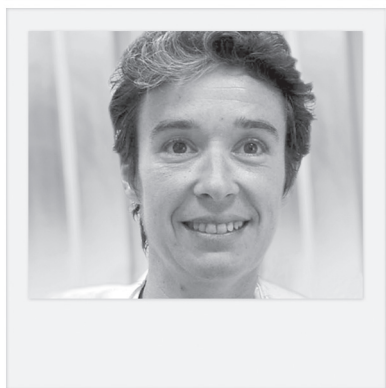


Les œdèmes maculaires dans les vasculopathies



→ C. CREUZOT-GARCHER
CHU de DIJON.

Les antiangiogéniques constituent une avancée significative dans les affections maculaires exsudatives, qu'elles soient néovasculaires ou liées à une vasculopathie. Les enseignements issus des dernières études publiées, notamment celles obtenues avec un recul plus important, nous permettent de définir une attitude tant dans la prise en charge initiale des patients que lors de l'évolution de la maladie. Elles nous permettent également d'adapter le discours donné à nos patients sur l'évolution prévisible de leur maladie mais également des modalités thérapeutiques.

Les antiangiogéniques et les corticoïdes

Ils permettent d'obtenir une amélioration de l'acuité visuelle cliniquement significative, observée à 1 an et 2 ans de

traitement, dans les œdèmes des occlusions veineuses et du diabète.

Les anti-VEGF permettent d'atteindre des bons résultats visuels dans le traitement de l'œdème maculaire des occlusions veineuses centrales (OVCR) de la rétine: ils permettent globalement d'améliorer la vision d'environ 12-16 lettres à 1 an au prix d'injections mensuelles (études CRUISE, COPERNICUS et GALILEO) [1-4]. Cette amélioration de la vision est un peu meilleure dans les œdèmes maculaires post-occlusion de branche (OBVR) où l'amélioration est de l'ordre de 16-18 lettres [5]. La différence s'explique probablement, en partie, par une certaine proportion d'amélioration spontanée de ces derniers. Par ailleurs, les études évaluant les corticoïdes (étude GENEVA) sous forme de l'implant de dexaméthasone montrent qu'environ 20 à 30 % des patients améliorent leur vision de 15 lettres au prix d'une injection dont l'efficacité maximale est au 2^e mois avant de diminuer au bout de 4-5 mois.

L'amélioration constatée à 12 mois est pérenne comme le montrent les résultats des études HORIZON, GALILEO et COPERNICUS. L'amélioration reste de l'ordre de 12-14 lettres environ au bout de 24 mois [6, 7]. Toutefois, on assiste à un petit fléchissement de l'acuité visuelle, peut-être lié à un sous traitement lié au design de ces études qui ont cherché à alléger le traitement en proposant un schéma *pro re nata* (PRN) avec des surveillances moins strictes au bout de 12 mois.

L'effet obtenu avec la première injection d'implant de dexaméthasone se

reproduit avec les suivantes avec une courbe d'efficacité identique [8].

Dans l'œdème maculaire diabétique (OMD), l'amélioration de l'acuité visuelle est en moyenne un peu moins bonne. Les antiangiogéniques permettent d'obtenir un gain d'acuité visuelle de l'ordre de 7 à 11 lettres selon les études à 12 mois, avec des résultats pérennes à 24 et 36 mois (pour les produits ayant ce recul dans les études pivots) [9-12]. Les corticoïdes (étude MEAD) permettent d'améliorer l'acuité visuelle des patients de l'ordre de 6-7 lettres, mais celle-ci baisse secondairement chez les patients phaqes en raison de la survenue d'une cataracte. Si on considère les patients pseudo-phaqes uniquement, ce gain d'acuité visuelle est stable avec le temps grâce aux injections d'implant de dexaméthasone [13].

Un retard d'initiation du traitement entraînera *in fine* un moins bon gain d'acuité visuelle

La plupart des groupes contrôles dans les études sont traités initialement soit par un placebo (injection simulée), soit par du laser (études OBVR et OMD). Selon les études, les groupes contrôles deviennent éligibles au traitement évalué au bout de 6 mois à 1 an. On constate alors que ces groupes contrôles améliorent leur acuité visuelle de l'ordre de 7 lettres, mais ne rejoignent jamais complètement la courbe des patients traités dès le début. On a donc tendance à traiter plus tôt nos patients, notamment dans les OM post-OVCR où

MISES AU POINT INTERACTIVES

le taux d'amélioration spontanée est faible, sans attendre le classique délai de 2-3 mois retenu jusqu'alors.

Une autre approche est de considérer que tout retard à regagner une acuité visuelle optimale ne sera probablement pas rattrapé par la suite. On s'éloigne donc de plus en plus de la phase d'induction classique de 3 injections pour attendre d'avoir obtenu une amélioration stable de l'acuité visuelle et de l'anatomie. L'ajout de cette mention anatomique simplifie d'ailleurs les possibilités de retraitement qui ne sont plus seulement basées sur ces critères fonctionnels.

Le nombre d'injections nécessaires semble s'estomper avec le temps

Le recul des études des OVCR et OBVR est limité à 18-24 mois, mais il montre toutefois que le nombre d'injections passe de 6 injections d'antiangiogéniques (sur un design d'injections mensuelles) lors des 6 premiers mois à environ 2 à 3 le 2^e semestre si le design est en PRN, puis à 1 à 2 lors des 18 mois suivants [14]. Cet effet est encore plus net avec le diabète où nous avons des reculs beaucoup plus longs, de l'ordre de 3 à 5 ans selon les études.

L'étude RESTORE à 3 ans montre ainsi que les injections au nombre de 7,4 la première année passe à 3,9 la deuxième année puis 2,9 la 3^e année en moyenne, en s'appuyant sur des schémas PRN. Le protocole I fait par le DRCR.net montre également que cet effet devient encore plus net à l'issue de 4 et 5 ans de traitement puisque ce nombre oscille entre 0 et 1 injection, et les mêmes résultats sont rapportés dans les études RISE et RIDE [15]. Le même effet est observé avec les corticoïdes dans l'OMD : lors de l'étude MEAD, le nombre d'injections nécessaires (mais le délai minimal entre les injections était de 6 mois)

a été respectivement de 2,3 puis 1 et 0,8 pour la 1^{re}, 2^e et 3^e années respectivement.

Le traitement tend à devenir personnalisé dans les OM

Le *treat and extend* (TAE) est également proposé pour limiter le nombre de visites des patients.

Le traitement *treat and extend* a été proposé initialement dans la DMLA pour essayer de s'adapter aux délais de récurrences variables des patients tout en limitant le nombre de visites de suivi : le principe est donc de traiter de façon systématique en ne s'autorisant qu'un temps très minimal de récurrence tout en essayant d'augmenter progressivement le délai entre les injections en s'adaptant à chaque patient. L'étude RETAIN dans le traitement de l'OMD a évalué l'effet du régime TAE, et a montré que le gain d'acuité visuelle était identique au régime PRN (de l'ordre de 7-8 lettres) tout en diminuant le nombre de visites du patient.

Les antiangiogéniques et les corticoïdes

Ils permettent, peut-être à un moindre niveau pour les corticoïdes, de limiter l'apparition de l'ischémie rétinienne.

On a cru initialement que les antiangiogéniques pouvaient aggraver l'ischémie rétinienne. Leur effet thérapeutique a en effet été mis à profit très tôt pour traiter les glaucomes néovasculaires. La pratique montre que les injections d'antiangiogéniques semblent limiter l'ischémie de la rétine. Cet effet est bénéfique tout particulièrement dans les occlusions veineuses tant que le traitement anti-VEGF est administré. Le même effet est noté dans le diabète et vient de faire l'objet d'une reconnaissance par la FDA

aux États-Unis pour le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante. L'aflibercept montre le même effet dans les occlusions veineuses. Cet effet très bénéfique doit toutefois rendre vigilant, particulièrement dans les OVCR à l'arrêt du traitement. L'ischémie masquée peut alors se révéler lorsque le traitement antiangiogénique est arrêté. La néovascularisation peut donc survenir plus tardivement que le classique "100^e jour". Lors de la prise en charge initiale, il est certainement plus logique de différer un peu l'angiographie dont l'interprétation peut d'ailleurs être très gênée par les hémorragies.

Les études et le recul des séries dites "de la vraie vie"

Toute deux montrent que les antiangiogéniques n'entraînent *a priori* pas de surmorbidity ou de surmortalité.

L'implication du VEGF dans l'angiogenèse et la vasculogenèse faisait craindre que des populations à haut risque d'ischémie, comme les diabétiques, puissent être confrontées à une augmentation du risque cardio et neurovasculaire. En pratique, il n'existe aucune alerte tant dans les études pivots que dans les études effectuées depuis l'obtention de l'AMM. Les cardiologues considèrent souvent que tout diabétique est un coronarien qui s'ignore, mais l'utilisation des antiangiogéniques depuis plusieurs années dans l'OMD ne s'est pas traduite par une augmentation mesurable des effets secondaires ischémiques.

Les effets secondaires des corticoïdes type dexaméthasone

Rapportés dans les études consacrées aux OVCR, ils sont identiques dans l'OMD, même si le taux semble un peu moins marqué.

Les taux d'hypertonie oculaire rapportés lors de l'étude MEAD avec un recul de 3 ans atteignent environ 25 %. Ce taux est plutôt inférieur à celui retrouvé dans l'OVCR, ce qui n'est pas étonnant puisque l'hypertonie oculaire constitue un facteur de risque d'OVCR. Le risque d'hypertonie oculaire grave est rare puisque seuls 0,3 % des patients ont nécessité une chirurgie filtrante. La recherche de l'hypertonie oculaire après injection d'implant de dexaméthasone justifie une visite post-injection à 1 mois environ, puis à 2 mois lors de la première injection. La surveillance lors de la deuxième injection pourra être allégée avec une visite de suivi à 2 mois environ (car une petite proportion de patients présentera une hypertonie lors de la deuxième injection, alors qu'ils n'avaient pas présenté ce problème lors de la première injection).

La cataracte survient avec les injections de corticoïdes, et cet effet est mieux mesuré dans l'OMD puisque les études ont un suivi plus long. La survenue de la cataracte explique le gain initial puis la baisse secondaire de la vision dans l'OMD traités par corticoïdes. Cette acuité visuelle remonte dès lors que la cataracte est opérée. Un recul postopératoire de 12 mois ne retrouve plus de différence avec les gains observés chez les patients pseudophaques. Cette situation – cataracte et hypertonie oculaire grave – est moins marquée que celles qui ont été rapportées avec l'implant de fluocinolone. Cet implant reste réservé aux cas

chroniques ayant une ancienneté de plus de 3 ans [16].

Les altératives thérapeutiques de l'OM deviennent de plus en plus nombreuses. Le choix entre ces différentes options pour le traitement de première ligne devra tenir compte :

- de la capacité du patient à revenir de façon mensuelle pour la surveillance et l'administration du traitement ;
- de la notion d'hypertonie oculaire (plus particulièrement s'ils nécessitent plus d'un traitement) ;
- du statut phaqué ou non.

Bien entendu, ce choix pourra être remis en cause en seconde ligne ou en cas d'échec du traitement. Lors de la rédaction de ces quelques lignes, la situation des différentes molécules sur le marché français est rapportée dans le **tableau I**.

Bibliographie

1. BROWN DM, HEIER JS, CLARK WL *et al*. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol*, 2013;155:429-437 e7.
2. BROWN DM, CAMPOCHIARO PA, BHISITKUL RB *et al*. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*, 2011;118:1594-1602.
3. CAMPOCHIARO PA, BROWN DM, AWH CC *et al*. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*, 2011;118:2041-2049.
4. KOROBELNIK JF, HOLZ FG, ROIDER J, OGURA Y *et al*. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*, 2014;121:202-208.
5. CAMPOCHIARO PA, CLARK WL, BOYER DS *et al*. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: The 24-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*, 2015;122:538-544.
6. HEIER JS, CLARK WL, BOYER DS *et al*. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology*, 2014;121:1414-1420 e1.
7. HEIER JS, CAMPOCHIARO PA, YAU L *et al*. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*, 2012;119:802-809.
8. MATONTI F, MEYER F, GUIGOU S *et al*. Ozurdex in the management of the macular edema following retinal vein occlusion in clinical practice. *Acta Ophthalmol*, 2013;91:e584-e586.
9. KOROBELNIK JF, DO DV, SCHMIDT-ERFURTH U *et al*. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2013;121:2247-2254.
10. MITCHELL P, BANDELLO F, SCHMIDT-ERFURTH U *et al*. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011;118:615-625.
11. NGUYEN QD, BROWN DM, MARCUS DM *et al*. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 2012;119:789-801.
12. SCHMIDT-ERFURTH U, LANG GE, HOLZ FG *et al*. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*, 2014;121:1045-1053.
13. BOYER DS, YOON YH, BELFORT R JR. *et al*. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:1904-1914.
14. CAMPOCHIARO PA, SOPHIE R, PEARLMAN J *et al*. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology*, 2014;121:209-219.
15. BROWN DM, NGUYEN QD, MARCUS DM *et al*. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 2013;120:2013-2022.
16. CAMPOCHIARO PA, BROWN DM, PEARSON A *et al*. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2012;119:2125-2132.

	DMLA	OMD	OVCR	OBVR
Ranibizumab	+R	+R	+R	+R
Aflibercept	+R	+	+R	+
Dexaméthasone		+	+R	+R
Fluocinolone		+		

+ AMM, R produit remboursé dans l'AMM.

TABLEAU I.

L'auteur a déclaré être consultante pour Allergan, Bayer, Novartis et Alimera.