

QUESTIONS FLASH

OM diabétique : anti-VEGF ou corticoïdes ?

F. FAJNKUCHEN

Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS.
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

L'œdème maculaire diabétique relève d'une physiopathologie complexe où interviennent différents médiateurs, au premier rang desquels prédominent le VEGF et les médiateurs de l'inflammation. Des agents thérapeutiques ont été développés pour cibler les différentes voies qui conduisent à la survenue d'un œdème maculaire. Deux anti-VEGF ont ainsi une AMM dans cette indication : le ranibizumab et l'aflibercept, ainsi qu'un stéroïde : l'implant de dexaméthasone.

Existe-t-il actuellement des arguments nous faisant privilégier une modalité thérapeutique par rapport à l'autre. Nous allons détailler les critères potentiels de choix.

Les caractéristiques de l'OMD

On peut concevoir que certains œdèmes seront plus sensibles à l'action des anti-VEGF et d'autres à l'action des corticoïdes. Existe-t-il des paramètres qui permettraient *a priori* de choisir un traitement plutôt qu'un autre ? Ces éléments font actuellement défaut même si certaines pistes ont déjà été évaluées. Une équipe a ainsi montré que le taux d'IL6 en chambre antérieure était un marqueur de sensibilité aux corticoïdes [1] (mais bien sûr ce paramètre n'est pas applicable en pratique). Une autre étude a montré que la turbidité du liquide intrarétinien appréciée en OCT était également un marqueur de sensibilité aux corticoïdes [2]. Mais

ces éléments restent à confirmer. Au final, il n'existe pas actuellement de marqueurs de sensibilité reconnus, permettant de guider, *a priori*, le choix du traitement.

Les études

À ce jour, aucune étude face/face n'a comparé un VEGF ayant une AMM avec l'implant de dexaméthasone. La seule étude publiée a comparé le bevacizumab (BVZ) (produit n'ayant pas d'AMM) à la dexaméthasone en implant (DXM) [3]. Au terme d'un an de suivi, l'acuité visuelle est meilleure dans le groupe BVZ que dans le groupe DXM (sans différence statistiquement significative), l'épaisseur rétinienne centrale est plus diminuée dans le groupe DXM, enfin en ce qui concerne le nombre d'IVT 8,6 IVT ont été nécessaires dans le groupe BVZ *versus* 2,7 dans le groupe DXM.

Cependant, ces résultats ne sont pas forcément transposables aux anti-VEGF ayant une AMM, car un certain nombre d'études suggèrent que les anti-VEGF n'ont pas tous une même efficacité. Ainsi, dans une étude, Nepomuceno *et al.* constatent une plus grande efficacité du ranibizumab par rapport au bevacizumab dans l'OMD [4].

Il convient d'attendre les résultats des autres études face/face à venir pour savoir si, avec des critères d'inclusion identiques, il existe une différence d'efficacité entre les molécules.

Les études qui auront le plus d'impact seront celles qui auront un long délai de suivi (d'au moins 2 ans) et des effectifs suffisants pour apprécier la balance bénéfique/risque de chacune des molécules.

L'efficacité attendue en termes d'acuité visuelle et la capacité à maintenir le gain sur la durée

Avec les anti-VEGF, le gain d'acuité visuelle à un an est compris entre 5,6 lettres et 12,7 lettres. Ce gain est maintenu dans la durée, comme l'atteste des études ayant jusqu'à 5 ans de suivi (**tableau I**).

Avec l'implant de dexaméthasone, le gain à un an est compris entre 2 et 5,6 lettres à un an, alors que ce gain à 6 mois est voisin dans une étude de 7 lettres (**tableau II**). La formation d'une cataracte chez la majorité des patients traités par corticoïdes explique cette diminution progressive de l'acuité visuelle au cours du suivi, alors que

Anti-VEGF à un an	
Étude (molécule)	AV à 1 an
VIVID/VISTA (aflibercept)	+ 10,5 à 12,7 lettres
RESTORE (ranibizumab)	+ 6,1 lettres
DRCR net (ranibizumab)	+ 9 lettres
RISE AND RIDE (ranibizumab)	+ 10 à 11 lettres
BEVORDEX (bevacizumab)	+ 8,6 lettres
BOLT (bevacizumab)	+ 5,6 lettres
Gain à un an compris en 5,6 lettres et 12,7 lettres	

TABLEAU I : Évolution de l'acuité visuelle sous anti-VEGF [7-10].

Dexaméthasone	
Étude	AV
MOZART	+ 7,6 lettres à 6 mois
MEAD	+ 2 à 3 lettres à 1 an
BEVORDEX	+ 5,6 lettres à 1 an
Gain compris entre 2 et 7,6 lettres à 1 an	

TABLEAU II : Évolution de l'acuité visuelle sous implant de dexaméthasone [3, 5, 11].

l'acuité visuelle se maintient chez le pseudophaque [5].

Le besoin en IVT

Le recours en IVT est beaucoup plus important au cours de la première année en cas de traitement par anti-VEGF avec, le plus souvent, plus de 7 IVT que dans le groupe de patients traités par implant de dexaméthasone avec moins de 3 IVT la première année [3].

Il convient de rappeler que le suivi de la tolérance des corticoïdes ne permet pas de se dédouaner d'une surveillance rapprochée au cours des 6 premiers mois, et qu'au-delà des 6 mois initiaux de traitement, le besoin en IVT d'anti-VEGF va avoir tendance à baisser significativement [6].

Le terrain

De récentes études ont confirmées que les anti-VEGF ralentissaient la progression de la rétinopathie diabétique (RD) périphérique [7]. En conséquence, il paraît légitime de proposer ce type de traitement en cas de rétinopathie diabétique périphérique sévère mal contrôlée. On est dans l'attente d'études de même type avec les corticoïdes pour savoir si ces derniers ont le même effet protecteur vis-à-vis de la progression de la RD périphérique.

Le statut vitréen ne semble pas influencer l'évolution sous traitement. En effet anti-VEGF et corticoïdes n'auraient pas une efficacité diminuée en cas de vitrectomie (AAO 2014).

La tolérance

La tolérance locale des anti-VEGF est excellente, mais sur le plan général il persiste un doute sur l'innocuité de cette classe thérapeutique au regard du risque thromboembolique.

La tolérance générale des corticoïdes est excellente. Sur le plan local, avec un suivi de 3 ans, 60 % environ des patients ayant eu l'implant de dexaméthasone ont été opérés de cataracte (*versus* 7 % dans le groupe témoin), et moins d'un tiers des patients ont eu besoin d'un traitement hypotonisant [5].

Au final, il est légitime de proposer chez le phaque, en première intention, des IVT d'anti-VEGF. Chez le pseudophaque, les deux classes thérapeutiques anti-VEGF et corticoïdes peuvent être utilisées. En cas de RD périphérique sévère mal contrôlée, l'utilisation d'un anti-VEGF est pertinente. En ce qui concerne la tolérance, en cas d'accident vasculaire cérébral récent on privilégie les corticoïdes, en cas d'hypertonie oculaire mal contrôlée les anti-VEGF. Enfin, si un patient refuse l'idée d'avoir des IVT répétées au cours de la première année, les cor-

ticoïdes sont à privilégier, en insistant auprès du patient que cela ne le dispense pas d'une surveillance régulière pour détecter les effets secondaires.

Bibliographie

1. JEON S, LEE WK. Effect of intravitreal triamcinolone in diabetic macular edema unresponsive to intravitreal bevacizumab. *Retina Phila Pa*, 2014;34:1606-1611.
2. LEE K, CHUNG H, PARK Y *et al*. Efficacy of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor or steroid injection in diabetic macular edema according to fluid turbidity in optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol KJO*, 2014;28:298-305.
3. GILLIES MC, LIM LL, CAMPAIN A *et al*. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*, 2014;121:2473-2481.
4. NEPOMUCENO AB, TAKAKI E, PAES DE ALMEIDA FP, *et al*. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2013 Sep;156(3):502-10.e2.
5. BOYER DS, YOON YH, BELFORD R *et al*. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:1904-1914.
6. ELMAN MJ, AYALA A, BRESSLER NM *et al*. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*, 2015;122:375-381.
7. IP MS, DOMALPALLY A, SUN JK *et al*. Long-term Effects of Therapy with Ranibizumab on Diabetic Retinopathy Severity and Baseline Risk Factors for Worsening Retinopathy. *Ophthalmology*, 2015;122:367-374.
8. ELMAN MJ, AIELLO LP, BECK RW *et al*. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2010;117:1064-1077.e35.
9. KOROBELNIK JF, DO DV, SCHMIDT-ERFURTH U *et al*. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:2247-2254.
10. RAJENDRAM R, FRASER-BELL S, KAINES A *et al*. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*, 2012;130:972-979.
11. GUIGOU S, HAJJAR C, PARRAT E *et al*. Multicenter Ozurdex® assessment for diabetic macular edema: MOZART study. *J Fr Ophthalmol*, 2014;37:480-485.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.