

# ATROPHIE GEOGRAPHIQUE : VUES D'EXPERTS ET DERNIERES DONNEES

<https://www.medscape.org/firstresponse/ga-data-update-french>

## Segment 1 : Introduction

**Dr Robyn Guymmer, MBBS, PhD :** Bonjour, je m'appelle Robin Guymmer. Je suis spécialiste de la rétine et clinicienne-chercheuse basée à Melbourne, en Australie. Bienvenue dans ce programme sur l'atrophie géographique : Vues d'experts et dernières données. L'objectif de cette activité est de permettre aux participants de mieux évaluer les patients atteints d'atrophie géographique secondaire à une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), et identifier les patients les plus aptes à être traités par des thérapies émergentes fondées sur les données les plus récentes. Permettez-moi de vous présenter les intervenants et les sujets qui seront abordés.

Nous entendrons d'abord Frank Holtz, qui nous donnera une vue d'ensemble des approches thérapeutiques appliquées à l'atrophie géographique et des données issues des premiers essais de phase 3 à se terminer. Puis Adnan enchaînera avec la prochaine vague d'agents thérapeutiques en cours de développement. Giovanni se penchera sur les signes en TCO et à l'autofluorescence qui indiquent une atrophie, puis Patricia parlera de l'évaluation de l'atrophie géographique dans la pratique clinique. Et enfin, je reviendrai pour donner quelques conseils pratiques sur la prise en charge de l'atrophie géographique.

Nous sommes donc vraiment à l'aube d'une ère nouvelle concernant l'atrophie géographique. Actuellement, comme nous le savons, il n'existe aucun traitement approuvé pour prévenir l'atrophie géographique, ralentir son développement ou, une fois établie, ralentir sa progression. Cependant, il existe un certain nombre d'interventions novatrices actuellement au stade avancé des essais cliniques et d'autres qui ne sont pas loin derrière.

Ainsi, qui traiter, quand traiter, quel œil traiter et combien de temps traiter sont autant de questions majeures auxquelles il faut encore répondre. Ce ne sera pas aussi simple que pour la DMLA néovasculaire, où l'on a traité pratiquement tout le monde. Il est peu probable que nous soyons en mesure d'individualiser le traitement, car il y a peu de choses pour mesurer la réponse. Il est plus probable qu'il s'agisse d'un traitement à vie pour tout le monde. Et beaucoup de personnes atteintes d'atrophie géographique présentent peu ou pas de symptômes au début. Alors comment allons-nous faire comprendre la nécessité de ce traitement ? Nous devons nous préparer à nous attaquer au traitement de l'atrophie géographique, car ce moment viendra bientôt. C'est une tâche intimidante, mais une tâche passionnante et très prometteuse.

Quel est donc le parcours actuel typique des personnes atteintes d'atrophie géographique ? Souvent, ces patients sont identifiés en dehors de l'hôpital par un optométriste local et ne sont pas systématiquement adressés à un ophtalmologue. En fait, il se peut même qu'aucun examen d'imagerie ne soit réalisé lors de la consultation. Souvent, on leur dira de rentrer chez eux et de ne revenir consulter que s'ils remarquent un changement soudain dans leur vision, peut-être parce qu'on s'inquiète d'une transformation en DMLA néovasculaire. Cependant, une fois diagnostiquée,

l'atrophie géographique est une progression continue vers la perte de vision, une étude ayant observé une durée médiane de 6 ans avant qu'une personne ne devienne légalement aveugle, et une durée médiane de 1,6 années avant que la vision du meilleur œil ne réponde plus aux critères pour conduire un véhicule.

Alors, à quoi ressemblera l'avenir ? Quelle sera la voie à suivre lorsque nous disposerons de traitements ? Alors que nous entrons dans une ère où il y aura des traitements pour l'atrophie géographique, nous devons déterminer quelle devrait être notre recommandation pour l'examen des patients. Quels examens d'imagerie faut-il effectuer et quand devons-nous recommander d'adresser des patients à un ophtalmologue ? Nous pourrions dans un avenir lointain disposer d'algorithmes qui nous aideront à répondre à bon nombre de questions sans réponse que nous nous posons actuellement. Mais pour l'instant, il serait bon de recommander aux optométristes d'adresser leurs patients à un ophtalmologue. Et chez l'ophtalmologue, nous devons vraiment obtenir un diagnostic confirmé qu'il s'agit bien d'atrophie géographique et non d'une maladie rétinienne héréditaire qui imite souvent l'atrophie géographique, puis faire réaliser des examens d'imagerie de référence.

Il s'agit donc d'un appel aux ophtalmologues pour qu'ils s'informent car les patients vont arriver. Demandez-vous si vous êtes prêts à commencer à voir ces patients ? Est-ce que je sais ce qu'il faut rechercher et ce qu'il faut mesurer lors de la consultation initiale ? Donc, alors que nous entrons dans le prochain segment, l'idée est d'en apprendre davantage sur ce qui va arriver. Veuillez continuer et regardez la section suivante avec Frank Holtz. Merci beaucoup.

## **Segment 2 : Dernières données concernant l'atrophie géographique : Partie 1**

**Dr Frank Holz, MD :** Bonjour, je m'appelle Frank Holz. Je suis spécialiste de la rétine et chef du service d'ophtalmologie à l'Université de Bonn en Allemagne. Bienvenue dans ce programme. Aujourd'hui, je vais vous donner une vue d'ensemble du développement des traitements de l'atrophie géographique, l'atrophie géographique due à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Malheureusement, après les thérapies révolutionnaires avec les agents anti-VEGF pour la DMLA humide, nous n'avons pas encore de thérapie approuvée pour l'atrophie géographique, et donc pour la DMLA de type sec au stade avancé de l'évolution de la maladie. Heureusement, nous disposons maintenant d'un large éventail de nouvelles voies à aborder, de nouveaux agents qui font l'objet d'évaluations en phase de développement préclinique ou clinique, et nous avons également essayé quelques échecs. Le larpalizumab, par exemple, faisait l'objet d'un essai clinique randomisé de phase 3 à grande échelle qui n'a pas rempli le critère d'évaluation principal. Mais maintenant, heureusement, il y a une lueur d'espoir à l'horizon, en particulier avec les inhibiteurs de la voie du complément qui sont injectés de façon répétée dans l'œil, que je vais passer en revue et qui seront en partie présentés par Adnan Tufail.

Nous avons la voie d'administration classique, si vous voulez, avec des injections intravitréennes standard. Nous avons également, afin d'alléger le fardeau du traitement, tant pour les patients que pour les professionnels de santé, des médicaments administrés par voie systémique, par exemple un inhibiteur du facteur D par voie orale. Bien sûr, à terme, la thérapie génique pourrait faire l'affaire dans la mesure où il s'agirait d'un traitement unique, donc administré une seule fois, et qui apprendrait pour l'essentiel aux cellules à produire une protéine qui contribuerait à ralentir la progression de la maladie. Et bien sûr, ces approches visent à ralentir le taux de progression de la maladie. Mais il existe également des tentatives de restaurer la fonction une fois que la partie

centrale de la macula, la fovéa, a disparu, et il s'agit essentiellement de thérapies cellulaires. Il y a également les puces bioélectroniques qui sont implantées sous la rétine, mais nous en sommes évidemment au tout début de la phase de développement.

Heureusement, nous avons à présent des résultats positifs des essais de phase 3, et je souhaite explorer en profondeur plus particulièrement le pegcétacoplan, un inhibiteur de C3 qui contrecarre l'hyperactivité du système du complément, qui s'attaque en fait à la macula vieillissante. La conception de l'étude à deux études de phase 3 menées en parallèle, DERBY et OAKS, a inclu plus de 1 200 patients, et le traitement a été administré soit tous les mois, soit tous les deux mois, et comparé à un traitement simulé. Le traitement simulé signifie ici, puisqu'il n'existe pas de traitement de référence pour les patients atteints d'atrophie géographique, qu'il n'y a pas eu d'injection dans l'œil et nous y reviendrons plus tard dans la section consacrée à la sécurité. Mais on a fait comme si une injection avait été administrée. Le critère d'évaluation principal était à 12 mois, et il s'agissait ici d'un critère d'évaluation structurel : la taille totale de la lésion mesurée sur les images d'autofluorescence du fond d'œil. Il y avait en outre quelques critères d'évaluation indésirables prédéfinis à 24 mois, qui englobaient également des critères fonctionnels.

Il y avait à la fois des critères d'inclusion et d'exclusion, auxquels les patients devaient répondre pour être recrutés dans l'essai, y compris certaines limites inférieures ou supérieures pour la meilleure acuité visuelle avec correction, mais aussi certaines caractéristiques structurelles des lésions dues à l'atrophie géographique. Il est aussi important de savoir que leurs antécédents oculaires ou une néovascularisation choroïdienne active dans l'œil à l'étude était un critère d'exclusion, de sorte qu'il s'agissait d'un œil atteint d'atrophie géographique pure sans manifestation de DMLA exsudative ou néovasculaire.

Venons-en maintenant aux résultats, et nous avons représenté graphiquement ici les mesures sur 24 mois. Nous constatons une séparation des deux courbes : injection simulée par rapport au traitement mensuel ou tous les deux mois. Le ralentissement du taux de progression se situait dans un intervalle compris entre 18 % et 22 % dans l'étude OAKS et entre 16 % et 19 % dans l'étude DERBY. Ce résultat était statistiquement significatif à 24 mois, et d'autres analyses ont montré que l'effet augmentait avec le temps. Donc, la divergence augmente avec le temps et nous nous attendrions à ce que la séparation soit encore plus prononcée si un traitement à plus long terme était administré.

Il est intéressant de noter que le comportement des yeux dépendait de la présence ou non d'une atteinte fovéolaire dès le départ. Vous voyez ici la différence. Si l'œil présentait une lésion qui couvrait la fovéa dès le début, le ralentissement de l'hypertrophie était moins prononcé, de 16 % à 19 %, alors que pour une lésion non rétrofovéolaire (lésion due à l'atrophie en dehors du centre donc), il se situait entre 22 % et 26 %. Cela pourrait conduire plus tard à une sélection des patients lorsque nous aurons ce médicament sous la main dans notre pratique clinique de routine.

Les critères d'évaluation fonctionnels ont été analysés, ce qui était bien sûr un défi dans cette maladie. Il y avait une bonne raison de choisir un critère d'évaluation structurel comme critère principal pour tester l'efficacité, à cause de ce phénomène d'épargne fovéolaire, de sorte que la meilleure acuité visuelle avec correction pouvait être maintenue pendant très longtemps et que la fovéa était absorbée à un stade très avancé de l'évolution de la maladie. Ici dans les études DERBY et OAKS, aucun effet sur la meilleure acuité visuelle avec correction n'a été noté dans cette fenêtre temporelle de 24 mois. Bien sûr, nous savons que nous avons affaire à une maladie chronique, qui dure essentiellement pendant le reste de la vie de l'individu concerné. Il faut donc peut-être des études à plus long terme pour constater un certain effet ici.

Et c'était également le cas pour deux lectures en micropérimétrie. Donc avec une certaine grille, la sensibilité de la rétine a été évaluée au niveau du pôle postérieur et on n'a pas constaté de signal dans le seuil de sensibilité moyenne et le nombre de points de scotome, qui nous sont extraits au centre de lecture.

Mais ensuite, une autre analyse post-hoc a examiné spécifiquement la région entourant la plaque atrophique, qui est représentée ici. La zone de délimitation est évidemment une zone critique et c'est là que le traitement vise à prolonger la survie des photorécepteurs. Il est intéressant de noter que lorsque les résultats de la micropérimétrie ont été examinés dans cette zone de délimitation périlésionnelle, il y avait un signal qui était également statistiquement significatif dans la dernière partie de la période d'observation de 24 mois, et vous voyez la distinction ici pour les deux critères : le seuil de sensibilité moyen et le nombre de points de scotome.

Maintenant, il s'agit évidemment d'un nouvel agent que nous administrons dans les yeux. La sécurité est de la plus haute importance et, heureusement, pour l'essentiel, des signaux ont été observés pour des problèmes de sécurité liés à l'intervention, tels qu'une endophtalmie, mais à des taux extrêmement faibles et évidemment nuls dans l'œil ayant reçu le traitement simulé, qui, comme mentionné précédemment, n'a en fait pas réellement reçu d'injection. Sinon, le profil de sécurité était très bon et nous serions confiants pour administrer un tel traitement sur une longue période.

Un signal intéressant a été observé en termes de développement de manifestations exsudatives liées à la DMLA, avec et sans néovascularisation maculaire. Le taux était plus élevé dans les bras de traitement et cela pourrait conduire à un certain effet déclencheur de l'inhibition de la voie du complément dans ce processus de DMLA humide. C'est intéressant et ce n'est pas un problème qui a eu un impact sur l'issue visuelle chez ces patients car ils ont ensuite été traités, à la discrétion de l'investigateur, par un traitement anti-VEGF. Si ce médicament est mis sur le marché, il est évident que si nous avons cette petite fraction de patients qui, en présence d'une atrophie géographique sous traitement, développent une néovascularisation maculaire supplémentaire avec exsudation, nous administrerions bien sûr un traitement combiné avec une inhibition de la voie du complément pour le processus atrophique et avec un traitement anti-VEGF pour la composante exsudative.

En résumé, le pegcétacoplan a effectivement ralenti le taux de croissance des lésions dues à l'atrophie géographique chez les patients atteints d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge avec une manifestation sèche au stade avancé, et ce, dans une proportion de 20 % ou plus sur une période allant jusqu'à 24 mois pendant laquelle les patients ont été observés et les effets du traitement ont été évalués. Et les résultats en micropérimétrie de l'analyse post-hoc périlésionnelle ont donné un signal de préservation fonctionnelle de ces cônes et bâtonnets qui se trouvent à l'extérieur, à la limite de la zone de délimitation d'atrophie géographique. Dans l'ensemble, le profil de sécurité était conforme aux autres essais où l'on a procédé à l'administration intravitréenne des agents. Il y avait une certaine incidence augmentée de phénotypes exsudatifs de DMLA avec le traitement par pegcétacoplan.

Je souhaite faire allusion à l'exposé d'Adnan Tufail, qui abordera ensuite la prochaine vague d'agents thérapeutiques. Merci beaucoup de votre attention.

### Segment 3 : Dernières données concernant l'atrophie géographique : Partie 2

**Dr Adnan Tufail, MD, FRCOphth** : Bonjour, je m'appelle Adnan Tufail. Je suis spécialiste de la rétine basé à Londres, au Royaume-Uni. Et bienvenue dans ce segment intitulé « Dernières données concernant l'atrophie géographique », partie 2.

Vous avez déjà vu les données de Frank Holtz sur l'inhibiteur de C3. Et dans cette présentation, je vais partager les données positives de phase 3 concernant le médicament avacincaptad pégol, un inhibiteur de C5 et je discuterai également d'autres approches clés qui traitent de l'atrophie géographique et en sont à des stades plus précoces de développement des médicaments.

J'aimerais partager les résultats de l'étude de phase 3 multicentrique, prospective et randomisée, menée en double aveugle, pour comparer l'avacincaptad pégol 2 mg par rapport à une administration simulée. La conception de l'essai était la suivante. Au cours de la première année, les patients ont reçu des injections mensuelles jusqu'à 12 mois, puis ils ont été randomisés à nouveau selon un ratio de 1:1, soit en continuant à recevoir des injections mensuelles, soit en passant à des injections un mois sur deux en comparant avec une injection simulée jusqu'à 24 mois. Le critère d'évaluation principal était à évalué à 12 mois.

Contrairement à l'essai sur l'inhibiteur de C3 présenté par Frank Holtz, cet essai avait des critères d'inclusion et d'exclusion similaires, à l'exception des lésions dues à l'atrophie géographique qui ne pouvaient pas concerner le centre de la fovéa, mais qui devaient tout de même se situer dans un rayon de 1 500 microns autour du centre de la fovéa, et il ne pouvait pas y avoir de signe de néovascularisation choroïdienne dans l'un ou l'autre des yeux au départ.

Les caractéristiques de référence étaient bien équilibrées entre les deux groupes dans l'essai GATHER2 et l'observance thérapeutique était similaire et supérieure à 90 % dans les deux groupes.

Cette diapositive montre le critère d'évaluation principal d'efficacité, à savoir le taux de changement de l'atrophie géographique sur 12 mois, basé sur l'autofluorescence du fond d'œil, moyenné sur 3 moments en utilisant une transformation de la racine carrée pour atténuer la différence de taille des lésions de référence. Et cela a montré un résultat positif avec une réduction de 14,3 % de la croissance des lésions par rapport au bras d'injection simulée.

Si l'on examine ces données d'une manière plus conventionnelle, c'est-à-dire le changement moyen par rapport à la valeur de référence en utilisant les données observées, on constate également, de manière rassurante, une réduction positive de 17,3 % de la croissance des lésions par rapport à la valeur de référence, et les avantages ont été observés dans tous les sous-groupes, à la fois dans les études GATHER1 et GATHER2, sur la taille des lésions de référence, l'acuité visuelle de référence et le profil en autofluorescence du fond d'œil.

L'essai GATHER1, qui a été publié précédemment, a maintenant 18 mois de suivi et, de manière encourageante, les avantages dans les sous-groupes observés dans l'essai GATHER1 ont augmenté avec la durée du traitement, comme indiqué.

Nous avons discuté des avantages, mais qu'en est-il des événements indésirables potentiels ? Cette diapositive résume les événements indésirables survenant pendant le traitement, tant oculaires que non oculaires, et comme attendu, les effets indésirables oculaires pour une intervention par voie intravitréenne étaient plus importants dans le bras d'intervention que dans le bras d'injection simulée, mais il est encourageant de constater qu'il n'y avait pas de signaux d'effets indésirables non oculaires. Très peu d'effets indésirables oculaires ont conduit à l'interruption du traitement.

Parmi les événements indésirables survenant pendant le traitement qui étaient supérieurs à 2 % dans l'œil à l'étude, les deux points à noter étaient la néovascularisation choroïdienne et l'augmentation de la pression intraoculaire. Il n'y a eu aucun signe d'inflammation intraoculaire grave dans le groupe d'intervention, ce qui est très encourageant, étant donné les préoccupations concernant des médicaments plus récents qui provoquent des syndromes inflammatoires importants du segment postérieur.

Le protocole de l'étude GATHER2 prévoyait un programme complet de surveillance de la néovascularisation choroïdienne qui ne se contentait pas de compter les néovascularisations choroïdiennes d'après celles signalées par les médecins, mais le centre de lecture examinait également toutes les images et aidait à déterminer le type de néovascularisation choroïdienne. Et sur cette base, il y avait un taux accru d'événements de néovascularisation choroïdienne dans le bras d'intervention par rapport au bras d'injection simulée. La plupart de ces cas étaient des DMLA exsudatives, mais l'un d'entre eux était une néovascularisation maculaire de type non exsudative.

En conclusion, nous avons maintenant deux essais de phase 3 sur l'inhibiteur de C5 avec des résultats positifs par rapport à l'injection simulée, et il n'y a pas eu d'effets indésirables intraoculaires graves, à part un risque accru de néovascularisation choroïdienne, conformément à ce que l'on observe pour d'autres inhibiteurs de la voie du complément utilisés pour traiter l'atrophie géographique.

Nous avons donc maintenant deux interventions de phase 3 avec des résultats positifs, sur des inhibiteurs de C3 et C5 qui sont administrés par injections intravitréennes standard.

Je vais maintenant aborder les approches de phase précoce, à la fois les approches visant la voie du complément et celles ne visant pas la voie du complément, soit par injection intravitréenne standard, soit par traitement systémique, soit par thérapie génique ponctuelle. Pour une maladie chronique et à plus long terme, les traitements systémiques et les approches de thérapie génique seront plus intéressantes. Les approches de thérapie génique comprennent les injections sous-rétiniennes du gène trans du facteur I du complément, l'étude GT5005, et une approche novatrice par injection intravitréenne d'un vecteur AAV pour produire le CD59 qui inhibe le complexe MAC.

Ainsi, une approche alternative à l'inhibition d'une voie du complément consiste, au lieu d'inhiber les facteurs de la cascade du système du complément, à rétablir un facteur H plus normal. Et dans l'étude de phase 2 ReGatta, les patients ont été sélectionnés en fonction de leur génotype et une administration par voie intravitréenne du facteur H du complément leur a été effectuée. Dans ces essais de phase précoce, il n'y a pas eu de problèmes de sécurité significatifs, et il y a également eu des suggestions d'efficacité d'après l'analyse de biomarqueurs.

Une approche complètement différente consiste à cibler les mitochondries, dont nous savons qu'elles jouent un rôle important dans le vieillissement, en provoquant la mort cellulaire et en déclenchant l'inflammation. Et dans cette étude de l'essai de phase 1 sur l'élamiprétide sous-cutané, il y avait quelques suggestions d'avantages et quelques problèmes de sécurité avec une inflammation autour du site d'injection sous-cutanée.

Enfin, une approche qui peut restaurer la fonction, bien que ce soit un domaine difficile, car une fois que vous avez une atrophie géographique établie, non seulement vous perdez votre épithélium pigmentaire rétinien, mais vous perdez aussi votre choriocapillaire et votre couche de photorécepteurs. Il est donc difficile pour le remplacement des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien de restaurer les couches adjacentes. La plupart des essais actuels sur les cellules souches

de l'épithélium pigmentaire rétinien se concentrent sur la DMLA néovasculaire, mais quelques-uns se penchent également sur les défis posés par l'atrophie géographique.

Dans l'étude de phase 1/2 OpRegen, comme illustré ici, des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien dérivées de cellules souches embryonnaires humaines ont été injectées dans l'espace sous-rétinien. La plupart des patients étaient déjà légalement aveugles, mais dans la cohorte qui avait une certaine fonction visuelle, il y avait une suggestion de bénéfice, bien que l'hypertrophie de la zone d'atrophie géographique n'ait pas été empêchée et qu'il y ait eu un certain nombre d'effets indésirables liés à l'intervention chirurgicale, comme attendu.

En résumé, l'avacincaptad pégol a rempli son critère d'évaluation principal d'efficacité dans les deux études de phase 3 avec un très bon profil de sécurité, à l'exception d'un risque légèrement accru de néovascularisation choroïdienne et de quelques problèmes de pression intraoculaire. Et j'ai partagé un certain nombre d'autres interventions à des stades plus précoces du développement, ciblant à la fois les voies du complément et des voies en dehors du complément, à la fois par thérapie génique administrée par voie intravitréenne et par voie systémique.

Merci de votre attention, et veuillez regarder le segment suivant avec Giovanni Staurenghi.

#### **Segment 4 : Imagerie : À quoi ressemble l'atrophie géographique ?**

**Giovanni Staurenghi, MD :** Bonjour, je m'appelle Giovanni Staurenghi. Je suis ophtalmologue et spécialiste de la rétine basé à Milan, en Italie. Bienvenue dans ce segment intitulé « *Imagerie : À quoi ressemble l'atrophie géographique ?* »

Une série de chercheurs, de spécialistes des sciences fondamentales et d'ingénieurs se sont réunis pour essayer de trouver une meilleure façon de classifier l'atrophie géographique. Bien sûr, la première étape était de savoir quelles étaient les meilleurs examens d'imagerie pour identifier l'atrophie géographique. Donc, les images en couleur, les TCO, l'autofluorescence et les angiographies.

Et les TCO ? Les TCO peuvent en fait être utilisées comme des TCO structurales et des TCO frontales. L'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine et la TCO angiographique sont utilisées pour identifier la présence d'une éventuelle néovascularisation maculaire, également présente parfois avec l'atrophie géographique, mais aussi la TCO angiographique et l'angiographie au vert d'indocyanine peuvent être utiles pour faire un diagnostic différentiel.

Ce à quoi ressemble l'atrophie géographique, à l'autofluorescence du fond d'œil, est une zone obscure. Pourquoi une zone obscure ? Parce que la fluorescence provient de la lipofuscine, et la lipofuscine est contenue dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien. Donc, si vous avez une zone sombre, cela signifie qu'il n'y a pas de lipofuscine ; autrement dit, il n'y a pas de cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Lorsque nous utilisons également l'autofluorescence, nous pouvons en fait détecter, comme je l'ai dit, la zone de manque d'épithélium pigmentaire rétinien. Mais malheureusement, le manque d'épithélium pigmentaire rétinien ou l'atrophie maculaire peut être fréquent dans différentes maladies, et pas seulement dans la DMLA. Ici, nous avons l'atrophie maculaire étendue avec aspect de type pseudodrusen, mais elle est similaire à la DMLA et les patients sont beaucoup plus jeunes, dès 40 ans ; le diabète et la surdité héréditaires de la mère ; et ensuite l'atrophie liée au gène PRPH2 ou au gène ABCA4 de Stargardt pour la maladie de Stargardt. Elles sont similaires, et il existe d'autres

examens d'imagerie, comme je l'ai dit, la TCO angiographique et l'angiographie au vert d'indocyanine, qui peuvent être utiles pour identifier et faire un diagnostic différentiel.

Mais si nous voulons examiner les stades précoces, nous devons utiliser les TCO structurales.

Dans cet article, il y avait une liste de signes : L'hyper-transmission, qui est due au fait que le tissu manquant, l'épithélium pigmentaire rétinien et la couche externe de la rétine, pourrait laisser pénétrer plus de lumière dans la rétine. Ou si le manque est incomplet et que seules quelques régions proches des zones où l'épithélium pigmentaire rétinien ou la rétine sont encore maintenues, cela montrera un signal particulier qui est appelé « code-barres ». Ou l'atténuation de l'épithélium pigmentaire rétinien, où il y a un peu de matière mais il n'y a plus d'épithélium pigmentaire rétinien. Ou le dépôt drusenoïde sous-rétinien ou le pseudodrusen réticulaire ; ce sont des dépôts sur l'épithélium pigmentaire rétinien, et cela est très important car il existe une forte corrélation entre le pseudodrusen réticulaire et l'apparition de l'atrophie géographique. Ensuite, nous pouvons effectivement voir l'amincissement de la couche nucléaire externe : difficile à identifier si nous ne comparons pas avec un sujet sain, mais il est facile pour un algorithme d'identifier cette zone. Très bientôt, nous verrons ce signe utilisé par l'intelligence artificielle pour identifier et prédire la progression de l'atrophie. Enfin et surtout, la cavitation de la couche nucléaire interne. C'est un signe important également, car la plupart du temps, il est confondu avec un signe de néovascularisation choroïdienne active. Rappelez-vous que si vous avez un kyste et que sous ce dernier vous pouvez voir une hypertransmission ou un code-barres, rappelez-vous qu'il ne s'agit pas d'une néovascularisation maculaire active, mais en fait d'un signe d'atrophie initiale.

Voici la nouvelle définition d'après la TCO de l'atrophie complète de l'épithélium pigmentaire rétinien et de la rétine externe ; ou de l'atrophie incomplète de l'épithélium pigmentaire rétinien et de la rétine externe ; l'atrophie complète de la rétine externe et l'atrophie incomplète de la rétine externe (qui sont plus fréquentes dans les maladies héréditaires).

Quelle est la définition de l'atrophie complète de l'épithélium pigmentaire rétinien et de la rétine externe ? Il s'agit d'une région d'hypertransmission d'au moins 250 microns de diamètre dans toute dimension latérale. Elle se caractérise par une zone d'atténuation ou d'interruption de l'épithélium pigmentaire rétinien d'au moins 250 microns de diamètre, et par des signes de dégénérescence des photorécepteurs sus-jacents. Au contraire, l'atrophie incomplète de l'épithélium pigmentaire rétinien et de la rétine externe est une région d'hypertransmission du signal dont le diamètre est inférieur à 250 microns. Il s'agit d'une zone correspondante d'atténuation ou d'interruption, également d'un diamètre inférieur à 250 microns, et bien sûr d'un signe de dégénérescence des photorécepteurs sus-jacents. Ainsi, l'atrophie incomplète de l'épithélium pigmentaire rétinien et de la rétine externe précède l'atrophie complète de l'épithélium pigmentaire rétinien et de la rétine externe.

Il y a de nouvelles caractéristiques supplémentaires en TCO. De nouvelles données de l'American Academy of Ophthalmology ont été présentées récemment, et certains articles montrent que la zone d'absence de photorécepteurs (identifiée par TCO, puis avec l'aide de l'intelligence artificielle), vous pouvez en fait voir que cette zone est plus grande que l'atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien, mise en évidence par autofluorescence. Cela est logique car l'épithélium pigmentaire rétinien peut encore être présent même si les photorécepteurs et la couche rétinienne externe ont presque disparu. Ainsi, si nous mesurons cette zone, elle sera bien sûr plus grande que l'image de l'atrophie maculaire en autofluorescence. Bien sûr, la perte de l'épithélium pigmentaire rétinien rattrapera probablement bientôt cette zone.

En résumé, si vous souhaitez détecter une atrophie géographique, je vous suggère d'examiner en autofluorescence, mais aussi par TCO, en particulier si vous souhaitez détecter les signes les plus précoces.

Merci de votre attention. Veuillez continuer et regardez la section suivante avec Patricia Udaondo. Merci.

## Segment 5 : Évaluation de l'atrophie géographique dans la pratique clinique

**Dr Patricia Udaondo, MD :** Bonjour, je m'appelle Patricia Udaondo. Je suis spécialiste de la rétine basée à Valence, en Espagne. J'aimerais vous souhaiter la bienvenue dans ce segment intitulé « *Évaluation de l'atrophie géographique dans la pratique clinique* ». Mon objectif dans les prochaines minutes est de vous donner quelques recommandations sur ce qu'il faut réellement mesurer et surveiller lorsque vous voyez dans votre cabinet des patients atteints d'atrophie géographique causée par la DMLA.

La première question serait probablement : pourquoi évaluer les patients atteints d'atrophie géographique ? Parce que nous ne l'avons pas fait exactement jusqu'à présent. La raison la plus importante est probablement que ce n'est pas la même chose d'être confronté à une pathologie quand elle peut ou non avoir un traitement.

Et je considère qu'il est important de commencer à se familiariser avec l'évaluation de l'atrophie géographique dans la pratique clinique d'une manière plus méticuleuse que nous ne l'avons fait jusqu'à présent, afin d'apprendre à identifier les patients ou profils de patients qui peuvent bénéficier le plus d'un traitement potentiel. Et aussi parce que la préservation d'une fovéa, aussi petite soit-elle, pourrait avoir un avantage en termes d'acuité visuelle.

Nous savons tous que la progression de l'atrophie géographique comporte une variabilité importante. De même, nous pouvons dire que malgré le fait que nous pouvons observer des lésions avec une progression très lente ou très rapide, le taux de progression global de l'atrophie géographique rapporté dans la littérature pour la population totale se situe entre 0,5 et 2,6 millimètres carrés. Et il a été estimé que l'atrophie géographique progresse de l'atrophie géographique non centrale à l'atrophie géographique centrale, ce qui signifie une énorme différence en termes de vision, en 2,5 ans en moyenne, ce qui est peu. L'atrophie géographique centrale est définie comme l'atteinte définitive du point central de la fovéa.

Mais comment se traduit cette fovéa touchée par l'atrophie géographique, ou le passage de l'extra-fovéolaire au fovéolaire, en termes d'acuité visuelle, ce qui est le plus important pour les patients en définitive ? L'analyse des données de la pratique clinique courante montre que l'acuité visuelle diminue de 22 lettres, soit 4 lignes d'acuité visuelle sur 5 ans pour l'atrophie géographique. Donc, en 5 ans, l'acuité visuelle, l'atrophie géographique et la vie des patients, peuvent changer radicalement.

Nous voulons comprendre le risque de progression et nous voulons donner un pronostic au patient, ce qui est probablement le plus important. Ce n'est donc pas facile. Pourquoi ? Parce que le taux de progression de l'atrophie géographique montre une variabilité interindividuelle et intraindividuelle, comme je le disais au début. Ainsi, les facteurs qui sont potentiellement les facteurs pronostiques les plus importants pour tout individu en matière de taux de progression comprennent : les caractéristiques de la lésion dans l'œil touché et dans l'autre œil ; la génétique, l'environnement et les facteurs démographiques peuvent également y contribuer.

Donc, le plus important est probablement de connaître les caractéristiques de référence des lésions dues à l'atrophie géographique. Et nous devons considérer 3 éléments : la taille de la lésion, le foyer et la localisation. La taille : il est évident qu'il faut prendre en compte le lien entre de petites lésions et un taux de progression plus faible, et le lien entre des lésions qui sont plus grandes et un taux de progression plus élevé. Et cela reflète l'hétérogénéité que nous pouvons observer chez les patients atteints de la même maladie, et un risque de progression très différent. Ensuite, le foyer : nous pouvons avoir des lésions multifocales qui ont un risque plus élevé que des lésions uni-focales. Mais le périmètre de la lésion et l'écart par rapport à la singularité sont également importants, car ils signifient un risque plus élevé de développer une atrophie géographique plus rapidement. Et enfin, la localisation : nous en avons une bonne connaissance, parce que nous avons entendu de nombreuses fois la différence de progression selon que la lésion touche la fovéa (une lésion fovéolaire donc) ou qu'elle est extra-fovéolaire. Et que considérons-nous comme fovéolaire ou extra-fovéolaire ? Lorsqu'elle se situe à 300 microns de diamètre du cercle central fovéolaire. Donc, maintenant nous connaissons probablement les caractéristiques les plus importantes et les plus faciles à déterminer : la taille, la localisation, et si elle est multifocale ou non.

Mais entrons un peu plus dans les détails. Je voudrais vous rappeler que la présence d'un pseudodrusen réticulaire, et aussi la présence de tractions vitréomaculaires sont des facteurs de risque importants pour la progression de la DMLA intermédiaire vers l'atrophie géographique. Et il est très facile de reconnaître ces deux facteurs.

D'autres facteurs qui pourraient être pris en compte sont liés au profil en autofluorescence du fond d'œil. Et si nous voulons donner quelques données supplémentaires à ce sujet, nous pouvons dire que le taux de progression de l'atrophie géographique a été positivement corrélé avec l'étendue ou la quantité d'hyper-autofluorescence entourant la lésion, définie comme l'hyperfluorescence focale de la zone de bordure, ou comme l'enveloppe convexe. Et enfin, nous voulons définir exactement les profils d'auto-fluorescence qui ont été classés et sont connus. Ainsi, absence d'atrophie, focale, en bande, parcellaire ou diffuse. Les profils diffus ont ensuite été subdivisés en : particulier, ramifié, à grain fin et ponctué de taches périphériques ou ruisselant. Ainsi, les profils les plus importants, ou ceux qui présentent un risque plus élevé de progression de l'atrophie géographique, sont spécifiquement diffus, et en particulier parmi les différents profils diffus, le profil diffus-ruisselant est probablement le profil le plus à risque pour l'atrophie géographique.

Vous avez ici un exemple d'un de mes patients qui est probablement un très bon exemple, et qui peut servir de résumé. Nous devons déterminer la taille de la lésion de référence, les lésions multifocales, le profil d'autofluorescence périlésionnelle lorsqu'il est diffus, et lorsqu'il est particulièrement diffus-ruisselant, et lorsque nous avons une localisation non fovéolaire ; ces 4 aspects importants peuvent déterminer les profils de risque les plus élevés pour la progression de l'atrophie géographique dans l'œil touché. Et d'un autre côté, nous devons prendre en compte que la présence d'une atrophie géographique dans l'autre œil est aussi un facteur de risque très important.

Donc, pour conclure, je voudrais simplement vous rappeler que nous devons maintenant accorder plus d'attention à classer de façon appropriée des patients atteints d'atrophie géographique, conformément aux résultats de la TCO, mais aussi de l'autofluorescence, afin de rechercher ces caractéristiques ou facteurs de risque de progression. Et ensuite, nous serons en mesure de décider quel est le patient correct, ou le patient le plus idéal à traiter.

Merci beaucoup de votre attention. Veuillez continuer pour regarder la section de conclusion avec Robin Guymet.

## Segment 6 : Conseils pratiques sur la prise en charge de l'atrophie géographique

**Dr Guymmer :** Bonjour, je m'appelle Robin Guymmer, basée à Melbourne, en Australie, et dans cette dernière partie, je vais vous donner quelques conseils pratiques sur la prise en charge de l'atrophie géographique afin que vous soyez prêts lorsque les patients commenceront à vous consulter pour connaître les traitements de l'atrophie géographique. J'aimerais partager avec vous quelques cas pratiques.

Voici donc le premier cas et c'est peut-être le genre de cas où vous pourriez considérer qu'un traitement est justifié. Donc, tout d'abord, remarquez que l'autofluorescence du fond d'œil est un moyen idéal de capturer le changement sur une période de temps chez ce patient, et un excellent moyen de dire aux patients et à leurs soignants ce qui se passe au fil du temps. Et nous pouvons voir ici que sur 3 ans il y a une augmentation implacable de la croissance des taches d'atrophie vues ici en noir. Mais la fovéa centrale n'est pas encore touchée par l'atrophie. Et vous pouvez voir que l'acuité visuelle est restée inchangée sur les 3 ans. Cette lésion extrafovéolaire pourrait bien être le cas idéal pour envisager un traitement si nous pouvions ralentir la progression vers la fovéa, l'idée étant de conserver la vision de cette personne afin qu'elle puisse lire un peu plus longtemps avant que cette atrophie n'atteigne la fovéa.

Le deuxième cas peut vous être présenté comme une personne atteinte d'atrophie géographique, mais nous devons nous assurer que nous ne posons pas un diagnostic erroné pour d'autres causes peut-être d'atrophie. Et sur cette photo de fond d'œil en couleur, il est en fait très difficile de dire si la maladie sous-jacente n'est pas une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Mais encore une fois, l'autofluorescence a une importance vraiment cruciale ici. Et nous pouvons voir sur l'image d'autofluorescence que ce n'est pas un profil que vous verriez dans la DMLA. Il s'agit d'un patient atteint de la maladie de Stargardt et ce serait vraiment la mauvaise personne à traiter avec un traitement conçu pour la DMLA. Les maladies rétinienne héréditaires auront probablement leurs propres traitements, qui seront très différents de ceux de l'atrophie géographique.

Et puis le cas 3 est peut-être un cas moins évident pour le traitement. Ici encore, vous pouvez constater le changement longitudinal sur 3 ans. La vision à la consultation initiale était déjà faible, à 20/200, car vous pouvez voir que cette atrophie a commencé au niveau de la fovéa et qu'au fil du temps, il y a une légère augmentation de la superficie, mais la vision n'a pas changé en raison du fait que la fovéa a été touchée si prématurément. C'est un cas qui dépendra peut-être de l'individu, de ce qui arrive à l'autre œil, de ses besoins visuels et de son âge. Mais par exemple, si l'autre œil a une bonne vision, une DMLA intermédiaire, c'est peut-être le genre de cas que vous pourriez laisser en l'état et vous concentrer sur l'autre œil.

Enfin, dans le cas 4, nous abordons la question de savoir ce que l'on fait aux stades plus précoces de l'atrophie. Comme nous l'a dit Giovanni, il est maintenant possible d'identifier par TCO les premiers signes d'atrophie avant qu'il n'y ait une atrophie géographique franche. Et dans ce cas, à l'année 1, il y a des drusens mous confluents, mais cela n'a pas pris trop de temps. À l'année 2, il présente des signes d'atrophie géographique naissante, qui sont les signes en TCO de l'affaissement de la couche plexiforme externe et de la couche nucléaire interne. Et dans ce cas, nous pouvons voir que l'atrophie commence et c'est peut-être le moment de commencer à présenter le concept de nouveaux traitements à ce patient, car si nous continuons et attendons une autre année, nous voyons maintenant que ce patient a une superficie en TCO qui serait classée comme

une atrophie complète de l'épithélium pigmentaire rétinien et de la rétine externe ou une atrophie complète de l'épithélium pigmentaire rétinien et de la rétine externe, et les débuts sur les autres images d'une petite tache d'atrophie. C'est donc le genre de patients pour lesquels, dès le début, vous pourriez commencer à introduire le concept que le traitement est certainement en bonne voie et qu'ils pourront l'envisager dans un avenir proche.

Alors que faire maintenant ou demain lorsque vous voyez des patients au cabinet ? Si vous ne disposez pas des compétences et du matériel nécessaires pour entreprendre ce dont nous avons parlé au cours de ces exercices, alors envisagez peut-être d'adresser vos patients atteints d'atrophie géographique à un ophtalmologue, qui pourra confirmer le diagnostic, s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une maladie rétinienne héréditaire, puis réaliser des examens d'imagerie appropriés de référence. Et si vous disposez du matériel et de l'expertise nécessaires, veuillez commencer à faire dès maintenant des examens d'imagerie des patients atteints d'atrophie géographique afin d'obtenir ces valeurs de référence. Ensuite, le taux de croissance va être très important lorsque nous parlons aux patients. Faites une autofluorescence du fond d'œil et une TCO dense. Cela aidera à conseiller le patient et à planifier si et quand il faut traiter. Entamez la conversation sur la possibilité d'un traitement dans un avenir proche. De cette façon, nous serons mieux armés pour prendre en charge nos patients atteints d'atrophie géographique lorsque le traitement arrivera à nos portes.

Je vous remercie pour votre attention et je remercie nos intervenants, Frank, Adnan, Giovanni et Patricia. J'espère que vous avez apprécié cet exercice d'apprentissage et qu'il a été instructif et utile dans votre prise en charge au quotidien des patients atteints d'atrophie géographique. Pensez ensuite à répondre aux questions qui suivent et à remplir l'évaluation. Merci beaucoup.

*Il s'agit d'une transcription qui n'a pas été révisée.*

#### **Avis de non-responsabilité**

Ce document n'est fourni qu'à titre éducatif. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera accordé pour la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, rendez-vous sur [www.medscape.org/viewarticle/984692](http://www.medscape.org/viewarticle/984692)

Pour toute question concernant le contenu de cette activité, veuillez contacter le prestataire responsable de cette activité éducative à l'adresse [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

Pour obtenir une assistance technique, contactez l'adresse [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

L'activité pédagogique présentée ci-dessus peut impliquer des scénarios de cas simulés. Les patients représentés dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec un patient réel quel qu'il soit n'est voulue ni ne doit être présumée.

Le contenu présenté ici ne reflète pas nécessairement l'opinion de Medscape, LLC ou celle des sociétés qui soutiennent les programmes éducatifs sur [medscape.org](http://medscape.org). Ce contenu pourrait porter sur des produits thérapeutiques n'ayant pas encore été approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis et des utilisations hors AMM de produits approuvés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant la prise de tout produit thérapeutique mentionné. Il est de la responsabilité des lecteurs de vérifier toutes les informations et les données avant de traiter des patients ou d'utiliser des traitements décrits dans cette activité éducative.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC