

# 23<sup>e</sup> EURETINA

## Amsterdam 5. – 8. octobre 2023

Amsterdam, avec ses nombreux canaux, était particulièrement adapté comme lieu de congrès pour discuter de fluides et de séchage, en l'occurrence dans la rétine. Le thème de la durabilité, auquel de nombreux congrès (EURETINA inclus) se sont consacrés cette année, est très présent à Amsterdam : sur environ 900 000 habitants, on compte environ un million de vélos, dont la moitié semble filer à toute vitesse (tous sans casques – quelles assurances maladie ont les Pays-Bas ?), et l'autre moitié est alignée le long des rambardes des canaux. Les visiteurs du congrès ont également pu emprunter des vélos et découvrir une ville dédiée au vélo.

Des sujets passionnants portaient sur l'imagerie grand angle, les innovations pour les chirurgiens (visualisation intra opératoire), les options émergentes pour l'atrophie géographique et, surtout, les options durables dans le traitement des pathologies rétinienne accessibles aux VEGF. L'ambition scientifique va encore plus loin qu'auparavant : avec les thérapies géniques, on essaie de surpasser les résultats à long terme des médicaments injectés en intravitréen, en visant une durée d'action prolongée.

### Biodisponibilité des suppléments : une tromperie ?

**L'efficacité des suppléments AREDS dépend également de la qualité du produit. La professeure Magda Meester de l'université Erasmus de Rotterdam, a examiné la biodisponibilité de différents suppléments AREDS2 et a fait une découverte surprenante.**

La Lutéine et la Zéaxanthine avaient montré une certaine efficacité dans le cadre de l'AREDS2, mais en plus de cela, ces caroténoïdes doivent également être biodisponibles. Sous forme oxydée, ce n'est pas le cas. La Lutéine sous forme de gélules molles a montré la plus grande stabilité par rapport à l'oxydation, suivie des comprimés pelliculés. Selon les mesures rapportées, la Lutéine contenue dans les gélules dures était la plus sensible à l'oxygène de l'environnement.

La biodisponibilité de deux différents suppléments AREDS2 a été mesurée en cross-over sur onze volontaires. Selon les déclarations, les deux suppléments contenaient respectivement 10 mg de Lutéine / 2 mg de Zéaxanthine et 20 mg de Lutéine / 1 mg de Zéaxanthine. Puisque les taux sanguins réagissaient extrêmement différemment, les produits ont aussi été analysés en laboratoire. Les résultats ont montré que les gélules molles contenaient 11,29 mg de Lutéine et 2,84 mg de Zéaxanthine, tandis que les comprimés pelliculés, déclarés avec 20 mg de Lutéine, n'en contenaient que 0,17 mg, et la Zéaxanthine était mesurée à 0,08 mg au lieu de 1 mg. En conclusion, pas tous les produits sont efficaces juste parce que certains ingrédients sont indiqués.

## **MacTel 2 : La thérapie cellulaire est un succès**

**Deux études de phase III sur la thérapie de la télangiectasie maculaire de type 2 (MacTel2) ont été couronnées de succès. Il s'agit d'une thérapie cellulaire dans laquelle des cellules encapsulées dans une membrane semi-perméable sont introduites dans la cavité vitréenne. Les cellules produisent « sur place » un facteur de protection neurotrophique pour les photorécepteurs.**

La maladie neurodégénérative rétinienne progressive bilatérale MacTel Type 2 entraîne une perte de vision centrale. Les cellules de Müller, les photorécepteurs et la zone ellipsoïde (ZE) se modifient principalement dans la rétine centrale, visibles en OCT sous forme de cavités hypo-réfléctives. Les cellules gliales de Müller protègent les photorécepteurs de la mort cellulaire en exprimant des facteurs neurotrophiques, notamment le CNTF (facteur neurotrophique ciliaire), selon le professeur Frank G. Holz, Université de DE-Bonn.

Afin d'apporter des quantités suffisantes de ce facteur sur une période plus longue, là où cela est nécessaire, des cellules encapsulées ont été implantées (thérapie cellulaire encapsulée) dans le cadre de deux études de phase III. L'implant (Revakinagen Taroretcel) est solidement ancré à la sclère. Les études en double aveugle randomisées 1:1 se sont déroulées dans 47 centres internationaux. Les patients (âgés de 21 à 80 ans) ont été traités dans un seul œil, l'acuité visuelle devait être d'au moins 54 lettres et l'interruption de la ZE devait être comprise entre 0,16 et 2,00 mm<sup>2</sup>. 117 patients (principalement des femmes caucasiennes) ont été traités avec le produit réel et 113 avec un placebo.

Le critère principal de réussite (taux de changement de la zone de perte de ZE jusqu'au 24ème mois) a été atteint : la perte de ZE (correspondant à une perte de photorécepteurs) a été significativement retardée de 56 % et 29 %, et la vitesse de lecture, un critère secondaire, a été significativement mieux préservée. Les effets secondaires étaient principalement liés aux interventions chirurgicales.

Holz F: Phase 3, Multicenter, Randomized, Sham-Controlled Studies of the Efficacy and Safety of Revakinagene Taroretcel in Macular Telangiectasia Type 2. EURETINA, Amsterdam, Landmark&Late Breaking Session, Friday, Oct 6, 2023.

## **Décollement de la rétine inférieure : techniques et résultats**

**Le Dr Enrico Bernardi, de Berne, Inselspital, a comparé rétrospectivement les résultats de diverses techniques chirurgicales pour les décollements de la rétine inférieure associés à des trous de la rétine inférieurs (entre 4 et 8 heures). Il disposait de données sur des interventions réalisées sur 286 yeux entre 2014 et 2023.**

Le taux de réussite global de l'ensemble des techniques s'élevait à 75,2 %. Les techniques étudiées étaient les suivantes :

- 1) Vitrectomie, cerclage et gaz
- 2) Vitrectomie et gaz
- 3) Vitrectomie, cerclage et huile de silicone
- 4) Vitrectomie et huile de silicone
- 5) Cerclage uniquement

La moitié des yeux (52 %) étaient paques lors de la présentation initiale, une PVR principalement de type C était présente dans 25 % des cas. Les cas de décollement maculaire étaient légèrement plus fréquents, à 56 %.

Les taux de réussite les plus élevés ont été observés pour les techniques 1 (Vitrectomie, cerclage et gaz, environ 1/3 des patients, taux de réussite 86 %) et 5 (cerc-lage uniquement, 8,3 % des patients, succès 83,3 %). Le groupe 4 concernait un patient sur 8, avec un taux de réussite de seulement 51 %.

Ainsi, l'association de la vitrectomie avec le cerclage et le gaz augmente le taux de succès des décollements de la rétine inférieure par rapport à la vitrectomie seule avec tamponnement au gaz. Cette augmentation du taux de réussite n'a pas été observée avec l'huile de silicone.

Bernardi E, et al. retinal detachments secondary to inferior breaks; clinical features, outcomes and surgical techniques. EURETINA, Amsterdam, Oct 4– 8, 2023. Vitreoretinal Surgery Free Paper. •

### **Dexaméthasone topique dans l'OMD**

Une option non invasive promet une forme spéciale d'application topique de dexaméthasone qui a montré des résultats positifs dans une étude de phase II/III de 12 semaines pour l'OMD. Le produit OCS-01 a amélioré l'acuité visuelle, réduit l'OMD et a bien été toléré. Pour cette condition, le produit est initialement administré six fois par jour, puis trois fois par jour sous forme de gouttes dans l'œil. Le Professeur Ramin Tadayoni, Paris, a présenté ces résultats. Suite à ce succès, le produit fera l'objet de deux études de phase III à recrutement mondial.

Tadayoni R, et al. A 12-week Phase 2/3 Double-masked, Randomized, Multicenter Study of OCS-01 OPTIREACH® Technology Topical Dexamethasone Eye Drops in Subjects with Diabetic Macular Edema (DME): Efficacy and Safety Findings

## **Chirurgie vitréorétinienne**

**Pourquoi y a-t-il si peu d'études avec des preuves de haute qualité en chirurgie rétinienne ? Une session lors du congrès EURETINA s'est penchée sur cette question.**

Les difficultés liées aux études sur les questions chirurgicales sont nettement plus importantes que pour les études pharmacologiques, selon le Professeur Grazia Pertile de Vérone, Italie. L'étalon-or de la médecine basée sur des preuves, les essais randomisés contrôlés, est difficile à mettre en œuvre, le double masquage l'est encore plus. À quel point les variations techniques pendant l'intervention sont-elles autorisées à différer ? La courbe d'apprentissage est un facteur important, mais elle joue généralement un rôle mineur dans les études pharmacologiques. En revanche, la courbe d'apprentissage est très importante lorsque de nouvelles techniques doivent être comparées au standard de routine. Enfin, l'oratrice a également évoqué un « obstacle culturel et psychologique » pour les chirurgiens : la participation à des études randomisées leur est souvent trop peu familière, ils préfèrent s'appuyer sur leur propre expérience (« dans mes mains ... »).

## **PRIVENT pour la rétinopathie vitréorétinienne proliférante (RVP)**

**PRIVENT a examiné si les patients à haut risque de RVP après vitrectomie par pars plana (VPP) bénéficiaient d'une perfusion prophylactique intraoculaire de 5-fluorouracile (5-FU) et d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Les résultats intermédiaires ont été rapportés par le Dr. Friederike Schaub de l'Université de Cologne.**

Selon une analyse Cochrane, cette prophylaxie n'a pas clairement réduit le risque d'une RVP ultérieure, un trouble de cicatrisation des plaies médié par les cellules. Pour cette raison, PRIVENT a examiné de manière plus ciblée si le risque diminuait chez les patients à haut risque. Le risque de RVP a été évalué à l'aide de la Photométrie automatisée du Tyndall. L'analyse intermédiaire a été réalisée après le recrutement de 326 patients (objectif n=560). Elle n'a révélé aucune différence dans le taux de RVP entre les patients à haut risque traités avec le produit et ceux recevant une perfusion standard de BSS. Par conséquent, l'étude a été interrompue prématurément. L'oratrice soupçonne que la catégorisation des groupes à haut risques basée sur la Photométrie du Tyndall n'a pas identifié correctement le groupe à risque réel.

Pertile G. What do we want as surgeons? Schaub F PVR as an unsolved problem – study design and results of the PRIVENT trial. EURETINA Amsterdam 2023, Vitreoretinal Session, Thursday, Oct 5, 2023

## **Macula-off : Chirurgie dans les 72 heures**

**Dans quelle urgence faut-il opérer un décollement de rétine avec macula off ? Une méta-analyse de 2022 avait conclu qu'une intervention effectuée dans les 0 à 3 jours procurait un meilleur résultat visuel final qu'entre le 4e et 7e jour. Cependant, les auteurs avaient souligné que la qualité des preuves qui appuient cette affirmation sont modérés, et que les résultats pouvaient être influencés par l'acuité visuelle initiale. Ils avaient appelé à la réalisation d'études prospectives avec un grand nombre de participation.**

David Yorston (NHS Glasgow and Clyde, Royaume-Uni), bien qu'il n'ait pas été en mesure de fournir des données prospectives, il a présenté des chiffres provenant des vastes bases de données EURETINA et BEAVRS. Elles contiennent des informations complètes sur 1884 yeux atteints de décollement de rétine macula off. Une amélioration de la vision à 1,3 logMAR ou mieux a été observée chez 1046 yeux ; une amélioration moins importante avait été obtenue pour 838 yeux. Le groupe de travail de Yorston a divisé la cohorte en deux groupes : l'un comprenant des patients opérés jusqu'au 31 mars 2018 et l'autre des patients opérés ultérieurement, tous deux à peu près de la même taille. Dans le groupe 1, les patients ont été opérés en moyenne 5 jours après le décollement, tandis que dans le groupe 2, à partir du 1er avril 2018, l'intervention a été réalisée en moyenne 4 jours après le décollement. Dans ce groupe, les patients étaient significativement plus susceptibles d'atteindre une acuité visuelle de 1,3 logMAR ou mieux.

La perte de vision préopératoire, la durée de la perte de vision et l'étendue du décollement de rétine ont influencé l'acuité visuelle postopératoire. Lorsque la macula s'est détachée de manière significative et récente (acuité visuelle <1/52), une intervention est urgente. Pour les décollements moins marqués, la probabilité d'amélioration de l'acuité visuelle jusqu'à 6/12 est plus élevée si l'intervention a lieu dans les 72 premières heures. À chaque

jour supplémentaire d'attente, la probabilité que la vision s'améliore au-delà de 1,3 logMAR diminue.

1. Yorston D. EPR and database research in RRD – the BEAVRS and EURETINA database findings. EURETINA Amsterdam, Session 1: Vitreoretinal Surgery. Oct 5, 2023.
2. Sothivannan A et al, Am J Ophthalmol 2022, 244:19-29. BEAVRS: British and Eire Association of Vitreoretinal Surgeons

## **Dix ans plus tard : Une réattache tient-elle éternellement ?**

**Le Dr. Rodrigo Anguita, de l'Inselspital Berne, et ses coauteurs ont examiné l'incidence de récurrence après réapplication chirurgicale complète d'un décollement rhéomatogène, étude rétrospective dans ce centre tertiaire.**

Les patients inclus dans l'étude avaient au moins 6 mois de suivi après une vitrectomie simple avec tamponnade et n'avaient pas d'antécédents de traumatisme. La base de données a recensé 39 patients qui ont connu un ré-détachement parmi 16 396 patients, ce qui correspond à une incidence de 23,8 pour 10 000 interventions. Le délai moyen jusqu'à la récurrence était de 122,7 semaines (24 à 547). Lors de la récurrence, 72 % des yeux étaient pseudophaques, et la macula était détachée dans 64 % des cas. Des petites déchirures ont été trouvées dans 28 yeux, et 38 % présentaient une RVP documentée. Une vitrectomie pars plana a été réalisée dans 95 % des cas de récurrences. Une tamponnade gazeuse a été réalisée dans 61 % des cas, avec un taux de succès était de 64 %. A terme, une ré-application a été obtenue dans 100 % des cas, dont 8 % avec de l'huile de silicone. En moyenne, 1,9 réinterventions ont été effectuées par patient. La période moyenne de suivi après la deuxième intervention était de 184 semaines (31 à 408). L'acuité visuelle s'est améliorée après la ré-application par rapport à la vision précédant la réintervention, bien que le niveau de vision atteint n'ait pas égalé celui qui était atteint lors de l'intervention initiale.

Anguita R. Late recurrence retinal detachment, clinical features and surgical outcomes. EURETINA Amsterdam 2023, Vitreoretinal Surgery Free Paper.

## **Protocole de Genève pour les endophtalmies postopératoires**

**Le Dr. Giorgio Enrico Bravetti de l'Université de Genève a présenté le protocole de Genève pour les endophtalmies postopératoires de l'hôpital ophtalmique universitaire de Genève. Une vitrectomie précoce avec administration intravitréenne, intraveineuse et topique d'antibiotiques à large spectre et de stéroïdes, pour les cas d'endophtalmie postopératoire améliore l'acuité visuelle et permet un contrôle précoce de l'infection intraoculaire.**

L'endophtalmie postopératoire peut survenir dans toutes les tranches d'âge et affecte de part égale, les patients de sexe masculin et féminin. L'incidence est la suivante :

- Après une opération de la cataracte ou VPP : 0,03 – 0,068 %
- Après des injections intravitréennes : 0,01 – 0,07 %
- Après une chirurgie du glaucome : 0,08 – 0,15 %

Le protocole de Genève prévoit :

En peropératoire :

- Vitrectomie précoce de calibre 23 ou 25 gauge
- Biopsie stérile du corps vitré

- Injection intravitréenne peropératoire de 0,1 ml de Ceftazidim (2,25 mg/0,1 ml), Vancomycine (1,0 mg/0,1 ml) et Dexaméthasone (0,4 mg/0,1 ml)

- L'endotamponnade est réalisée selon le jugement du chirurgien.

En postopératoire :

- Ceftazidim IV 6 g/jour, Vancomycine 2 g/jour et Prednisone 150 mg le premier jour, puis une réduction progressive de la dose tous les 4 jours jusqu'à l'obtention d'un antibiogramme.

- Tobramycine topique 3 mg/ml et Moxifloxacine 5 mg/ml toutes les 30 minutes, acétate de prednisolone (10 mg/ml) toutes les heures et Scopolamine (2,5 mg/ml) deux fois par jour.

Le groupe de travail a évalué rétrospectivement les résultats de ce protocole sur 30 yeux de 30 patients. L'endophtalmie était la conséquence d'une injection intravitréenne dans 38,2 % des cas, d'une chirurgie de la cataracte dans 23,5 % des cas, d'une chirurgie du glaucome dans 17,6 % des cas et d'une chirurgie vitréorétinienne dans 8,8 % des cas. L'acuité visuelle au début du traitement était limitée à la perception de la lumière, mais s'est en moyenne améliorée à 0,41. 36,7 % des patients ont atteint au moins 0,5, et un peu plus d'un quart ont atteint 0,8 (26,7 %).

L'application de ce protocole a conduit à une amélioration significative de l'acuité visuelle et un contrôle efficace et précoce de l'infection oculaire.

Bravetti GE, et al. The Geneva Protocol for postoperative endophthalmitis. A retrospective Analysis. EURETINA 2023, Vitreoretinal Surgery Free Paper.

## **ASPIRE : Rétinopexie pneumatique (RP) ou VPP pour le décollement de la rétine rhégmato-gène (DRR)**

**Le Dr. Marko Popovic de l'Université de Toronto et ses collègues ont comparé les résultats et les coûts de la rétinopexie pneumatique et de la vitrectomie pars plana.**

Les travaux ont compilé 20 années de données rétrospectives (2002 à 2022) sur des patients de plus de 50 ans, ayant subi une VPP ou une RP pour un DRR.

Les auteurs ont comparé les coûts sur deux ans, les taux de ré-application et les complications. Près de 9 000 patients avaient été traités par RP au cours de cette période, et près de 17 000 par VPP.

60 % des patients traités par RP, ainsi que 48 % des patients traités par VPP, avaient moins de 65 ans. Une chirurgie de la cataracte avait été réalisée chez 18,6 % des patients ayant subi une RP, et 26,4 % des patients ayant subi une VPP.

Les coûts sur deux ans pour la RP étaient inférieurs de 30 % par rapport à la VPP, incluant la chirurgie elle-même, les frais hospitaliers, ambulatoires et du spécialiste.

Le taux de ré-application primaire pour la RP était de 82,6 %, tandis qu'il était nettement plus élevé avec la VPP à 92,6 %. Un échec chirurgical a été observé sur 2 ans dans 20,5 % des cas traités par RP et 11,3 % des cas traités par VPP. L'auteur a déterminé que le risque d'une chirurgie de la cataracte était de 16,8 % contre 33,5 % et le risque d'une chirurgie du glaucome était de 0,6 % contre 1,2 %.

La rétinopexie pneumatique s'est avérée plus économique que la VPP sur une période de deux ans, avec un risque moindre d'événements oculaires et systémiques. Le taux de ré-application est comparable à celui des études précédentes, mais la sélection pour la RP est essentielle. Les conditions suivantes étaient remplies dans le contexte de cette étude (présence de

déchirures ou des palissades dans la rétine non décollée, y compris inférieure, ne constituaient pas une contre-indication) :

- Déchirures rétinienne(s) (une seule ou plusieurs) sur max une heure (30 %) en association avec la rétine décollée.
- Toutes les déchirures de la rétine décollée au-dessus des méridiens 8 et 4 heures.

Popovic M. A Population-Based Analysis of Long-Term Costs, Re-attachment Rate and Adverse Events Following Pneumatic Retinopexy and Pars Plana Vitrectomy for Rhegmatogenous Retinal Detachment: The ASPIRE Study. EURETINA Amsterdam, FP Session 10 : VR11, Saturday, Oct 7, 2023

## Thérapie génique

### Expression de l'Aflibercept : OPTIC

Lors du congrès EURETINA, les partisans de la thérapie génique ont souligné que les médicaments disponibles à injecter par voie intravitréenne se sont révélés efficaces dans le traitement de la DMLA néovasculaire, mais que leur efficacité diminue après quelques années. C'est la raison d'être de la thérapie génique : les cellules de la rétine devraient être rendues capables de produire en permanence leur propre traitement après une seule injection. Ixobérogène soroparvec (Ixo-vec, AAV.7m8-aflibercept) est très avancé dans ce domaine. Le professeur Adnan Tufail, du Moorfields Hospital à Londres, a présenté les résultats de l'étude américaine OPTIC sur 2 ans.

Cette étude de cohorte (open-label) examine quatre cohortes avec différentes doses du vecteur génique, administrées par injection intravitréenne. Jusqu'à présent, 30 patients ont reçu cette thérapie génique. Avec ces quatre cohortes, on étudie deux dosages différents du vecteur génique et deux voies d'administration différentes du corticoïde prophylactique (oral ou topique). Les critères d'évaluation sont des effets indésirables, la modification de l'acuité visuelle corrigée, le CST (Central Subfield Thickness) et le nombre d'injections supplémentaires d'Aflibercept nécessaires.

La fréquence moyenne d'injections annuelles a diminué de 80 %, et, en fonction de la dose, 53 % à 80 % des participants ont pu se passer de nouvelles injections d'Aflibercept au cours de la période d'observation ; le taux d'effets indésirables était acceptable.

Tufail A. Ixoberogene soroparvec Intravitreal Gene Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: End of Study Results from the 2-Year OPTIC Trial. Medical Retina Abstract, EURETINA 2023 Amsterdam, Oct 4–8, 2023.

### ... IVT efficace sur 15 ans

Le Dr Ivan Suñer estimait qu'une thérapie génique n'était pas nécessaire pour une efficacité continue. Il a suivi 35 yeux (34 patients) avec des IVT pendant 15 ans.

Tous les patients de son cabinet ophtalmologique (en Floride, USA) ont reçu de l'Aflibercept, du Ranibizumab, du Brolucizumab ou du Bevacizumab, selon le médicament à doses fixes (toutes les 4 à 8 semaines). Le gain en lettres était de +20, +17 et +7 après 5, 10 et 15 ans. Au cours des 10 premières années, les patients ont reçu en moyenne 10 injections par an, puis 7 injections par an. Plus d'un tiers des yeux ont maintenu une acuité visuelle corrigée d'au moins 20/40 ; 70 % avaient une acuité visuelle meilleure qu'au début du traitement même 15 ans après. 25 % ont perdu 3 lignes ou plus. 29 % des yeux traités ont progressé vers une atrophie géographique centrale ; une atrophie était présente dans 25 % des yeux adelphe.

Suñer I, et al. FIDO Study: 15-Year Outcomes of Continuous, Fixed-Interval Dosing of Anti-VEGF Agents for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. EURETINA Amsterdam 2023.