

Les anti-VEGF dans l'œdème maculaire diabétique

RÉSUMÉ : La prise en charge de l'œdème maculaire diabétique est en train de changer. L'arsenal thérapeutique inclut maintenant la classe des anti-VEGF. Ces molécules commencent à entrer dans notre pratique courante, alors que les premières publications des études de phase III commencent à apparaître.

Cependant, il n'y a pas encore de consensus sur les protocoles thérapeutiques. Par ailleurs, même si l'expérience de la DMLA nous a montré que l'injection intravitréenne est une procédure sûre, il convient de rester vigilant, chez les patients diabétiques, sur les potentiels effets secondaires locaux et généraux de ces molécules.



→ F. FAJNKUCHEN^{1,2},
C. ROHART^{2,3}

¹ Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS.

² Hôpital Avicenne, BOBIGNY,

³ CASTRIES.

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la principale cause de baisse de vision, dans les pays industrialisés, chez les patients en âge d'être professionnellement actifs. Malgré une meilleure prise en charge du diabète, la prévalence de cette affection ne cesse d'augmenter, faisant de l'OMD un véritable problème de Santé publique [1].

La prise en charge des facteurs de risque systémique (équilibre glycémique et tensionnel) est, rappelons-le, un préalable impératif avant tout autre traitement de l'OMD. Jusqu'à très récemment, la photocoagulation au laser était le seul traitement basé sur des preuves disponibles pour les patients présentant un œdème maculaire cliniquement significatif [2]. Ce traitement réduit de moitié le risque de baisse d'acuité visuelle modérée à 3 ans. Cependant, les gains d'acuité visuelle sont rares : seuls 3 % des patients ont un gain d'acuité visuelle supérieur à 3 lignes dans l'ETDRS [2].

La vitrectomie a également des indications dans l'OMD en cas de traction vitréomaculaire. Cependant, les indications sont peu fréquentes, la technique est invasive, et la récupération

visuelle inconstante. Ces constatations ont conduit à proposer des alternatives thérapeutiques à la photocoagulation et à la vitrectomie, notamment l'administration de produits amenés par le biais d'injections intravitréennes.

La première molécule utilisée dans cette indication est un corticostéroïde : l'acétate de triamcinolone, dont les principaux effets secondaires, en limitant l'utilisation, sont la survenue d'une cataracte et l'apparition d'une hypertension. Les anti-VEGF sont depuis peu l'objet de toutes les attentions dans ce domaine. En janvier 2011, un anti-VEGF, le ranibizumab, vient d'obtenir une AMM européenne dans le traitement de l'OMD. Nous nous proposons de faire une revue de la littérature portant sur l'utilisation des anti-VEGF dans l'OMD.

Rationnel de l'utilisation des anti-VEGF dans l'OMD

Le VEGF est un facteur pro-angiogénique, qui a par ailleurs une activité vasoperméable et pro-inflammatoire. L'expression du VEGF augmente sous l'effet de l'hypoxie. Des taux élevés de VEGF sont constatés dans le vitré et au

niveau de la rétine dans la rétinopathie diabétique [3].

Le VEGF est responsable de multiples altérations endothéliales affectant l'intégrité structurelle des microvaisseaux rétiens, entraînant une extravasation des protéines plasmatiques vers le compartiment extracellulaire. De ce fait, l'inhibition du VEGF peut constituer une option thérapeutique dans la prise en charge de l'OMD.

Dans la pratique courante, 3 anti-VEGF sont utilisés : le bevacizumab, le ranibizumab et le pégaptanib sodium.

Les études

1. Pégaptanib sodium (Macugen)

L'étude 1013 est une étude de phase III visant à évaluer l'efficacité du pégaptanib sodium dans l'OMD. Ses résultats ont été présentés au WOC en 2010. Elle a inclus 280 patients et a comparé deux groupes : placebo *versus* pégaptanib sodium (toutes les 6 semaines la première année, puis PRN la deuxième année).

Le laser était possible dans les deux groupes tous les 3 mois à partir de la 18^e semaine. La variation d'AV est de 1 lettre dans le groupe placebo et de 6 lettres dans le groupe pégaptanib sodium à 2 ans. 9 injections ont été réalisées en moyenne au cours de la première année. 37 % des patients ont un gain supérieur à 2 lignes dans le groupe pégaptanib [3]. La fréquence de réinjection pourrait diminuer au cours de la deuxième année.

	Gain moyen d'AV			Gain de plus de 3 lignes			Acuité visuelle > 5/10		
	RBZ	Laser	RBZ + laser	RBZ	laser	RBZ + laser	RBZ	laser	RBZ + laser
6 mois	7,4	0,5	3,8	21 %	0 %	6 %	39 %	24 %	29 %
24 mois	7,7	5,1	6,8	24 %	18 %	26 %	45 %	44 %	34 %

TABLEAU I : Résultats visuels dans l'étude READ2.

2. Ranibizumab

Nous disposons pour cette molécule des résultats de quatre grandes études, les études READ 2, RESOLVE, RESTORE et DRRCNet ; d'autres études de phase III sont en cours : RISE, RIDE.

● Etude READ-2

L'étude READ-2 [4, 5] a comparé trois groupes de traitements avec un schéma thérapeutique différent entre les 6 premiers mois et les mois suivants. 126 patients ont été inclus. Au cours des 6 premiers mois, trois types de traitements sont évalués :

- ranibizumab (RBZ) seul,
- laser focal ou en grid,
- une combinaison des deux traitements.

Une première évaluation à 6 mois a été effectuée puis, ensuite, les patients ont été suivis tous les 2 mois. Dans le groupe 1, une nouvelle injection était réalisée lorsque l'épaisseur rétinienne centrale était supérieure à 250 µm. Dans le groupe 2, les patients étaient suivis tous les 2 mois. En cas d'épaisseur rétinienne centrale supérieure à 250 µm, les patients **pouvaient bénéficier d'une IVT de ranibizumab** ou d'une séance de laser si la dernière datait de plus de 3 mois. Dans le groupe 3, le traitement était administré tous les 3 mois (traitement combiné ou IVT seule).

Le suivi était de 24 mois, avec des résultats préliminaires à 6 mois. Les résultats, en termes d'AV, sont résumés dans le **tableau I**. La diminution de l'épaisseur rétinienne centrale (ERC) est plus importante lorsque du laser a été réalisé.

Les auteurs constatent, au terme du suivi, une absence de différence significative d'acuité visuelle entre les trois groupes, avec un meilleur devenir anatomique et une diminution du nombre des injections dans les groupes ayant eu du laser. Cependant, c'est dans le groupe traité initialement par un régime intensif d'injections que l'on constate une plus grande préservation de la fonction visuelle en cas de contrôle anatomique de l'œdème.

Les auteurs recommandent un régime initial de traitement intensif par RBZ suivi d'une période où le RBZ est administré en cas de récurrence, associé à du laser pour tenter de diminuer le recours aux réinjections.

● Etude RESOLVE

L'étude RESOLVE [6] est une étude de phase II comparant sur 12 mois le RBZ en monothérapie à un groupe placebo. Trois groupes ont été analysés, groupe 1 (51 patients) ayant bénéficié de RBZ à 0,3 mg, groupe 2 (51 patients) ayant bénéficié de RBZ à 0,5 mg et groupe 3 (49 patients) ayant reçu un placebo.

A partir du premier mois en cas d'efficacité insuffisante, la dose de ranibizumab peut être doublée à 0,1 mL (de 0,3 à 0,6 mg et de 0,5 à 1 mg). La surveillance était mensuelle. Les résultats sont résumés dans le **tableau II**. L'amélioration sur l'AV et l'ERC peut apparaître dès le premier mois. 10,2 ± 2,5 IVT ont été pratiqués dans les groupes RBZ. **Du laser a été réalisé chez seulement 34,7 % des patients du groupe placebo et 4,9 % des patients des groupes RBZ (tableau II).**

	RBZ	Placebo
Variation d'AV	10,3	-1,4
Gain d'au moins 10 lettres	60,8 %	18,4 %
Variation d'ERC	-194 µm	-48 µm

TABLEAU II : Variation d'acuité visuelle et d'épaisseur rétinienne dans l'étude RESOLVE.

Les auteurs concluent à la supériorité du RBZ sur le placebo en termes d'acuité visuelle et d'épaisseur rétinienne centrale. Le profil de tolérance est comparable à celui qui était constaté dans les études DMLA.

● **DRCRnet Study**

Cette vaste étude (854 yeux étudiés) a évalué l'efficacité du RBZ et de la triamcinolone associés à du laser *versus* laser seul dans le traitement de l'OMD [7]. Les injections pourraient permettre une réduction rapide de l'OMD, autorisant ainsi une récupération visuelle non différée, tandis que les effets du laser qui s'installent plus tardivement pourraient permettre de maintenir les bénéfices du traitement sur la durée.

Les patients ont été répartis en quatre groupes :

- groupe 1 : laser seul (n = 293),
- groupe 2 : RBZ, puis laser dans la semaine (n = 187),
- groupe 3 : RBZ, puis laser si nécessaire, retardé d'au moins 24 semaines (n = 188),
- groupe 4 : triamcinolone, puis laser dans la semaine (n = 186).

Les patients ont eu 8-9 IVT au cours de la première année, puis 2-3 IVT dans la seconde année dans les groupes RBZ, et 3 IVT l'année 1 et une injection l'année 2 dans le groupe triamcinolone.

Les résultats en termes d'acuité visuelle sont résumés dans le **tableau III**. La réduction de l'ERC est plus importante dans les groupes RBZ que dans le groupe laser seul. Il convient de noter dans le groupe triamcinolone que le sous-groupe des patients pseudophaques ont des acuités visuelles comparables à ce qui est observé dans le groupe RBZ.

Les auteurs concluent à la supériorité de l'association ranibizumab-laser sur la photocoagulation.

● **Etude RESTORE**

L'étude RESTORE [8] a comparé trois groupes de traitement :

- ranibizumab en monothérapie,
- laser,
- ranibizumab plus laser.

345 patients ont été inclus, 3 injections ont été réalisées initialement, suivies d'un régime PRN de retraitement avec un rythme de contrôle mensuel. Le suivi est de 12 mois, le critère principal évalué est la variation de l'acuité visuelle.

Les variations d'AV sont résumées dans le **tableau IV**. Une diminution de l'ERC de 60 microns est observée dans le groupe laser et de 120 microns dans les groupes ranibizumab. 7 IVT ont été réalisés en moyenne dans les groupes IVT.

Les auteurs concluent à la supériorité du RBZ sur le laser en termes d'acuité visuelle et à l'absence de supériorité évidente de l'association RBZ-laser par rapport à RBZ seul.

3. Bevacizumab

Cet anti-VEGF est déjà largement utilisé dans la pathologie ophtalmologique exsudative, notamment dans la néovascularisation choroïdienne et dans l'occlusion veineuse. Il convient de rappeler

que cette molécule n'a aucune AMM en ophtalmologie.

>>> Chung a rapporté sur une série rétrospective l'efficacité du bevacizumab dans l'œdème maculaire diabétique, mais sur un suivi limité [9].

>>> Dans l'étude PACORES d'Aravelo, l'efficacité du bevacizumab à deux doses (1,25 mg et 2,5 mg) a été évaluée [10]. Il s'agit d'une étude rétrospective et comparative avec des résultats à 24 mois. Les IVT de bevacizumab stabilisent ou améliorent l'acuité visuelle dans 96,4 % des cas, et la dose minimale de 1,25 mg est suffisante.

>>> Haritoglou et Kook ont également évalué l'effet du bevacizumab dans l'œdème maculaire, mais sur des études prospectives et des suivis plus longs (de 6 semaines à 12 mois), avec des résultats très encourageants [11, 12].

>>> Soheilan a comparé sur une étude prospective à 3 bras l'effet du bevacizumab seul, du bevacizumab associé aux corticoïdes, et enfin du laser. Dans la première étude de Soheilan, le groupe bevacizumab seul donne de meilleurs résultats en termes d'acuité visuelle comparé au traitement laser, sans effet secondaire notable de bevacizumab. Cependant, dans cette étude, le suivi est

	Laser seul	RBZ Laser immédiat	RBZ Laser différé	Triamcinolone Laser immédiat
Gain d'AV lettres EDTRS	3	9	9	4
Gain supérieur à 10 lettres	28 %	50 %	47 %	33 %
Perte supérieure à 10 lettres	13 %	4 %	3 %	14 %

TABLEAU III : Variation d'AV dans l'étude DRCRnet.

	RBZ	Laser	RBZ-Laser
Gain d'acuité visuelle	6,8	0,9	6,4
Gain supérieur à 10 lettres	37 %	16 %	43 %
Perte supérieure à 10 lettres	4 %	13 %	4 %

TABLEAU IV : Variation d'AV et d'ERC dans l'étude RESTORE.

court (12 semaines) et il s'agissait d'un traitement unique [13].

Suite à cette première série, les auteurs ont répété la même étude avec davantage de patients, des retraitements et un suivi plus long [14]. Les résultats de la seconde étude montrent qu'il existe une augmentation de deux lignes ou plus d'acuité visuelle dans 37 % des cas dans le groupe bevacizumab seul, 25 % des cas dans le groupe bevacizumab et triamcinolone, et enfin dans 15 % des cas dans la groupe laser.

>>> Enfin, dans l'étude BOLT [15, 16], qui est la seule étude évaluant de façon prospective randomisée l'effet du bevacizumab par rapport au laser, on constate que le bevacizumab est plus efficace à un an dans l'œdème maculaire diffus en termes d'acuité visuelle et de diminution de l'épaisseur maculaire que le laser.

En effet, la proportion de patients gagnant plus de 10 lettres ETDRS à 12 mois est 5,1 fois plus importante dans le groupe bevacizumab que dans le groupe laser, et la diminution de l'épaisseur maculaire est significative à 12 mois dans le groupe bevacizumab alors qu'elle ne l'est pas dans le groupe laser.

Profil de tolérance

Dans les différentes études, il n'y a pas eu de différence significative entre les différents groupes en ce qui concerne la fréquence des effets secondaires locaux et généraux, notamment en ce qui concerne le risque d'endophtalmie.

Dans l'étude RESOLVE, le taux d'endophtalmie est supérieur au taux constaté dans les études DMLA, mais les faibles effectifs ne permettent de tirer aucune conclusion. Il convient de noter qu'une analyse récente des patients diabétiques au sein des études MARINA, ANCHOR, PIER a révélé que le taux d'endophtalmie n'est pas plus élevé chez les

patients diabétiques (0,4 %) que chez les non diabétiques (0,5 %) [17]. Rappelons, par ailleurs, que sur le plan local, l'administration des anti-VEGF a été incriminée dans la survenue de décollements de rétine tractionnels chez des patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante.

Sur le plan général, il n'a pas été constaté d'augmentation des effets secondaires systémiques, notamment des accidents thrombo-emboliques.

Synthèse des résultats des études

Il est encore difficile de définir la place des anti-VEGF dans l'arsenal thérapeutique de l'OMD et aucune étude n'a comparé les différents anti-VEGF entre eux.

Il semble ressortir des différentes études que sur l'acuité visuelle le RBZ soit plus efficace que le placebo (étude RESOLVE) et plus efficace que le laser seul (étude RESTORE, DRRCrnet). Il semble, par ailleurs, qu'un régime initial comportant des injections fréquentes soit nécessaire pour améliorer le plus rapidement possible la vision et pour préserver sur le long terme des baisses d'AV (étude READ-2).

Par la suite, et à partir de la deuxième année, le nombre d'injections pourrait diminuer (étude DRRCrnet). Les traitements combinés laser plus anti-VEGF ne font pas mieux, semble-t-il, que la monothérapie en termes d'acuité visuelle, même si certaines études suggèrent une diminution de la fréquence des retraitements (étude READ-2).

De même, l'adjonction de triamcinolone au bevacizumab n'apporte pas de bénéfice supplémentaire (étude DRRCrnet). L'effet sur l'ERC est retrouvé dans toutes les études, mais il convient de signaler qu'il n'y a pas toujours de corrélation entre la diminution de l'ERC et la récupération visuelle en raison des dégâts

induits par l'OMD (altérations des photorécepteurs, altérations de l'EP, dépôts de lipides, ischémie maculaire).

En ce qui concerne les effets secondaires : à ce jour, le taux d'endophtalmie ne semble pas plus élevé chez les diabétiques que chez les non diabétiques, et il n'a pas été retrouvé de surreprésentation des effets secondaires systémiques, notamment cardiovasculaires. Il convient cependant de rester très attentifs aux risques infectieux et cardiovasculaires chez les patients diabétiques.

On peut actuellement proposer ce type de traitement en cas d'œdème maculaire diffus sans évidence de composante focale, en cas d'échec d'un traitement laser rigoureusement effectué, ou en cas de microanévrismes trop proches du centre. A l'inverse, en cas de maculopathie ischémique, l'utilisation des anti-VEGF est discutable : en effet, une étude a montré une diminution de l'acuité visuelle chez des patients présentant un élargissement de la ZAC ou une rupture de la ZAC traitée par anti-VEGF [9].

Dans les autres cas d'œdème maculaire mixte, la place du RBZ reste à préciser, notamment parce qu'un certain nombre de patients (environ 20 %) sont de bons ou très bon répondeurs au laser.

Il faudrait donc pouvoir disposer de facteurs prédictifs permettant d'identifier quels sont les patients bons ou mauvais répondeurs au laser et quels sont les patients bons ou mauvais répondeurs aux anti-VEGF. Malheureusement, les études n'ont pas réussi à ce jour à découvrir ces facteurs prédictifs de réponse à chacun des traitements.

L'œdème maculaire focal pur reste une indication de la photocoagulation.

Au total, les différentes études montrent que les anti-VEGF sont en place de devenir des acteurs majeurs dans la prise en charge de l'OMD, mais leur place défi-

nitive reste encore à définir. Leur utilisation dans cette indication nécessite au moins au cours de la première année une fréquence élevée de réinjections, touchant dans de nombreux cas les deux yeux. Il convient d'être vigilant sur la tolérance de ces molécules, et une réflexion sur l'organisation pratique des IVT dans ce cadre est indispensable.

Bibliographie

1. MASSIN P, ERGINAY A, GAUDRIC A. Rétinopathie diabétique. Ed. Elsevier (2010), Paris.
2. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*, 1985; 103: 1796-1806.
3. SALAM A, DACOSTA J, SIVAPRASAD S. Anti-vascular endothelial growth factor agents for diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol*, 2010; 94: 821-826.
4. NGUYEN QD, SHAH SM, KHWAJA AA *et al*. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*, 2010; 117: 2146-2151.
5. NGUYEN QD, SHAH SM, HEIER JS *et al*. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*, 2009; 116: 2175-2181.
6. MASSIN P, BANDELLO F, GARWEG JG *et al*. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*, 2010; 33: 2399-2405.
7. DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK, ELMAN MJ, AIELLO LP *et al*. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2010; 117: 1064-1077.
8. BOSCIA F. Current approaches to the management of diabetic retinopathy and diabetic

POINTS FORTS

- ➔ Les anti-VEGF autorisent un gain d'acuité visuelle de plus de 10 lettres chez 40 % à 60 % des patients.
- ➔ Ce bénéfice visuel est obtenu plus rapidement qu'avec la photocoagulation.
- ➔ Les injections intravitréennes au cours de la première année sont fréquentes, la fréquence d'injection pourrait diminuer à partir de la deuxième année.
- ➔ La tolérance locale et générale est bonne, mais un suivi à plus long terme est nécessaire pour confirmer ce point chez les patients diabétiques.

9. CHUNG EJ, ROH MI, KWON OW *et al*. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Retina*, 2008; 28: 957-963.
10. ARAVELO JF, SANCHEZ JG, WU L *et al*. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology*, 2009; 116: 1488-1497.
11. HARITOGLOU C, KOOK D, NEUBAUER A *et al*. Intravitreal bevacizumab therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*, 2006; 26: 999-1005.
12. KOOK D, WOLF A, KREUTZER T *et al*. Long-term effect of intravitreal bevacizumab in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina*, 2008; 28: 1053-1060.
13. SOHEILIAN M, RAMEZANI A, BIJANZADEH B *et al*. Intravitreal bevacizumab injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina*, 2007; 27: 1187-1195.
14. SOHEILIAN M, RAMEZANI A, OBUDI A *et al*. Randomized trial of intravitreal bevacizu-

mab alone or combined with triamcinolone versus macular diabetic photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2009; 116: 1142-1150.

15. MICHAELIDES M, FRASER-BELL S, HAMILTON R *et al*. Macular perfusion determined by FFA at the four month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT Study). Report 1. *Retina*, 2010; 30: 781-786.
16. MICHAELIDES M, KAINES A, HAMILTON R *et al*. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT Study). Report 2. *Ophthalmology*, 2010; 117: 1078-1086.
17. LANZETTA P, BURIAN G, WEICHSSELBERGER A *et al*. Safety profiles of diabetic versus non-diabetic AMD patients in randomized controlled clinical studies with ranibizumab. Poster presented at the Annual Meeting of the Association for Research in Vision and *Ophthalmology*, 2010.

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