Brèves

Le prix de l'épithélium pigmentaire

Spaide RF, Vavvas DG. Complement inhibition for Geographic Atrophy: Review of Salient Functional Outcomes and Perspective. *Retina*, 2023;43:1064-1069.

Au milieu des années 2000, un éditorial du *New England Journal of Medicine* évoquait l'envolée du prix de la vue des patients atteints d'une forme exsudative de la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) en comparant le prix du ranibizumab nouvellement commercialisé avec celui du bevacizumab [1]. Une vingtaine d'années après, on apprécie la discussion ironique de Richard Spaide sur les inhibiteurs du complément récemment approuvés par la FDA. Richard Spaide montre que si les deux médicaments, le pegcetacoplan (Apellis Pharmaceuticals) inhibant le C3 et l'avacincaptad pegol (Zimura, Iveric Bio) inhibant le C5 ont pu démontrer des résultats significatifs sur des critères d'imagerie, permettant la commercialisation du pegcetacoplan, aucun résultat fonctionnel n'a été objectivé ni à 2 ans pour le pegcetacoplan ni à 1 an pour l'avacincaptad pegol. En outre, les deux médicaments ont augmenté le risque de néovascularisation maculaire. En 2000, les ophtalmologistes s'offusquaient de la conception des études pivots qui avaient permis de valider la Visudyne (vertéporfine) parce que le bénéfice visuel était estimé en termes de "moindres pertes d'acuité visuelle" [2]. En 2023, les stratégies de communication ont tellement évolué qu'il devient possible d'envisager des traitements apportant un bénéfice qui repose sur un critère d'imagerie et non sur un critère fonctionnel.

Le prix du pegcetacoplan fait l'objet d'un article publié par Nimesh Patel avec une évaluation du prix du mm^2 d'épithélium pigmentaire épargné grâce au traitement [3]. L'article de Spaide a fait l'objet d'un commentaire un peu âpre par Caroline Baumal (consultante chez Appellis) auquel Spaide a répondu avec vigueur !

Le pegcetacoplan a été évalué dans deux études de phase III, DERBY et OAKS, auxquelles ont participé respectivement 637 et 621 patients. Après 12 mois de suivi, l'étude OAKS a montré une réduction statistiquement significative de l'expansion de l'atrophie géographique à 12 mois, alors que l'étude DERBY ne l'a pas montrée. Le suivi à 24 mois a montré que l'évolution de la taille de l'atrophie était plus lente dans le groupe traité mensuellement et dans le groupe traité tous les 2 mois que chez les patients du groupe témoin. La meilleure acuité visuelle corrigée, la vitesse de lecture maximale, l'indice d'indépendance fonctionnelle de la lecture et les sensibilités moyennes des seuils de micropérimétrie (OAKS uniquement) n'ont pas montré de différences statistiquement significatives entre les différents groupes de l'étude. En d'autres termes, aucun bénéfice fonctionnel n'a été observé chez les patients traités. Aucune mesure de la qualité de vie n'a été mentionnée, alors qu'il s'agissait d'un critère d'évaluation de l'étude.

L'avacincaptad pegol a été évalué dans deux études randomisées, GATHER1 et GATHER2, et a montré une réduction statistiquement significative de l'expansion des zones d'atrophie mesurées en autofluorescence à 12 mois. Là aussi, les patients des groupes de traitement n'ont pas montré de différences par rapport au groupe témoin en ce qui concerne l'acuité visuelle avec correction ou l'acuité à faible luminance, les seuls résultats fonctionnels mentionnés.

Spaide propose d'imaginer la situation suivante : un laboratoire pharmaceutique A crée un médicament. Après une étude de 12 ou 24 mois, il s'avère que le médicament testé n'apporte pas de bénéfice fonctionnel. Un laboratoire B crée un autre médicament et, après une étude de 12 ou 24 mois, détermine que le médicament testé n'apporte pas de bénéfice fonctionnel mais qu'un critère d'imagerie permet de montrer une différence légère mais statistiquement significative. Les deux laboratoires demandent un agrément aux autorités de santé. On imagine le rejet de l'agrément pour le laboratoire A et la possibilité d'un agrément pour l'autre.

L'évolution d'un critère d'imagerie n'est pas nécessairement en corrélation positive avec des paramètres fonctionnels cliniquement significatifs. Par exemple, une plus grande réduction tumorale des mélanomes choroïdiens après radiothérapie a été associée à une diminution de la survie dans des études portant sur différents types de radiothérapie [4]. De même, la réduction des drusen après photobiomodulation n'est pas obligatoirement associée à une amélioration pronostique des patients DMLA [5]. Un critère d'imagerie ne peut être utilisé en tant que "*surrogate*" (substitut) dans une étude qu'une fois validé par une corrélation positive avec un critère d'évaluation fonctionnel. La ***figure 1*** reprise de l'article de Spaide illustre les hypothèses d'association entre l'autofluorescence et les performances visuelles.

L'ordre de grandeur de la protection apportée aux cellules de l'épithélium pigmentaire est également remarquable. Au terme des 2 ans, la racine carrée du changement de la surface pour les patients traités par avacincaptad pegol 2 mg était de 336 µm et, pour le groupe placebo, de 392 µm. La différence moyenne entre ces deux groupes fait considérer un bénéfice anatomique correspondant au mieux à la largeur de deux cellules de l'EPR. Les résultats anatomiques pour le pegcetacoplan sont du même ordre de grandeur.

L'absence de bénéfice fonctionnel à 2 ans malgré la moindre progression des plages d'atrophie pourrait faire discuter un bénéfice fonctionnel qui n'apparaîtrait qu'après un délai plus long. L'auteur rappelle qu'il s'agit de patients âgés pour lesquels on conçoit qu'ils aient une certaine difficulté à envisager un traitement contraignant à caractère préventif pour un avenir assez lointain. Le fardeau représenté par les injections intra-

Brèves

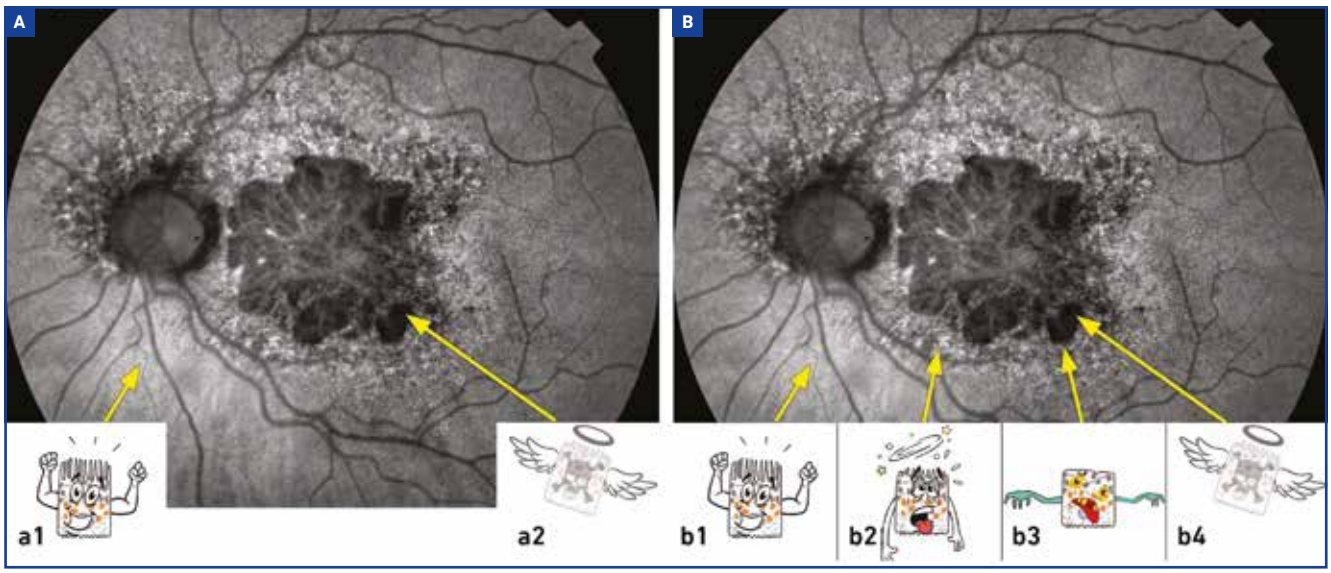

Fig. 1A : "L'atrophie géographique pour les nuls". Les cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) vivantes (**a1**) contiennent de la lipofuscine et produisent une autofluorescence. La mort de cellules de l'EP (**a2**) est associée à une absence d'autofluorescence. Les photorécepteurs en regard des cellules de l'EP mortes ont une altération rapide de leurs fonctions. Cette représentation simple peut conduire à l'hypothèse que tout moyen de prévenir la disparition des cellules de l'EP et de maintenir l'autofluorescence est une bonne chose. **B :** "L'atrophie géographique pour les niveaux confirmés". Aux bords des plages d'atrophie géographique, les coupes histologiques montrent des cellules de l'EP dysmorphiques (**b2**) et même proches de la sénescence (cellules "zombies" **b3**). Ces cellules, qui sont vivantes dans le sens où elles maintiennent des processus métaboliques et contiennent du pigment et de la lipofuscine (et sont donc autofluorescentes), ont perdu leurs fonctions. Le système immunitaire, et en particulier le système du complément, maintient l'homéostasie rétinienne en éliminant ces cellules zombies. L'inhibition du système du complément peut réduire la capacité à éliminer les cellules endommagées, ce qui se traduit par une moindre perte du signal autofluorescent au fil du temps, sans avantages fonctionnels pour le patient. Ces cellules zombies sécrètent également du VEGF et d'autres cytokines. On pourrait ainsi expliquer l'augmentation de la néovascularisation maculaire chez les patients traités par inhibition du complément (d'après Spaide, 2023).

vitréennes mensuelles ou bimestrielles explique peut-être que près de 40 % des patients recrutés pour le bras mensuel traité par pegcetacoplan n'ont pas terminé l'étude.

On en arrive au prix de l'épithélium pigmentaire évalué dans l'article de Nimesh Patel sur la base des données des études DERBY et OAKS. Les auteurs évaluent le coût du traitement par pegcetacoplan sur la base du remboursement par Medicare en 2022. Lorsque l'inhibiteur du C3 est utilisé pendant 2 ans, le coût du médicament est de 70 000 $ dans le groupe mensuel et de 34 000 $ dans le groupe bimestriel. Le prix de la surface d'épithélium pigmentaire épargnée grâce au traitement pendant 2 ans peut être évalué à 87 300 $/mm^2 (mensuel) et de 49 200 $/mm^2 (bimestriel). Les dépenses associées à un traitement sont habituellement compensées par les bénéfices apportés par ce traitement qui comporte par ailleurs des risques et/ou des inconvénients. L'une des façons d'apprécier ces éléments de façon globale consiste à évaluer le nombre d'années de vie en bonne santé (QALY) que l'on pourrait échanger contre un traitement [6]. Combien d'années de votre vie seriez-vous prêt(e) à sacrifier pour recevoir des injections mensuelles dans l'œil pendant deux ans, supporter un risque accru d'uvéite, d'endophtalmie et de néovascularisation maculaire sans bénéficier d'un avantage fonctionnel ? La réponse est probablement proche de zéro. Le coût du médicament évalué par Patel, auquel on pourrait ajouter le coût de la surveillance, est important. L'auteur montre ainsi que le coût par QALY est un nombre important divisé par zéro c'est-à-dire infini !

Spaide conclut cet article en rappelant qu'en tant que médecins, nous avons la responsabilité de fournir des soins efficaces fondés sur des preuves, tout en exprimant de la compassion et de l'empathie. Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'envisager un avenir meilleur pour nos patients avec les thérapies actuelles à base d'inhibiteurs du complément pour l'atrophie géographique. Jusqu'à ce que de meilleures données soient disponibles, nous devons donc appliquer rationnellement les connaissances médicales et ne pas colporter de faux espoirs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Steinbrook R. The price of sight - ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355:1409-1412.
2. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report.

Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1999;117:1329-1345.

3. Patel NA, Al-Khersan H, Yannuzzi NA *et al.* A Cost-Effectiveness Analysis of Pegcetacoplan for the Treatment of Geographic Atrophy. *Ophthalmol Retina*, 2023:S2468-6530(23)00372-X.
4. Augsburger JJ, Gamel JW, Shields JA *et al.* Post-irradiation regression of choroidal melanomas as a risk factor for death from metastatic disease. *Ophthalmology*, 1987;94:1173-1177.
5. Fantaguzzi F, Tombolini B, Servillo A *et al.* Shedding Light on Photobiomodulation Therapy for Age-Related Macular Degeneration: A Narrative Review. *Ophthalmol Ther*, 2023 Sep 28.
6. https://www.techniques-ingenieur.fr/actualite/articles/valeurs-individus-qaly-securite-31752/

La coupe d'OCT : une imagerie des mitochondries ? !

Kar D, Kim YJ, Packer O *et al.* Volume electron microscopy reveals human retinal mitochondria that align with reflective bands in optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*, 2023;14:5512-5527.

L'analyse de clichés du fond d'œil ou d'images OCT assistée par l'intelligence artificielle a récemment montré des possibilités diagnostiques qui semblaient très improbables : détecter un risque cardiovasculaire, déterminer le sexe du sujet, ou même une maladie d'Alzheimer débutante [1-3]. Avec cet article, l'équipe de Christine Curcio en Alabama tente d'expliquer quels éléments sont utilisés par l'intelligence artificielle pour faire ces diagnostics.

Les auteurs ont comparé des images histologiques (microscopie électronique 3D assistée par intelligence artificielle) et des images d'OCT en haute résolution *in vivo* pour cartographier les réseaux de mitochondries de la couche plexiforme externe (PE) où les photorécepteurs font synapse, principalement avec les cellules bipolaires.

Ils observent une alternance de couches à forte et faible abondance de mitochondries dans cette PE, ainsi que dans la couche nucléaire interne (NI) adjacente. Les auteurs montrent que les mitochondries sont très probablement à l'origine des signaux d'hyperréflectivité présents sur la coupe d'OCT-B (OCT dit "structurel") (***fig. 1 et 2***).

Cette étude basée sur la microscopie électronique et l'OCT suggère que la distribution des mitochondries à l'intérieur et à proximité des synapses des photorécepteurs peut être accessible à une imagerie clinique relativement standard.

La visualisation et la quantification des couches riches en mitochondries dans la rétine humaine pourrait avoir une utilité pratique à court terme autour des nombreuses pathologies associées aux mitochondries, d'une part pour des besoins diagnostiques, d'autre part pour l'évaluation des traitements ciblant les mitochondries.

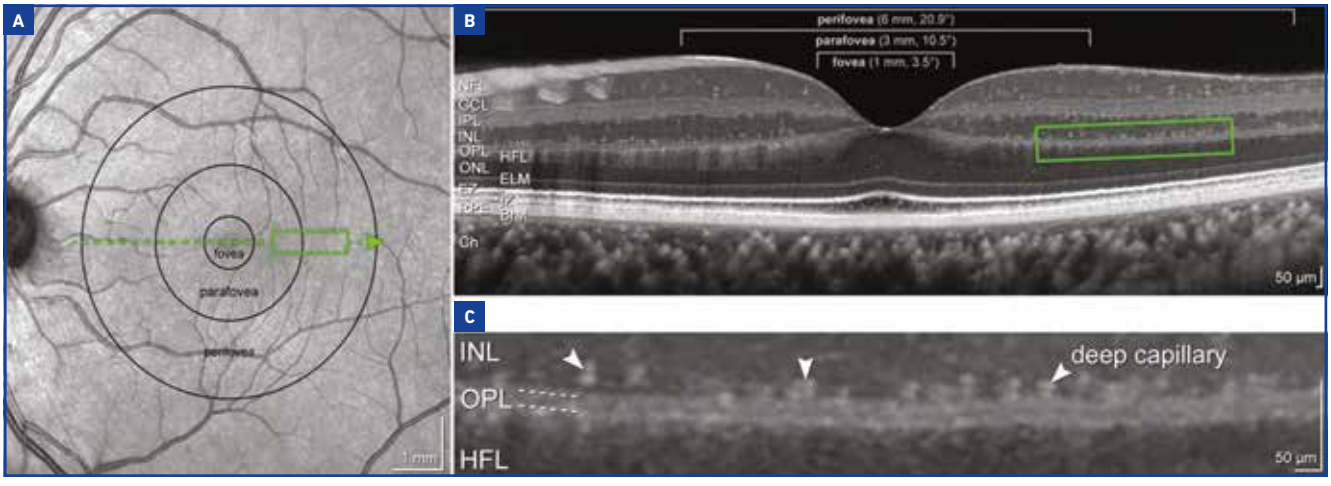

Fig. 1 : Imagerie multimodale montrant l'aspect laminé de la couche plexiforme externe (PE). **A :** Cliché du fond d'œil de la rétine avec repères anatomiques. **B :** Coupe verticale de la macula passant par le centre de la macula au centre de la fosse fovéale. La visibilité des couches rétiniennes est liée à leurs propriétés de réflectivité optique. **C :** L'agrandissement de la PE (**rectangle vert des clichés A et B**) montre un schéma de stratification distinct avec deux bandes hyperréflectives (**lignes pointillées**) séparées par une bande hyporéflective. Les capillaires rétiniens profonds (*deep capillary*) sont visibles sous forme de taches hyperréflectives distinctes situées à l'intérieur de la PE (**pointes de flèches blanches**). Les couches nucléaires internes et de fibres de Henle apparaissent comme des bandes hyporéflectives (INL : couche nucléaire interne ; OPL : couche plexiforme externe ; HFL : couche des fibres de Henle).

Brèves

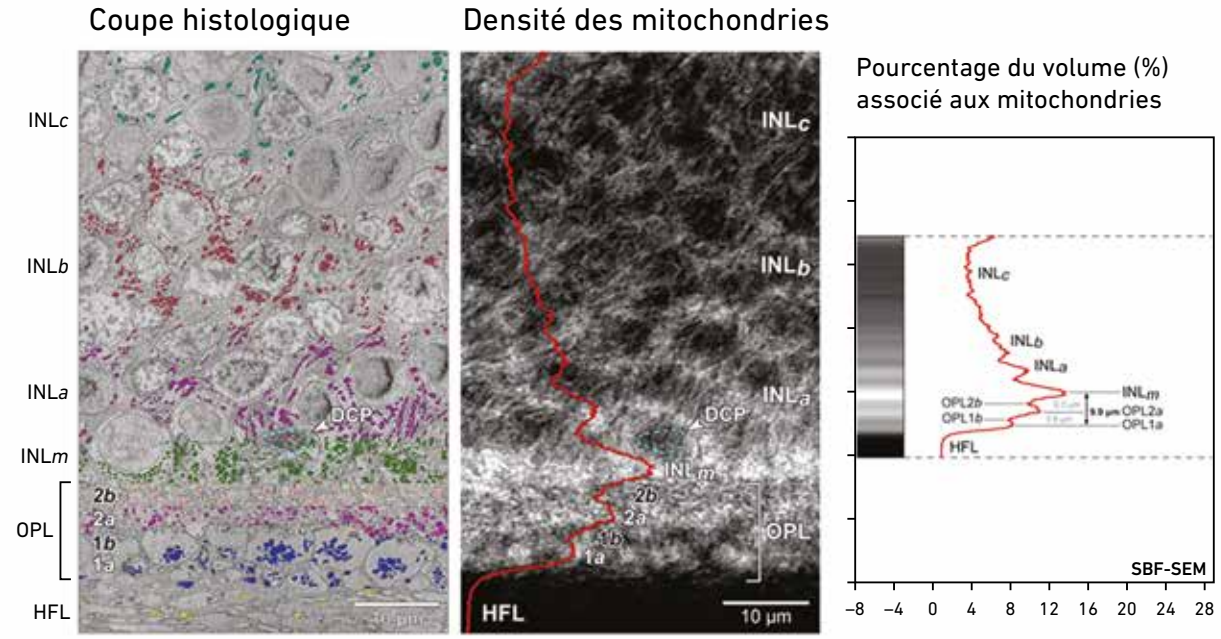

Fig. 2 : Les bandes hyperréflectives observées en OCT sont en corrélation avec les couches de mitochondries repérées en microscopie électronique. Le profil d'occupation mitochondriale montre le pourcentage du volume des mitochondries en fonction de la profondeur de la rétine, quantifiée à l'aide d'une segmentation assistée par *deep learning* utilisant les données de la microscopie électronique à balayage.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cheung CY, Ran AR, Wang S *et al.* A deep learning model for detection of Alzheimer's disease based on retinal photographs: a retrospective, multicentre case-control study. *Lancet Digit Health*, 2022;(11):e806-e815.
2. Wagner SK, Fu DJ, Faes L *et al.* Insights into Systemic Disease through Retinal Imaging-Based Oculomics. *Transl Vis Sci Technol*, 2020;9:6.
3. Snyder PJ, Alber J, Alt C *et al.* Retinal imaging in Alzheimer's and neurodegenerative diseases. *Alzheimers Dement*, 2021;17, 103-111.

T. DESMETTRE
Centre de rétine médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE.