Occlusions veineuses rétiniennes et anti-VEGF

RÉSUMÉ : L'œdème maculaire est souvent responsable d'une importante baisse visuelle chez les patients atteints d'occlusion veineuse rétinienne et sa prise en charge thérapeutique reste difficile. L'élévation du taux de VEGF dans les occlusions veineuses rétiniennes a fait proposer les injections intravitréennes d'anti-angiogéniques comme nouvelle stratégie thérapeutique.

Les résultats de ces traitements sont encourageants à court terme, montrant des améliorations visuelles avec diminution rapide de l'œdème maculaire, mais les injections doivent être répétées car leur effet est souvent transitoire. Ces nouvelles molécules nous apportent de nouveaux outils thérapeutiques dont la place reste à déterminer dans nos stratégies de traitement d'une maladie chronique comme l'œdème maculaire des occlusions veineuses rétiniennes.

→ **S. NGHIEM-BUFFET**
Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, PARIS.
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Les occlusions veineuses rétiniennes (OVR) représentent la pathologie vasculaire rétinienne la plus fréquente après la rétinopathie diabétique (***fig. 1***).

Leur prise en charge a été jusqu'à présent guidée par deux études : *the Central Vein Occlusion Study* (CVOS) [1] et *the Branch Vein Occlusion Study* (BVOS) [2] qui ont montré que le laser était efficace dans la prévention et le traitement de la néovascularisation rétinienne, du glaucome néovasculaire et dans le traitement de l'œdème maculaire des occlusions de branche rétinienne.

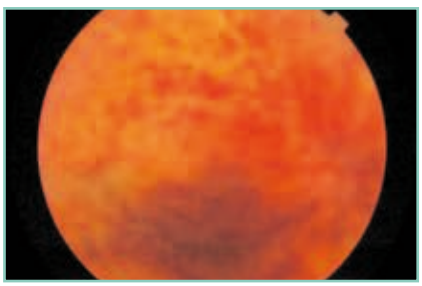

FIG. 1 : Occlusion de la veine centrale de la rétine.

Récemment, plusieurs études ont testé les anti-angiogéniques dans le traitement de l'œdème maculaire des OVR avec des résultats encourageants, associant amélioration visuelle et diminution de l'œdème maculaire.

Logique du traitement anti-VEGF

Le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) est impliqué dans les mécanismes de modulation de la perméabilité vasculaire [3]. Il est responsable de diffusions permanentes capillaires et de néovascularisations. Il agit en altérant la coformation des jonctions serrées des cellules endothéliales vasculaires rétiniennes.

Le VEGF est surexprimé dans les occlusions veineuses centrales de la rétine humaine [4]. On observe ainsi d'importantes concentrations de VEGF dans le vitré et l'humeur aqueuse chez les patients avec une occlusion de la veine centrale de la rétine.

Ainsi, l'inhibition du VEGF apparaît comme une stratégie possible pour réduire l'œdème maculaire, mais aussi pour supprimer la néovascularisation compliquant les occlusions veineuses rétiniennes.

Bévacizumab et traitement de l'œdème maculaire des OVR

Les premières publications disponibles sur le traitement par anti-angiogéniques de l'œdème maculaire des OVR ont testé le bévacizumab [5]. Ce sont des cas cliniques et des séries de cas, avec des études rétrospectives mais également prospectives, un nombre de cas croissant avec un suivi pouvant atteindre 2 ans mais sans aucune étude contrôlée ou randomisée. Cependant, ces premières études ont montré un bénéfice du bévacizumab sur l'œdème maculaire des OVR.

1. Bévacizumab dans les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR)

● *Bénéfice du bévacizumab dans les OVCR et gain d'acuité visuelle*

L'ensemble de ces études montre un bénéfice des injections de bévacizumab sur l'œdème maculaire des OVCR avec une diminution rapide de l'épaisseur rétinienne centrale à l'OCT, et cela dès la première semaine suivant l'injection. On observe, en général, un gain d'acuité visuelle, mais l'effet du bévacizumab est décrit le plus souvent comme transitoire. Le pic d'acuité visuelle se situe autour de la quatrième semaine suivant l'injection. Puis une nouvelle baisse d'acuité visuelle survient, précédée par une augmentation de l'épaisseur maculaire à l'OCT. Cet examen serait donc l'élément de surveillance majeur pour poser l'indication de retraitement. L'efficacité du bévacizumab semble concerner les formes ischémiques comme les formes perfusées de la maladie.

L'effet maximal du bévacizumab serait obtenu dès la première injection et il n'y aurait pas d'effet cumulatif des doses. Une bonne réponse à la première injection avec amélioration visuelle serait un bon facteur prédictif du bénéfice à long terme de ce traitement.

● *Efficacité du bévacizumab chez les patients non répondeurs aux autres traitements*

Le bévacizumab dans l'œdème maculaire des OVCR peut avoir un intérêt chez les patients déjà traités par triamcinolone, laser ou chirurgie. D'une part le bévacizumab n'entraîne pas d'hypertonie oculaire, d'autre part il pourrait y avoir une efficacité chez les patients non répondeurs aux autres traitements.

Le bévacizumab a pour avantages, par rapport à la triamcinolone, de pouvoir être utilisé chez les patients dont la tension oculaire croît sous corticoïdes et de ne pas augmenter le risque de progression de la cataracte. Son efficacité à court terme semble similaire à celle de la triamcinolone. En revanche, le bévacizumab présente comme inconvénients des injections probablement plus fréquentes et un risque théorique d'effets secondaires systémiques. Il pourrait y avoir un intérêt à un traitement combiné associant triamcinolone et bévacizumab.

● *Quand faut-il traiter l'œdème maculaire des OVCR ?*

Les résultats des études sont loin d'être concordants. Le gain d'acuité visuelle pourrait être supérieur dans les yeux naïfs. Si certains auteurs pensent que le bévacizumab est efficace même à distance du début de l'occlusion veineuse [6], d'autres rapportent un gain supérieur si le traitement est débuté précocement dans les 3 premiers mois [7]. Le traitement précoce donnerait des résultats sur l'œdème maculaire et l'acuité visuelle, mais également sur la diminution des hémorragies rétiniennes, sur la tortuosité vasculaire et sur l'œdème papillaire.

● *Tolérance*

La tolérance du traitement par injection de bévacizumab est particulièrement bonne. Rares sont les complications locales rapportées sur l'ensemble des cas traités : 1 cas d'endophtalmie isolé, 2 cas d'occlusion artérielle rétinienne, 1 cas de conversion vers une forme non perfusée. Aucun effet systémique n'a été rapporté. Aucun effet toxique sur l'électrorétinogramme n'a été retrouvé avec, à l'inverse, une amélioration significative des réponses électriques fovéolaires et parafovéolaires à l'électrorétinogramme multifocal [8].

Aucun effet négatif sur le développement des collatérales n'a été rapporté. Après leur apparition, les injections de bévacizumab seraient moins nécessaires.

2. Bévacizumab dans le traitement de l'œdème maculaire des occlusions de branche veineuse (OBV)

● *Efficacité du bévacizumab dans les OBV*

Comme pour les OVCR, plusieurs études rétrospectives et prospectives non randomisées ont rapporté efficacité et bonne tolérance des injections intravitréennes de bévacizumab chez des patients avec œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne [3] (***fig. 2 et 3***). Le bévacizumab peut être efficace alors que des traitements préalables ont échoué.

De multiples injections sont en général nécessaires pour maintenir une stabilisation de l'acuité visuelle et de l'état maculaire. Il existe une grande variabilité dans la fréquence des injections et dans l'intervalle des traitements. On peut parfois constater la disparition de l'œdème maculaire après une seule injection.

● *Bévacizumab versus laser*

Par rapport au laser, le bévacizumab présente l'intérêt d'être efficace dans les formes aiguës mais également dans les

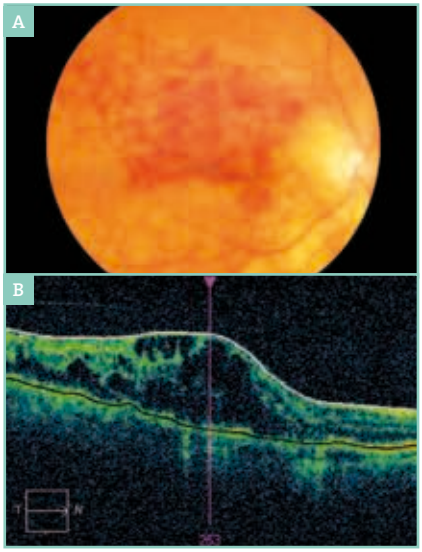

Fig. 2 : Patiente de 78 ans. Baisse visuelle de l'OD par occlusion de la branche veineuse temporale supérieure. **A :** hémorragies rétiniennes et œdème rétinien dans le territoire de la branche veineuse occluse. **B :** œdème maculaire à OCT.

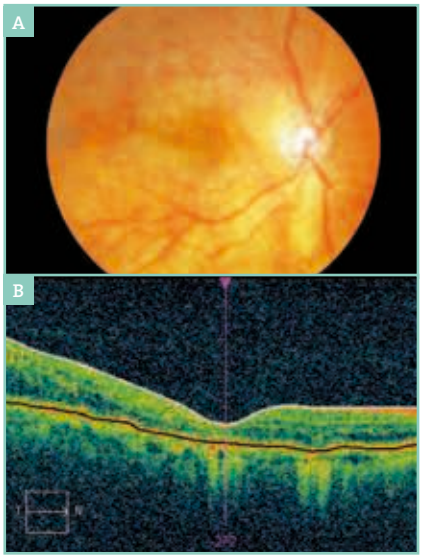

Fig. 3 : Même patiente après 4 IVT d'anti-VEGF. **A :** régression des hémorragies rétiniennes avec amélioration visuelle. **B :** régression de l'œdème maculaire à l'OCT.

formes chroniques. Il n'est pas limité par l'existence d'hémorragies maculaires et peut être initialisé de façon très précoce.

On pourrait aussi envisager un traitement combiné associant le laser maculaire au bévacizumab. Le bévacizumab débuté de façon précoce permettrait de réaliser une photocoagulation en *grid* dans un deuxième temps.

Ranibizumab dans les traitements de l'œdème maculaire des OVR

Deux larges études multicentriques randomisées viennent d'évaluer le ranibizumab comparé à un groupe contrôle dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à une OCVR (étude CRUISE [9]) et à une OBVR (étude BRAVO [10]).

1. Pour l'étude CRUISE

Cette étude a porté sur 392 patients avec œdème maculaire secondaire à une OVCR, randomisés en trois groupes, injections mensuelles de ranibizumab 0,3 mg (132 patients) ou 0,5 mg (130 patients) ou injections placebo (130 patients). Ces patients ont été traités tous les mois pendant les 6 premiers mois. Après le 6e mois, les patients ont été suivis pendant 1 an et retraités uniquement si besoin, le groupe placebo recevant 0,5 mg de ranibizumab et les groupes 0,3 et 0,5 mg recevant leur dose assignée. Pour 69 % des patients, l'OVCR datait de moins de 3 mois. L'acuité visuelle à l'inclusion devait être située entre 20/40 et 20/320 avec une moyenne de 20/100 dans tous les groupes. L'épaisseur centrale fovéale moyenne initiale était de 680 µm.

Les yeux traités par ranibizumab ont montré une rapide résolution de l'œdème maculaire : en moyenne 400 µm au 7e jour. En revanche, dans le groupe placebo, l'épaisseur centrale ne se réduisait que de façon très lente, avec une régression à 500 µm en moyenne à 6 mois. A 6 mois, 47 % des patients des deux groupes traités par ranibizumab ont gagné trois lignes d'acuité visuelle, comparé à 17 % pour le groupe placebo.

Dans les groupes traités par ranibizumab, l'acuité visuelle était améliorée de 12 lettres (0,3 mg) et de 14 lettres (0,5 mg) à 6 mois par rapport au groupe placebo. L'épaisseur centrale fovéale était réduite dans les deux groupes ranibizumab d'une moyenne de 434 µm (0,3 mg) et 452 µm (0,5 mg) par rapport à l'état initial. L'épaisseur centrale fovéale dans le groupe placebo a seulement été réduite de 168 µm. Par ailleurs, on a observé une diminution des hémorragies dans le groupe traité par ranibizumab à 6 mois par rapport au début de l'étude et par rapport au groupe placebo.

2. Pour l'étude BRAVO

Cette étude a porté sur 392 patients ayant un œdème maculaire secondaire à une OBVR. Pour plus de la moitié des patients (65 %), l'OBVR datait de moins de 3 mois. L'acuité visuelle à l'inclusion devait être située entre 20/400 et 20/40 avec une moyenne de 20/80. L'épaisseur rétinienne centrale était en moyenne à 520 µm. Les patients ont été randomisés en trois groupes, injections mensuelles de ranibizumab 0,3 mg (134 patients) ou 0,5 mg (131 patients) ou placebo (132 patients). Tous les patients pouvaient recevoir un traitement par laser à partir du 3e mois si l'acuité visuelle était inférieure à 20/40, ou l'épaisseur centrale fovéolaire supérieure à 250 µm, ou en cas de gain visuel inférieur à 5 lettres ou en cas de réduction de l'épaisseur centrale fovéale de moins de 50 µm. Après les 6 premiers mois, les patients ont été suivis pendant 1 an et retraités par ranibizumab si besoin, le groupe placebo recevant 0,5 mg de ranibizumab et les groupes 0,3 et 0,5 mg recevant leur dose assignée.

L'acuité visuelle s'est améliorée rapidement dans les deux groupes traités par ranibizumab, dès le 7e jour. 55 % des patients du groupe 0,3 mg, 61 % des patients du groupe 0,5 mg et 28 % des patients du groupe placebo ont gagné trois lignes d'acuité visuelle à 6 mois.

Revues générales
Rétine

POINTS FORTS

- Gain d'acuité visuelle par diminution de l'œdème maculaire.
- Effet rapide souvent transitoire avec nécessité de réinjections fréquentes.
- Bonne tolérance locale et systémique.
- Peu de recul sur le long terme.
- Précautions lors d'un traitement hors AMM.

Le traitement par laser a été administré à 54 % du groupe placebo *versus* 18 % du groupe 0,3 mg de ranibizumab et 19 % du groupe 0,5 mg de ranibizumab. Une rapide réduction de l'œdème maculaire a été constatée de façon significative chez les patients traités par anti-VEGF. Il n'y a pas eu de différence significative d'effets secondaires entre les deux groupes.

Les études BRAVO et CRUISE confirment les résultats des études pilotes et montrent que l'œdème maculaire des occlusions de veines rétiniennes peut être contrôlé par les anti-VEGF, permettant alors une importante amélioration de l'acuité visuelle. Les anti-VEGF permettent une diminution des hémorragies rétiniennes. Retenons que ces deux études ont essentiellement inclus des patients dont l'OVR était récente (< 3 mois dans plus de 60 % des cas) et que les injections de ranibizumab étaient mensuelles pendant 6 mois. La production du VEGF dans les maladies vasculaires étant induite par l'ischémie, on peut penser que les OVR ont toutes un certain degré d'ischémie. Les anti-VEGF pourraient augmenter cette ischémie, aussi semble-t-il préférable de bien surveiller les patients ainsi traités, en particulier lorsqu'ils présentent des zones de mauvaise perfusion.

De nombreuses questions restent encore en suspens : est-ce que les gains d'acuité visuelle seront maintenus après 6 mois ? Combien de temps faudra-t-il supprimer l'expression du VEGF pour contrôler l'œdème maculaire ? La tolérance des injections se maintiendra-t-elle au-delà de 6 mois ? Est-ce que d'autres anti-VEGF pourraient être équivalents ou supérieurs au ranibizumab ? Est-ce que le traitement par ranibizumab à partir du 6e mois des patients du groupe placebo de l'étude BRAVO permettra d'obtenir d'aussi bons résultats visuels que les autres groupes à 1 an ?

Conclusion

Les anti-VEGF permettent de contrôler l'œdème maculaire des occlusions veineuses rétiniennes, mais pourraient aussi jouer un rôle dans le traitement de l'occlusion veineuse elle-même. Ils ont moins d'effets indésirables que la triamcinolone. Quel que soit l'anti-VEGF choisi, la tolérance est bonne, mais l'effet est souvent transitoire et des réinjections fréquentes semblent nécessaires pour maintenir le gain d'acuité visuelle.

Les études BRAVO et CRUISE ont démontré un gain d'acuité visuel significatif de plus de trois lignes chez 47 % des patients avec OVCR et chez 55 à 62 % des patients avec OBV avec des injections mensuelles de ranibizumab pendant 6 mois. Grâce à ces deux études, le ranibizumab vient d'être approuvé par la FDA pour le traitement de l'œdème maculaire causé par une occlusion veineuse rétinienne.

Reste encore à déterminer si ces bénéfices visuels seront maintenus à plus long terme chez ces patients. Enfin, n'oublions pas qu'en France, il s'agit encore d'un traitement hors AMM (*off-label*), ce qui impose une information complète des patients sur ses inconnues, effets secondaires et complications éventuels.

Bibliographie

1. The Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central retinal vein occlusion : the Central Vein Occlusion Sudy Group M Report. *Ophthalmology*, 1995 ; 102 : 1425-1433.
2. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch retinal occlusion. *Am J Ophthalmol*, 1984 ; 98 : 271-282.
3. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG *et al.* Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med,* 1994 ; 331 : 1480-1487.
4. Pe'er J, Folberg R, Itin A *et al.* Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 1998 ; 105 : 412-416.
5. Nghiem-Buffet S, Cohen SY. Occlusion veineuses rétiniennes : traitements anti-VEGF. *J Fr Ophtalmol,* 2009 ; 32 : 679-686.
6. Pournaras JA, Nguyen C, Vaudaux JD *et al.* Treatment of central retinal vein occlusion-related macular edema with intravitreal bevacizumab (Avastin) : preliminary results. *Klin Monatsbl Augenheilkd,* 2008 ; 225 : 397-400.
7. Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF *et al.* Early Bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol,* 2007 ; 144 : 864-871.
8. Moschos MM, Moschos M. Intraocular bevacizumab for macular edema due to CRVO. A multifocal-ERG and OCT study. *Doc Ophthalmol,* 2008 ; 116 : 147-152.
9. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP *et al.* Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion : six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*, 2010 ; 117 : 1124-1133.
10. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L *et al.* Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion : six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*, 2010 ; 117 : 1102-1112.

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