

SOMMAIRE CLINIQUE

IMI Rapport sur l'instrumentation et les protocoles d'essais cliniques de la myopie

James S. Wolffsohn, FCOptom PhD
IMI Committee Chair
Ophthalmic Research Group, Aston University, Birmingham, UK

INTRODUCTION

Ce rapport détaille les recommandations fondées sur des données probantes pour orienter les protocoles d'essais cliniques et pour éclairer le développement futur de l'instrumentation, facilitant l'amélioration et permettant la comparaison des données entre les essais cliniques. Les résultats ont été classés comme **primaires** (erreur de réfraction et/ou longueur axiale), **secondaires** (résultats et conformité au traitement rapportés par le patient) et **exploratoires** (réfraction périphérique, changements liés à l'accommodation, alignement oculaire, taille de la pupille, activité extérieure/ niveaux d'éclairage, imagerie du segment antérieur et postérieur, et biomécanisme des tissus).

RESULTATS CLÉS

- I. **TYPE D'ETUDE** : Pour déterminer l'efficacité de toute option de traitement ou essai, une méthodologie solide est essentielle pour minimiser la variabilité et les biais et maximiser la capacité de permettre la comparaison avec d'autres études. Tous les protocoles d'essais cliniques doivent respecter les principes de la Déclaration d'Helsinki et être approuvés par le comité d'éthique local approprié; le consentement éclairé devrait être obtenu des tuteurs et des enfants; et avec des rapports d'événements indésirables intégrés. Les essais cliniques devraient être enregistrés dans un registre des essais cliniques.
 - a. **Durée de l'étude** : Une durée minimale d'étude de trois ans est recommandée. Les essais devraient évaluer l'efficacité sur une longue période au-delà de tout effet de traitement initial tout en équilibrant d'autres questions telles que la rétention des participants et les coûts.
 - b. **Critères de sélection des participants** : Les recommandations ont été basées sur 24 articles récents fondés sur des données probantes provenant de quatre catégories d'essais cliniques désignées: La catégorie 1 comprenait des lunettes multifocales et la sous-corrrection avec des lunettes à vision unique; La catégorie 2 comprenait les lentilles pour orthokératologie (OK); La catégorie 3 comprenait les lentilles de contact bifocales et les lentilles de contact multifocales; La catégorie 4 comprenait le traitement par atropine. *Les études sur les activités de plein air n'ont pas été incluses car les cohortes étaient sensiblement différentes de celles des quatre autres catégories.*
 - i. **Erreur de réfraction**
 1. Cycloplegie sphérique ou équivalence sphérique de la myopie d'au moins -0,75 D avec astigmatisme $\leq 1,00$ D et anisométrie $\leq 1,50$ D.
 2. La progression peut être envisagée mais est difficile à évaluer avec des données rétrospectives souvent minimes.

- ii. **Age** : La plupart des études ont adopté un âge minimum de 6 ans avec un maximum de 12 ans.
- iii. **Critères d'exclusion** : Les participants ont été exclus s'ils avaient **déjà subi un traitement de freination de la myopie**, une pathologie oculaire, des anomalies de vision binoculaire comme le strabisme, des médicaments qui peuvent affecter la taille de la pupille, l'accommodation ou la surface oculaire (comme des médicaments contre les allergies) et les maladies systémiques qui peuvent affecter la vision, le développement de la vision ou le port des lentilles de contact (comme le diabète et le syndrome de Down). Il est important de tenir compte de la correction optique antérieure.

c. **Groupe de contrôle (non traité) approprié**: Un essai clinique contrôlé par placebo dans lequel les participants ne savent pas que leur affectation de groupe est généralement considéré comme référence. Le groupe témoin le plus approprié dépendra de l'intervention étudié, et le **double masquage randomisé** (enquêteur et participant ignorant des groupes) devrait être utilisé dans la mesure du possible pour minimiser le risque de partialité. Un groupe témoin concurrent est nécessaire pour distinguer la progression naturelle de la myopie et les changements saisonniers de progression de l'effet du traitement. Idéalement, les groupes de traitement et de contrôle devraient être appariés pour des facteurs tels que l'âge, le début de l'erreur de réfraction, le temps à l'extérieur, l'origine ethnique et le statut de myopie parentale, puisque ces facteurs sont tous connus pour influencer le taux de progression.

- i. **Études pharmaceutiques** : Le placebo recommandé est le véhicule utilisé dans l'intervention de traitement actif **sans** que l'agent pharmaceutique actif soit évalué dans le groupe de traitement.
- ii. **Études de lentilles de contact OK**: Le meilleur choix pour un groupe témoin dépend des lentilles évaluées. Par exemple, le groupe témoin dans une étude de lentilles de contact souple devrait idéalement porter une lentille de contact faite du même matériau et l'optique ne devrait pas changer le défocus périphérique. Les essais de traitement OK sont impossibles à double masquer et les lunettes de vision unique ont été utilisés auparavant comme le groupe témoin.
- iv. **Études des lunettes multifocales**: Les groupes témoins utilisaient généralement des lunettes vision unique. Il n'est pas possible de masquer les lunettes bifocales.

d. **Randomisation et stratification** : La randomisation est un élément essentiel dans un essai clinique qui répartit les caractéristiques de biais confusionnels potentiels (connus et inconnus) entre les groupes de traitement et le contrôle. La randomisation devrait être attribuée après que l'enquêteur a confirmé l'admissibilité du participant à l'essai clinique et administré à l'aide d'un portail en ligne qui exige des vérifications d'admissibilité clés avant de révéler le groupe d'étude. Il faut envisager de stratifier la randomisation par des facteurs clés connus pour influencer la progression de la myopie, comme l'âge et l'origine ethnique. Une **philosophie d'intention de traitement** devrait être utilisée lors de l'analyse des données.

e. **Masquage** : Le double masquage doit être adopté dans la mesure du possible.

f. **Cycloplégie** : La réfraction cycloplégique devrait être employée en mesurant des résultats primaires dans des études de progression de myopie pour une précision améliorée. Le régime recommandé dans les essais cliniques est deux gouttes de tropicamide 1% séparées par cinq minutes avec des mesures primaires de résultats commençant 30 minutes après que la première goutte de tropicamide ait été administrée (toutefois l'ethnicité/couleur d'iris devrait être considérée).

g. **Évaluation du rebond** : L'accélération de la croissance oculaire après l'arrêt du traitement est appelée « rebond ». Les études conçues pour évaluer le rebond potentiel devraient avoir un suivi minimum d'un an après l'arrêt du traitement, où tous les participants sont passés au traitement de contrôle, mais les implications éthiques devraient être considérées.

h. **Sécurité.**

i. **Rapport d'événements indésirables normalisés** : Un événement indésirable est « tout événement médical fâcheux chez un patient ou un participant pendant une enquête clinique » à qui est administré un médicament ou un dispositif, qui « n'a pas besoin d'avoir une relation causale » et qui peut être défavorable (signe, symptôme ou maladie involontaire associé à l'utilisation d'un dispositif médical ou d'un médicament). La déclaration aux organismes désignés des événements indésirables devrait se produire de façon normalisée et dans les délais prévus.

ii. **Santé oculaire** : À la visite de base de chaque essai, l'examen détaillé des segments antérieur et postérieur des deux yeux, ainsi qu'une évaluation de la vision binoculaire, doivent être effectués. À chaque visite de suivi, l'évaluation du fond d'oeil est utile pour détecter les changements rétinien périphériques.

iii. **Vision : L'acuité visuelle** en LogMAR devrait être employée pour évaluer l'innocuité et aussi pour évaluer n'importe quel impact des modifications optiques, pharmaceutiques, ou environnementales pendant et après traitement. La vitesse de lecture peut être utile car elle s'est avérée mieux corrélée avec la qualité de vie liée à la vision (satisfaction avec la vision fonctionnelle) comparé à l'acuité visuelle au contraste élevé.

iv. **Dysphotopsie** : La dysphotopsie, comme l'éblouissement, est important pour les stratégies de contrôle de la myopie qui affectent les niveaux de lumière, modifient le spectre lumineux entrant dans l'œil, dilatent la pupille ou imposent des jonctions optiques (telles que des zones optiques de lentilles de contact souples soient différentes ou alternées) à l'intérieur de la pupille.

i. **Effet cliniquement significatif** : La définition et la déclaration d'un effet cliniquement significatif sont importantes dans les études cliniques sur les résultats. L'écart moyen et la moyenne de la différence de progression entre les groupes, ainsi qu'une description approfondie des groupes et des valeurs P correspondantes, et des valeurs d'intervalle de confiance de 95 % doivent également être signalés. Si l'on déclare une réduction en pourcentage de la progression de la myopie, la durée du traitement, la population de l'échantillon et la conception de l'étude devraient également être incluses. D'autres façons de signaler l'efficacité sont détaillées dans le rapport complet.

II. RÉSULTATS D'ESSAIS CLINIQUE ET RELEVANTES INSTRUMENTATION

a. **Résultats primaires** : Les changements de la **longueur axiale** et des **erreurs de réfraction**.

i. **Longueur axiale** : Il s'agit de la distance axiale entre la cornée antérieure et la rétine le long de la ligne de vision. Le développement et la progression de la myopie ont tendance à être axiaux et il existe une forte corrélation entre la progression de la myopie et les changements de la longueur axiale. **Les mesures de longueur axiale** peuvent être effectuées à l'aide de méthodes de contact telles que la biométrie par ultrasons et les méthodes de non-contact telles que **l'interférométrie de cohérence optique partielle (ICP)** et la **tomographie par cohérence optique (TOC)**. IPC et TOC sont plus précis et reproductibles que la biométrie par ultrasons et sont recommandés. L'effet des

variations diurnes, de l'accommodation, et les changements de la pression intraoculaire sur la mesure de longueur axiale devraient être considérés en développant le protocole.

ii. **Mesure de l'erreur de réfraction** : Il faut utiliser des réfractations objectives à l'aide d'un autoréfracteur tout en contrôlant l'accommodation. Les autoréfracteurs ont une répétabilité de 0,21 D, ce qui pourrait englober un bon pourcentage de l'effet de traitement ciblé de 0,30 à 0,50 D par an, mais les autoréfracteurs présentent une plus grande précision et minimisent les biais inconscients des enquêteurs. Il est recommandé d'utiliser les autoréfracteurs à champ ouvert pour minimiser la variabilité due à l'accommodation résiduel et à la myopie des instruments. Les instruments doivent être validés et calibrés à des intervalles réguliers. Comme la réfraction clinique standard est conçue pour générer un seul point final, on peut supposer à tort qu'un œil a un seul état réfractif, mais en raison d'aberrations oculaires, l'état de réfraction peut varier considérablement au travers de la pupille. Par conséquent, les méthodes de réfraction qui emploient un emplacement pupillaire connu, reproductible à travers le temps, sont préférées.

b. Résultats secondaires : Il faut évaluer l'**information subjective** de l'enfant sur l'expérience et l'efficacité du traitement ou sur la compréhension du traitement. La **conformité au traitement** est un aspect important qui contribue aux résultats et à la validité des résultats de tout essai clinique. La conformité peut être améliorée à l'aide de la messagerie texte et de la gamification (le processus d'ajout de jeux ou d'éléments de type jeu à quelque chose comme une tâche pour encourager la participation), la collecte de données sur les activités en dehors des visites d'étude à l'aide d'un questionnaire/journal (tels que tous les soirs ou chaque semaine entre les visites d'étude), sachant que les méthodes électroniques l'améliorent encore mieux. La conformité peut également être appuyée à l'aide de formulaires de consentement écrits appropriés. La technologie portable peut également être utilisée pour recueillir des données comportementales et environnementales.

III. Résultats exploratoires : Les résultats exploratoires tels que la réfraction périphérique, les changements d'accommodation avec les dispositifs optiques, la pupillométrie, l'imagerie de segment antérieure, l'imagerie de segment postérieur, l'activité extérieure/niveaux de lumière, la biomécanique de la sclérotique et la cornée, ont été adoptées pour aider à la prédiction de l'efficacité pour les individus, pour mieux comprendre le mécanisme de contrôle, ou pour étudier les aspects de sécurité.

Minimum set de données attendu pour chaque mode de traitement

Mode de traitement	Acuité Visuelle de Distance	Acuité Visuelle de Pres	Taille de la pupille	Refracti on Cyclopl egique	Longue ur Axiale	Amplitude d'Accommod ation	Sensibilité au contraste	Centrage de la lentille	Temps de port	Conformité d'instillation
Lunettes	X	X	X	X	X	X	X	-	X	-
Lentilles de contact multifocales	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
Orthokeratologie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
Pharmaceutique	X	X	X	X	X	X	X	-	-	X

Reference: Wolffsohn JS, Kollbaum PS, Berntsen DA, et al. IMI - Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019; 60(3): M132-M60. <https://iovs.arvojournals.org/issues.aspx?issueid=937872#issueid=937872>

Acknowledgment

A listing of the IMI committee members, in particular the IMI Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report, the white paper itself can be found at <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Thank you to Praveen Bandela for his professional assistance in this summary. The publication cost of the clinical summary was supported by donations from the Brien Holden Vision Institute, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon and Vision Impact Institute.

Correspondence

Brien Holden Vision Institute Ltd
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,
University of New South Wales, UNSW NSW 2052
imi@bhvi.org