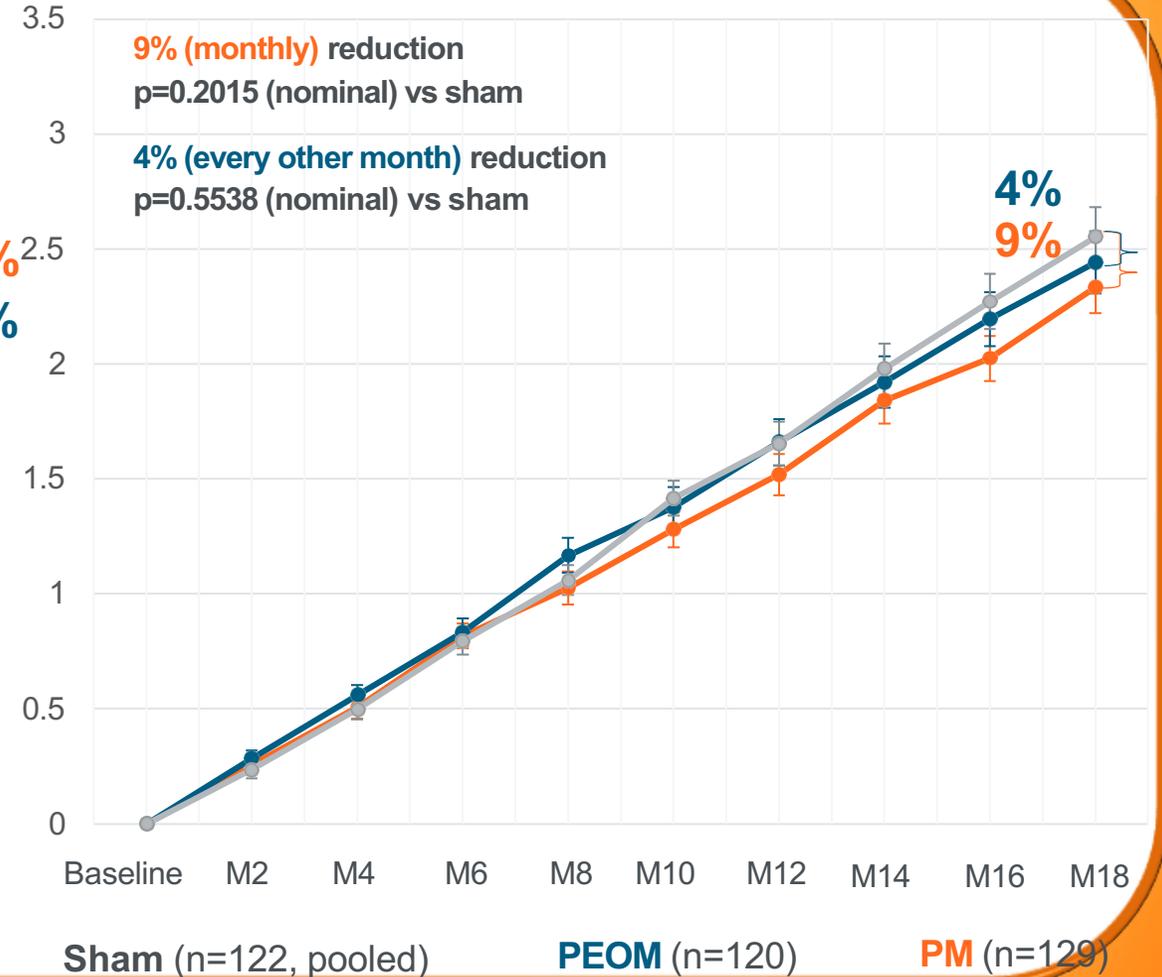


# Pegcetacoplan lésions fovéolaires

## OAKS



## DERBY



# Les inhibiteurs de la cascade du complément

**Le Pegcatocoplan** (Syfovre ®, Apellis)

**GALE à 1 an (AAO 23)** (extension Oaks et Derby)

**83% des patients de Oaks et Derby inclus dans l'étude Gale** (n=780) même rythme que O et D.

**Placebo traités par Pegcetacoplan** « au même rythme »

- patients comparés à **taux de croissance hypothétique** (On continue la ligne) + **œil controlatéral**  
Au bout d'un an 93% des patients sont encore dans l'étude GALE.

**A 3 ans de traitement au total,**

- **35% (M) à 24% (2M)** d'atrophie en moins - 1,49 mm<sup>2</sup> (M ); - 1,21 mm<sup>2</sup> (2M)
- Groupe placebo => TT: - **19%** lors de cette première année de traitement.

**lésions extra-fovéolaires:** diminution **28% (2M) à 42% (M)** de l'atrophie (-1,94 mm<sup>2</sup> - 2,44 mm<sup>2</sup>)

Etude  $\mu$ -périmétrie: Le **risque de scotome central est diminué de 34% (M) à 36% (2M).**

# Les inhibiteurs de la cascade du complément

**Le Pegcatocoplan** (Syfovre ®, Apellis)

**GALE à 1 an (AAO 23)** (extension Oaks et Derby)

La **tolérance est bonne dans cette étude d'extension** avec en particulier

- 1 cas d'endophtalmie
- 2,4% à 3,9% d'inflammation (M)
- 0,7% à 1,4% d'inflammation (2M)

Les cas de switch du placebo au Pegcetacoplan sont ceux qui ont le plus de risque inflammatoire.

Enfin il y a eu **1 cas de neuropathie ischémique chez un patient traité mensuellement depuis le début.** (encore en évaluation)

Aucune vascularite ou rétinite dans les études.

# Les inhibiteurs de la cascade du complément

**AVACINCAPTAD PEGOL** (ex Zimura: Izervay<sup>®</sup>, Iveric Bio)

➤ **anti-C5b** qui inhibe la formation du complexe d'attaque membranaire.

L'étude **GATHER1** et **2**

A atteint son objectif primaire de réduire la croissance de l'atrophie

**Ce produit est validé par la FDA.**

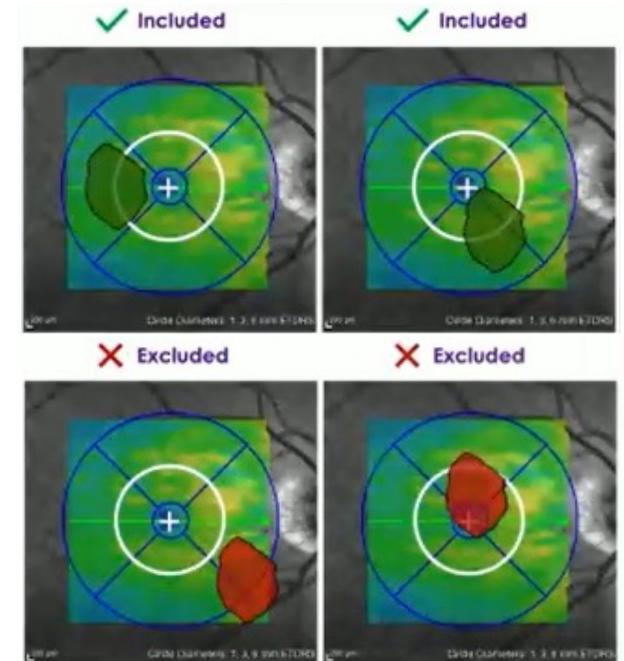
**TT mensuel et bimensuel sont aussi efficaces**

➤ une partie Avacincaptad Pegol M rerandomisés en deux bras :  
l'un restant en mensuel (M), l'autre passant en bimensuel (2M).

**A 2 ans:**

- Limitation de croissance de **14% à 2 ans pour M** - 0,81 mm<sup>2</sup> à 2 ans
  - Limitation de croissance de **19% à 2 ans pour 2M** - 1,04 mm<sup>2</sup> à 2 ans
- pas de différence significative d'acuité visuelle** à 2 ans entre le groupe traité et le groupe placebo.

Il n'y a **pas eu de nouvelles alertes de tolérance** au cours de cette deuxième année.



# Autres atrophies

# Maladie de Stargardt

## ABCA4 favorise la dimérisation de la vitamine A

La dimérisation c'est pas bon

- Accumulation rétinienne, impossibilité de l'éliminer, perte des cellules de l'EP

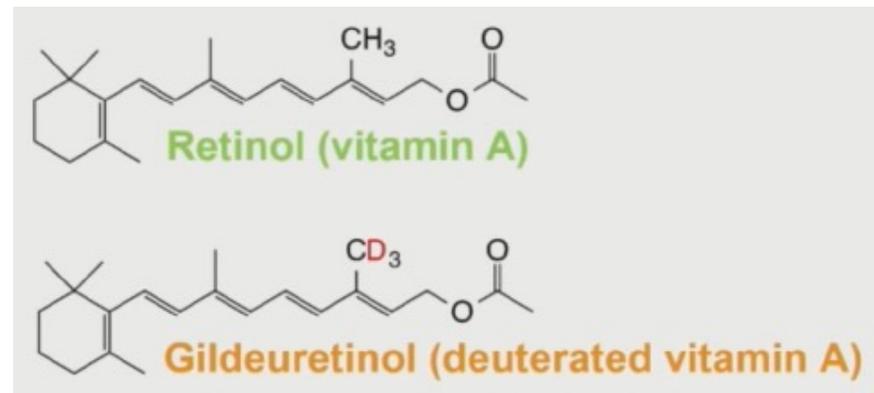
Impossible d'éliminer toute la vitamine A (on en mange...) pour éviter la dimérisation.

On peut « tromper » le métabolisme avec **Gildeuretinol (ALK-001)**:

- vitamine A avec 3 Deutérium au lieu d'hydrogène (Deutérium =hydrogène avec 1 **neutron en plus**)

Etude randomisée versus placebo **TEASE-1 study**

- **1 comprimé par jour pendant 2 ans**
- 12 à 60 ans (oui les enfants aussi!)
- Confirmation génétique:
  - 2 gènes ABCA4 ou
  - 1 gène ABCA4 + absence de gène « Stargardt-like » (BEST-1, ELOV4, EFEMP1, IMPG 1 et 2...)



# Maladie de Stargardt

TEASE-1 multicentrique, randomisée en double insu versus placebo + groupe d'observation (sans cp)

- 34 patients sous traitement
- 69 patients sous placebo ou observation
- À 1 an 10 patients placebo rerandomisés dans le groupe traité

Lecture sur Auto-fluorescence (Heidelberg), au besoin confirmé par coupes OCT.

2 lecteurs d'image 2 interprétations (centre de lecture) images anonymisées

- 21% de ralentissement de croissance de l'aire d'atrophie ( $p < 0,001$ ) des traités vrs placebo + observés  
Croissance semblable sous placebo et groupe observé
- 34% de ralentissement de croissance de l'aire d'atrophie vers la fovéa ( $p < 0,001$ ) des traités versus placebo + observés
- 80% de perte de sensibilité en moins de la rétine préservée
- Vision nocturne préservée
- Bonne tolérance

# Maladie de Stargardt (et rétinite pigmentaire)

## Starlight

thérapie génique: Injection intravitréenne d'un vecteur viral AAV-2 lié à une **opsine multi-chromatique** (de la famille de la rhodopsine), qui **transforme des cellules bipolaires en photorécepteurs**.

Déjà étudié pour la rétinite pigmentaire dans l'étude Restore.  
Les résultats de Restore sont impressionnants à 1 an

- Les auteurs ont essayé de faire la même chose pour les maladies de Stargardt.
- Patients suivis 48 semaines (1 an) / une évaluation à 24 semaines a été présentée à Euretina

# Maladie de Stargardt

**6 patients, tous ABCA4 positifs**, la moitié avait une atteinte centrale (donc un Stargardt typique), et l'autre moitié plutôt une atteinte périphérique.

**Bonne tolérance:**

pas de vascularite rétinienne, d'occlusion vasculaire. 2 patients ont eu un tyndall vitréen modéré.

NB : Les patients ont eu une corticothérapie orale pour prévenir d'éventuelles réactions inflammatoires.

Les premiers résultats à **48 semaines montrent une bonne tolérance.**

Maintien du gain à 1 an: atteinte centrale: **gain de 5,5 lettres à 48 semaines et un gain de 13 lettres avec la loupe. Un gain de 2,63 décibels au champ visuel en moyenne pour les 6 patients.**

Amélioration de la vitesse de lecture et de la vision des couleurs.

# Diabète

## On retrouve le Brolucizumab

### Études KINGFISHER

- Efficacité anatomique et durabilité

Tolérance OK (30% infl en +, mais pas d'occlusion vasculaire)

Schéma proposé **5 IVT Q6 puis TAE** comme KITE et KESTREL

Déjà aux USA et en Europe

bientôt en France

## On retrouve le Faricimab

Études YOSEMITE et RHINE

Efficacité (dose de charge **4 IVT puis PTI**)

Tolérance OK

Déjà aux USA

Déjà en France

## On retrouve Aflibercept 8 mg

Étude Photon (dose de charge **3 IVT** puis **Q12** ou **Q16**)

Efficacité OK

Tolérance OK

Déjà aux USA

Bientôt en Europe?

## Semaglutide (Ozempic®)

La Semaglutide (Ozempic®) est un TT très efficace du diabète de type 2, lorsqu'il est difficile à équilibrer. C'est un **antagoniste du récepteur du GLP-1 injectable (ss cut)**. Le GLP-1R est exprimé par la rétine. Un **doute existe sur le risque d'aggravation de la rétinopathie diabétique** sous traitement. Plusieurs études ont été rapportées.

Des études contradictoires :

- REWIND (Dulaglutide) et LEADER (Liraglutide): pas de lien TT et la rétinopathie diabétique.
- SUSTAIN-6 (Semaglutide) : risque augmenté de rétinopathie diabétique, comparé au groupe Placebo.

Une étude se basant sur le registre de santé IRIS a été discutée à AAO 23.

Cette étude a évalué plus de **48 000 patients** atteints de diabète de type 2, traités par Semaglutide. Patients, âgés entre 51 et 75 ans traités entre 2013 et 2021.

Après 2 ans de traitement :

- 2,2% des yeux sans antécédents de rétinopathie ont déclaré une rétinopathie**
- 3,5% patients avec un stade précoce de rétinopathie ont eu une aggravation du stade de la rétinopathie**
- **près de 60% des yeux avec rétinopathie non proliférante sévère ou une rétinopathie proliférante améliorés**

## Semaglutide (Ozempic®)

Nouvelles sont plutôt rassurantes.

Mais avant d'affirmer l'innocuité de ce traitement, l'étude d'observation doit se poursuivre. Cette étude était rétrospective, sans groupe témoin, sans analyse détaillée pré et post traitement. Une **étude FOCUS est en cours** pour mieux répondre à ces questions de tolérance rétinienne. Elle sera finie en 2027...

Pour l'instant il n'y a pas de conclusion définitive.

En attendant 2027 et le résultat définitif d'une étude prospective, nous devons avoir conscience d'un problème potentiel, et **faire systématiquement un fond d'œil (avec analyse exhaustive de la périphérie) avant la mise sous traitement, et régulièrement lors de la mise sous traitement.**

# La myopie

# La myopie

## Session Euretina 2023

En 2023 la myopie forte est classée

- **entre la 2° et la 5° cause de cécité chez les Caucasiens**
- **1° cause de cécité** dans deux études,
  - l'une chez les **Chinois**
  - l'autre chez les **Japonais**. (Kyoko Ohno-Matsui)

Le taux de myopie augmente : **50% de myopes en 2050**

Forte proportion de myopie forte avec staphylomes, dégénérescence maculaire, glaucome (souvent sous-diagnostiqué) et cataracte précoces.

**Tout patient fort myope doit être suspecté de glaucome jusqu'à preuve du contraire.**

Les forts myopes sont plus sensibles à HTO, et ne supportent pas une TO autour de 20 mm Hg.

Les **anti-VEGF efficace** pour la néovascularisation du myope

La **vitrectomie** efficace pour le rétinoshisis myopique.

Mais dans ces deux pathologies, l'atrophie maculaire en est l'issue finale. (Kyoko Ohno-Matsui).

Prévention prévention prévention

La lumière Bleue/verte/violette

# La lumière Bleue/verte/violette

Le temps passé dehors lutte contre le développement de la myopie de nos enfants.

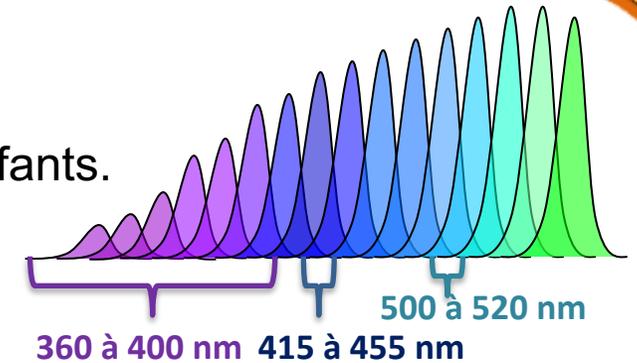
La lumière violette a une longueur d'onde entre 360 à 400 nm.

Les vitres limitent le passage des ondes violettes (et des UV : n'essayez pas de bronzer à travers une vitre).

Ces **lumières à longueur d'onde courtes activent des photorécepteurs dont le rôle n'est pas visuel** : OPN5 permet le **maintien de l'épaisseur choroïdienne**.

La choroïde sert entre autres à oxygéner la rétine. Le Pr Tsubota a expliqué que l'amincissement de la choroïde pourrait précéder l'élongation de l'œil, et la myopie.

Les lunettes solaires standard bloquent la lumière violette, car elles bloquent les UV, et leur protection s'étend au violet.



# La lumière Bleue/verte/violette

étude de 2 ans, randomisée en double insu / enfants de 6 à 12 ans à l'inclusion.  
**verres qui permettent le passage de la lumière violette**, versus verres standards

**Moins de myopie quand le violet passe.** Cette étude a été publiée en 2021 <sup>(1)</sup>

**La longueur axiale** des yeux des enfants avec lunettes laissant passer le violet **statistiquement plus courte** que celles des enfants portant les lunettes standard.

**Des lunettes solaires qui imitent le soleil (?)**

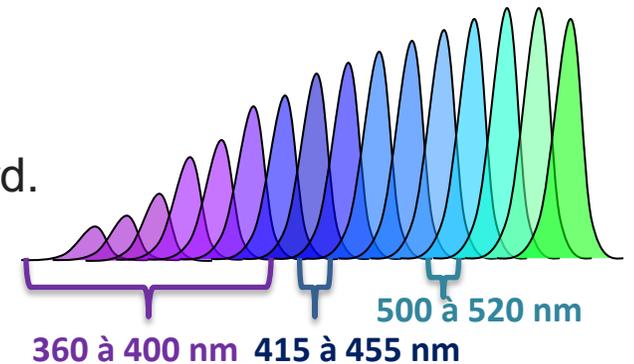
Les enfant ne passent pas assez de temps dehors

Le professeur Tsubota franchit une étape en imaginant des lunettes qui **émettent de la lumière violette**.

Est-ce qu'ils dormiront bien ?

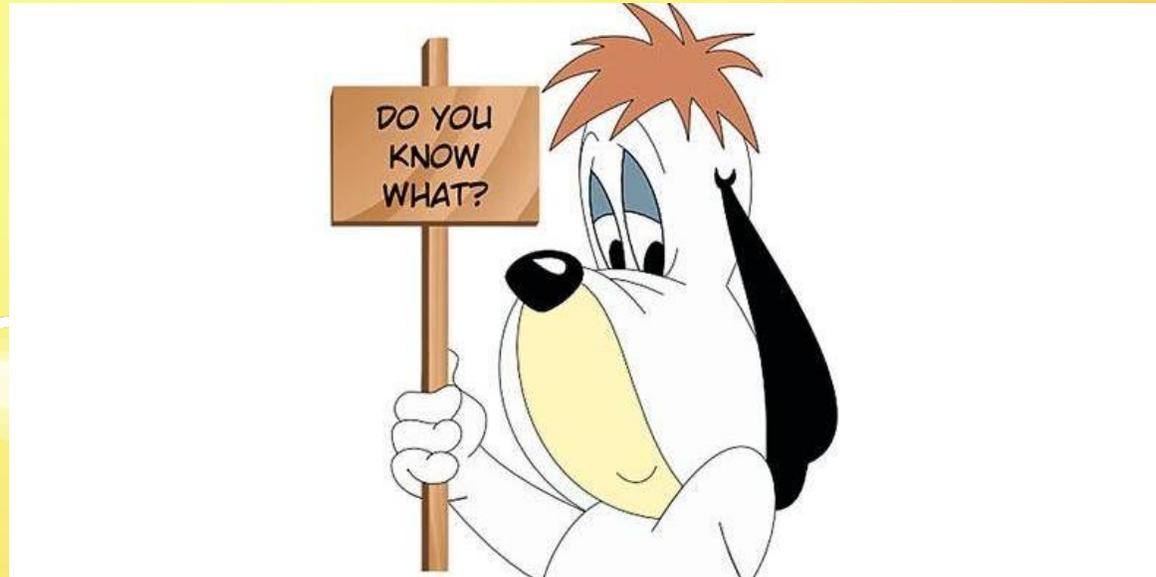
On nous expliquait il y a 10 ans que la stimulation par la lumière bleue empêchait de dormir...

Si la lumière violette stimule OPN5 et l'épaisseur choroïdienne, faut-il la supprimer pour les maladies liées à la pachychoïde ? Faut-il stimuler nos DMLA atrophique avec de la lumière violette ?



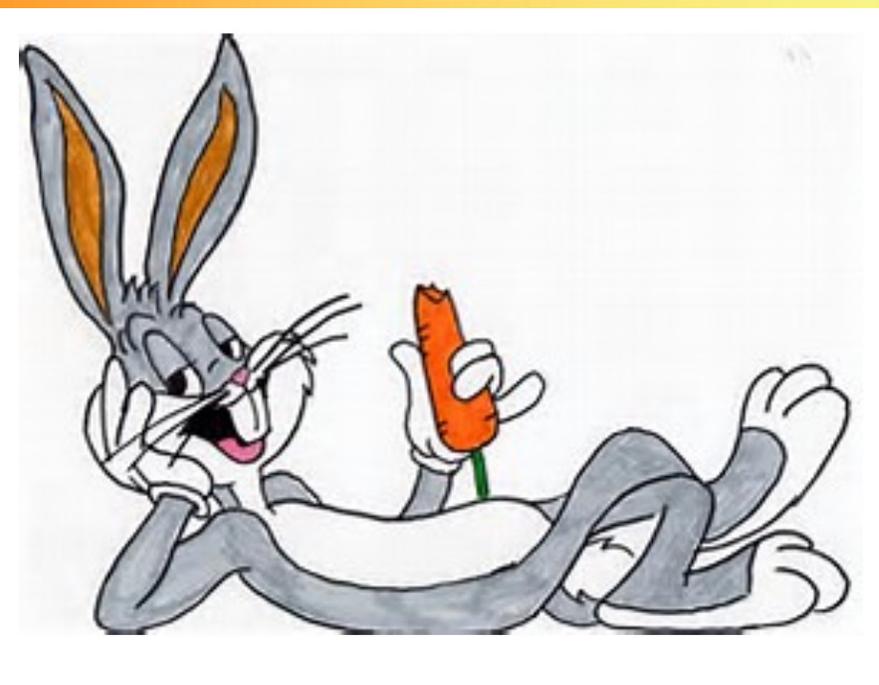


Gardez le moral !!



Thank for your attention

*Dr Isabelle Aknin, Golfe Juan and Cannes*



30 novembre 24  
Palais des Congrès  
Juan-les-Pins  
[www.armd-France.org](http://www.armd-France.org)