

LE DOSSIER

Les occlusions veineuses rétiniennes

SCORE, GENEVA, CRUISE : les résultats des études

RÉSUMÉ : Au cours des occlusions veineuses rétiniennes, l'évolution spontanée ou avec traitement de l'acuité visuelle reste difficile à prédire. L'œdème maculaire représente cependant la principale cause de baisse d'acuité visuelle et les anti-VEGF, comme les corticoïdes, ont un effet anti-œdémateux important.

Les études qui évaluent la réponse à ces médicaments, en particulier les études avec tirage au sort et groupe témoin – SCORE pour la triamcinolone, GENEVA pour l'implant intravitréen de dexaméthasone et CRUISE pour le ranibizumab –, sont difficiles à comparer entre elles parce qu'elles concernent des populations différentes et qu'elles sont de conception différente.

En pratique, l'acuité initiale, l'importance de l'œdème, la mobilité du patient et la notion de comorbidités telles qu'une cataracte ou un glaucome sont déterminantes pour le choix d'un traitement ou pour une abstention thérapeutique. La prise en charge correspondra à un risque raisonnable chez un patient donné, en fonction du résultat visuel attendu et avec une contrainte adaptée aux possibilités de ce patient.



→ T. DESMETTRE

Centre d'Imagerie et Laser,
Clinique Ambroise Paré,
LILLE.

Au cours des occlusions veineuses rétiniennes, les causes de baisse d'acuité visuelle peuvent être multiples (œdème maculaire, hémorragies fovéolaires, ischémie maculaire, hypoperfusion chronique...) mais l'œdème maculaire représente la principale cause de baisse d'acuité visuelle. Les anti-VEGF, comme les corticoïdes, ont un effet anti-œdémateux important, ce qui permet d'attendre une amélioration fonctionnelle. Néanmoins, comme pour l'œdème maculaire du diabétique ou pour les phénomènes exsudatifs associés aux néovaisseaux choroïdiens de la DMLA, l'effet de ces traitements administrés en intravitréen est surtout suspensif et non curatif. On remarquera qu'aucune étude sur le sujet ne permet de déterminer si ces anti-œdémateux n'agissent que sur le symptôme ou s'ils apportent une amélioration sur l'évolution de la maladie (développement de collatérales, reperméabilisation de la veine occluse) [1]. En outre, il faut bien rappeler qu'en dehors des photocoagulations périphériques, aucun traitement ne prévient le glaucome néovasculaire.

Plusieurs études évaluent la réponse à ces anti-œdémateux, en particulier les études avec tirage au sort et groupe témoin : SCORE pour la triamcinolone, GENEVA pour l'implant de dexaméthasone et CRUISE pour le ranibizumab.

Il est difficile de comparer ces études qui concernent des populations différentes et des médicaments de cinétiques d'action différentes et avec des effets secondaires différents. Surtout, la conception de ces essais thérapeutiques diffère. Le critère de jugement principal est le plus souvent l'acuité visuelle, mais les critères d'inclusion ne sont pas tout à fait identiques. Le niveau initial de l'acuité visuelle, la durée de l'œdème avant traitement influent pourtant sur les résultats de ces études. Enfin, le moment de la mesure de l'acuité par rapport à l'administration du traitement est aussi variable d'une étude à l'autre, ce qui peut être en faveur ou en défaveur du médicament testé.

Pour un patient donné le choix du traitement dépendra des résultats des études

LE DOSSIER

Les occlusions veineuses rétiniennes

(efficacité, effets secondaires), du type de patient (mobilité, cataracte, glaucome) et de la disponibilité du médicament (AMM, remboursement...)

Nous reprenons ici quelques notions sur ces études pour tenter de mieux comprendre les différents résultats.

Occlusions de la veine centrale de la rétine

1. Triamcinolone

De nombreuses études rétrospectives ou prospectives ont été publiées. On peut en reprendre ici une avec tirage au sort réalisée dans les conditions d'un essai clinique, l'étude SCORE (*Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion*) qui évaluait l'intérêt d'injections intravitréennes (IVT) de triamcinolone purifiée (Trivaris, Allergan) [2]. Deux dosages étaient évalués, 1 mg et 4 mg chez 183 yeux contre un groupe observé comportant 88 yeux. La durée de l'œdème était de moins de 3 mois pour 39 % des yeux. L'acuité visuelle initiale en score ETDRS était de 51 (0,2) et l'acuité était d'au moins 0,5 pour 37 %

des yeux. Les patients bénéficiaient d'une injection tous les 4 mois.

Les résultats sur l'acuité visuelle sont synthétisés dans le **tableau I**.

Les complications étaient représentées par des hypertonies oculaires (35 % des cas pour le groupe à 4 mg, 20 % des cas pour le groupe 1 mg et 8 % des cas observés) et une augmentation de l'opacité cristallinienne (33 % des cas pour le groupe 4 mg, 26 % des cas pour le groupe 1 mg et 18 % des cas pour les patients témoins).

Une étude de sous-groupes récente de l'étude SCORE montre que le jeune âge et une durée plus courte de l'œdème maculaire lors de l'inclusion étaient prédictifs d'une meilleure amélioration de l'acuité visuelle et d'une diminution de l'œdème mesuré en OCT [3].

2. Dexaméthasone

L'Ozurdex est un implant d'un polymère biodégradable contenant 0,7 mg de dexaméthasone injectable en intravitréen par une procédure simple utilisant une aiguille de 22 gauge (**fig. 1**).



FIG. 1: Injection intravitréenne d'Ozurdex.

Le principe consiste à libérer progressivement la dexaméthasone à partir du polymère pendant plusieurs mois [4].

L'étude GENEVA (*Global Evaluation of implanTable dExamethasone in retinal Vein occlusion with macular edema*) a validé l'intérêt de l'Ozurdex pour les occlusions veineuses rétiniennes [4]. L'étude évaluait l'efficacité de deux dosages de dexaméthasone (0,35 mg et 0,7 mg) contre placebo. La durée moyenne de l'œdème lors de l'inclusion des patients dans l'étude était de 5,2 mois. L'acuité visuelle initiale en score ETDRS était de 54 (0,2). Les patients recevaient une injection puis une seconde à 6 mois. A 6 mois, les patients du groupe placebo recevaient également une injection de dexaméthasone.

Les résultats sont synthétisés dans le **tableau II**.

Comme le montre la **figure 2**, la durée de l'efficacité de l'implant a probablement été surestimée par les concepteurs de l'étude: la proportion des patients répondeurs (ayant un gain d'acuité visuelle de plus de 15 lettres) est maximale à 60 jours, maintenue à J 90, mais diminue ensuite. La moitié des patients ont retardé leur visite des 180 jours et avaient donc probablement des taux de dexaméthasone sous le seuil thérapeutique lors de cette dernière visite. Quand ces patients sont exclus, la différence entre les patients traités et les patients témoins est significative.

Les effets secondaires ont été représentés par des augmentations de la pression intraoculaire, maximales à 60 jours après

Evolution du score d'acuité visuelle à M12	Observation	Injections intravitréennes	
	n = 73	1 mg ; n = 83	4 mg ; n = 82
% de patients avec gain \geq 15 lettres	6,8	26,5	25,6
% de patients avec perte \geq 15 lettres	43,8	25,3	25,6
Gain moyen d'acuité visuelle	-12,1	-1,2	-1,2

TABLEAU I: Résultats de l'étude SCORE concernant les occlusions de la veine centrale. On note qu'à 1 an 26 % des patients traités gagnent plus de 15 lettres ETDRS contre 7 % dans le groupe observé.

Evolution du score d'acuité visuelle à M12	Observation	Ozurdex	
	n = 159	0,35 mg ; n = 154	0,7 mg ; n = 136
% de patients avec gain \geq 15 lettres	12	17	18
% de patients avec perte \geq 15 lettres	11	4	6
Gain moyen d'acuité visuelle	-2	2	0

TABLEAU II: Résultats sur l'acuité visuelle de l'étude GENEVA à 1 an.

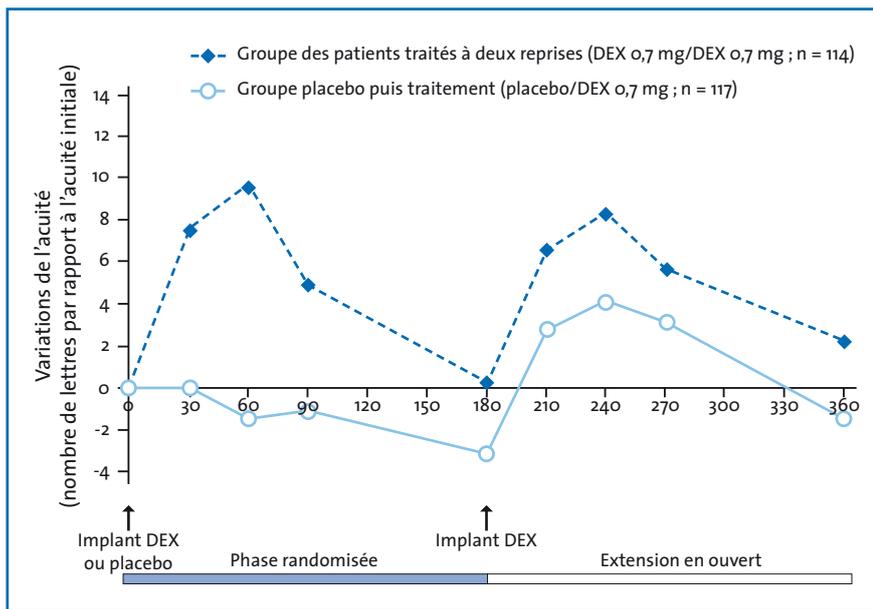


FIG. 2 : Courbes d'acuité visuelles des patients de l'étude GENEVA (sous-groupe des occlusions de la veine centrale de la rétine).

l'injection. Dans la plupart des cas, l'hypertonie était résolue spontanément ou sous monothérapie antihypertensive lors de l'examen à 6 mois. Dans le groupe recevant deux implants de 0,7 mg de dexaméthasone (n = 341), une augmentation de la pression intraoculaire de plus de 10 mmHg par rapport à la pression initiale a été observée dans 12,6 % des cas après le premier implant et dans 15,4 % des cas après le second implant [5].

Chez les yeux phaqes, à 1 mois, l'apparition d'une cataracte a pu être observée dans certains cas : 29,8 % dans le groupe DEX 0,7 mg/DEX 0,7 mg ; 19,8 % dans le groupe DEX 0,35 mg/DEX 0,7 mg ; 10,5 % dans le groupe témoin/DEX 0,7 mg. L'apparition d'une cataracte a été aussi observée chez 5,7 % des patients du groupe non traité.

3. Ranibizumab

Parmi les anti-VEGF utilisés pour le traitement de l'œdème des occlusions veineuses, seul le ranibizumab fait l'objet d'une étude avec tirage au sort et groupe témoin disponible actuellement. Il s'agit de l'étude CRUISE (*Central Retinal Vein*

Occlusion Study: Evaluation of Efficacy and Safety) concernant les occlusions de la veine centrale de la rétine, et de l'étude BRAVO (*BRANCH Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Efficacy and Safety*) pour les occlusions de branche [6].

L'étude CRUISE a inclus 392 yeux recevant soit le Lucentis 0,3 mg ou 0,5 mg, soit un placebo. La durée moyenne de l'œdème lors de l'inclusion était de 3,3 mois. L'acuité visuelle initiale était en score ETDRS de 48 (0,2). L'acuité visuelle était au moins égale à 0,5 pour 7 % des yeux. Les patients recevaient une injection mensuelle dans le groupe traité. Après 6 mois, les patients du groupe placebo étaient aussi traités par le ranibizumab.

Les résultats sur l'acuité visuelle sont regroupés dans le **tableau III**. La **figure 3** montre les courbes d'acuité

Evolution du score d'acuité visuelle à M12	Observation	Ranibizumab	
	n = 130	0,3 mg ; n = 132	0,5 mg ; n = 130
% de patients avec gain ≥ 15 lettres	17	46	48
% de patients avec perte ≥ 15 lettres	15	4	2
Gain moyen d'acuité visuelle	+0,8	+12,7	+14,9

TABLEAU III : Résultats sur l'acuité visuelle de l'étude CRUISE à 6 mois.

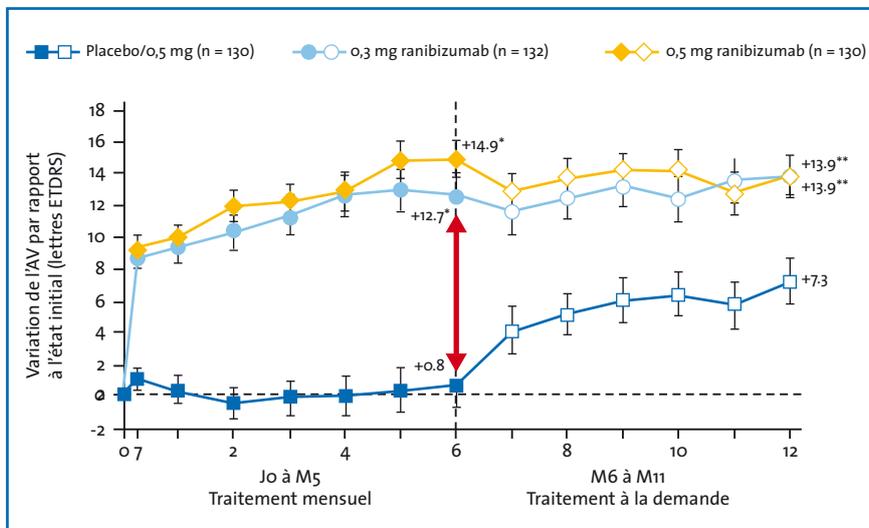


FIG. 3 : Courbes d'acuité visuelle de l'étude CRUISE.

LE DOSSIER

Les occlusions veineuses rétinienne

visuelle. On remarquera qu'une partie de la différence des résultats au "end point" entre les études provient de la date de recueil de l'AV par rapport à la dernière injection. Cette date était flexible pour la triamcinolone (SCORE), probablement surestimée pour la dexaméthasone (GENEVA) et rigoureuse dans la fenêtre d'efficacité du produit pour le ranibizumab (CRUISE), le traitement n'étant que suspensif.

Occlusions de branches

Les occlusions de branche veineuse ont classiquement un pronostic plus favorable que les occlusions de la veine centrale de la rétine. On considère que 50 à 60 % des yeux ont une acuité visuelle finale d'au moins 5/10 sans traitement [7]. L'acuité visuelle initiale semble un élément important du pronostic visuel final.

La photocoagulation au laser en grille était jusqu'ici le traitement de référence de l'œdème maculaire de ces occlusions [8]. Pour cette raison les études évaluant les anti-œdémateux en intravitréens comportent un groupe "laser".

1. Triamcinolone

L'étude SCORE évaluant l'intérêt de la triamcinolone dans les occlusions de branche de la veine centrale de la rétine comportait 411 yeux [9]. Les groupes triamcinolone (1 mg et 4 mg) comportaient 274 yeux et le groupe laser 137 yeux. La durée de l'œdème à l'inclusion était inférieure à 3 mois pour 37 % des yeux. L'acuité visuelle initiale en score ETDRS était de 51 (0,2). Pour 37 % des yeux, l'acuité était d'au moins 5/10^e initialement. Les patients étaient traités tous les 4 mois. La **figure 4** montre à 1 an l'absence de différence significative entre les groupes. En revanche, à 3 ans, on note un avantage pour le groupe traité par laser.

Sur la courbe du groupe triamcinolone 4 mg, la remontée à partir du 20^e mois de

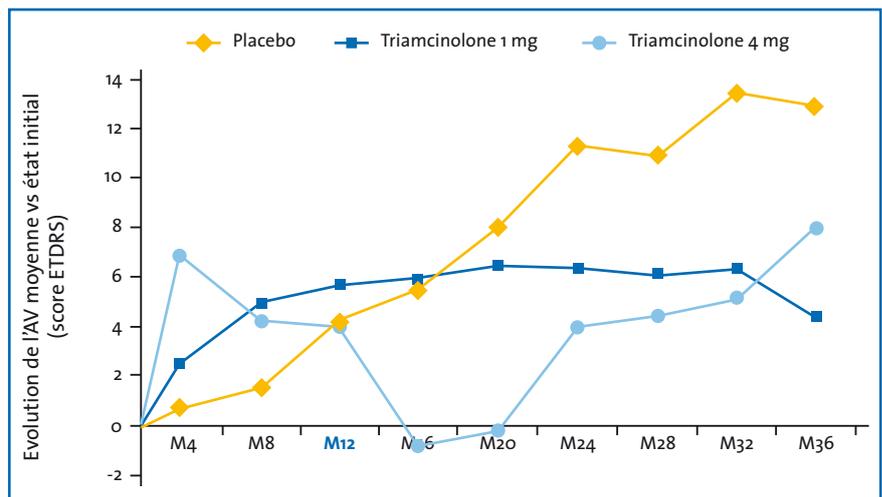


FIG. 4 : Evolution de l'acuité visuelle dans l'étude SCORE.

suivi correspond à l'effet de la chirurgie de la cataracte chez certains patients, améliorant l'acuité visuelle moyenne du groupe. Chez le pseudophaque, les trois traitements restent relativement comparables. On remarquera que, dans cette étude, sur les 137 yeux répartis par le tirage au sort dans le groupe laser, 16 % n'ont pas eu de photocoagulation avant un an en raison de l'importance des hémorragies.

2. Dexaméthasone

L'analyse de l'étude GENEVA comportait un sous-groupe évaluant l'intérêt de la dexaméthasone sur les occlusions de branches veineuses. La **figure 5** montre l'évolution à 1 an de l'acuité visuelle dans les groupes traités par dexaméthasone et dans le groupe témoin avec une différence significative en faveur de la dexaméthasone.

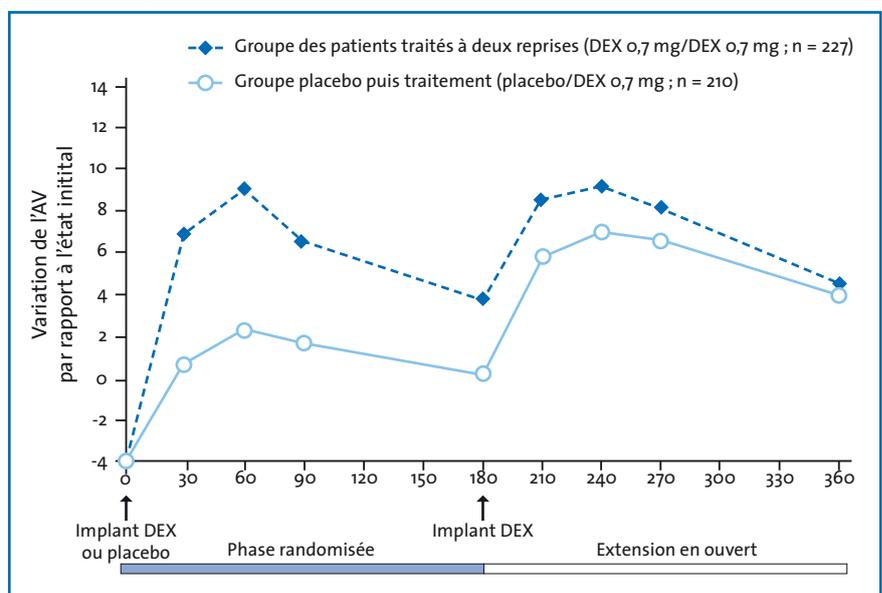


FIG. 5 : Evolution de l'acuité visuelle dans le sous-groupe des occlusions de branche veineuse de l'étude GENEVA.

On remarque, au cours des 6 premiers mois, l'évolution du groupe témoin, meilleure que celle de l'ensemble des occlusions (branche et tronc) de la **figure 2**.

3. Ranibizumab

Dans l'étude BRAVO, 132 patients étaient assignés par tirage au sort au groupe témoin, 134 au groupe Lucentis 0,3 mg et 131 patients au groupe ranibizumab 0,5 mg. A 6 mois, les résultats montrent une évolution significativement favorable par rapport au placebo [6].

Après la période des 6 premiers mois, tous les patients ont reçu le ranibizumab. Pour certains auteurs, l'absence d'un groupe placebo pour cette période signifie que les effets à long terme du ranibizumab ne peuvent pas être distingués de l'amélioration spontanée, alors que les occlusions de branche veineuse ont justement un pronostic qui peut être spontanément favorable [10].

Conclusion

On retiendra que si les médicaments évalués ici apportent un réel bénéfice visuel, celui-ci reste généralement modéré avec des pourcentages de répondeurs

de l'ordre de 30 à 35 %. A court terme, les stéroïdes sont associés à une certaine proportion d'élévation de la pression intraoculaire et à une majoration de la cataracte. Les anti-VEGF, quant à eux, nécessitent une contrainte plus importante avec des injections fréquentes.

En fonction de ces résultats, on prescrira un traitement efficace sur l'œdème, associé à un risque raisonnable chez un patient donné, en fonction du résultat visuel attendu et avec une contrainte adaptée aux possibilités.

L'auteur remercie le Pr Alain Gaudric pour ses conseils lors de la rédaction de cet article.

Bibliographie

1. WEINBERG DV, WAHLE AE, IP MS *et al*. Score Study Report 12: Development of Venous Collaterals in the Score Study. *Retina*, 2012; 2012: 11.
2. IP MS, SCOTT IU, VANVELDHUISEN PC *et al*. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the standard care vs corticosteroid for retinal vein occlusion (SCORE) Study Report 5. *Arch Ophthalmol*, 2009; 127: 1101-1114.
3. SCOTT IU, VANVELDHUISEN PC, ODEN NL *et al*. Baseline predictors of visual acuity and retinal thickness outcomes in patients with retinal vein occlusion: Standard Care versus Corticosteroid for REtinal Vein Occlusion Study report 10. *Ophthalmology*, 118: 345-352.
4. HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT R *et al*. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2010; 117: 1134-1146.
5. HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT R *et al*. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*, 2011; 118: 2453-2460.
6. VARMA R, BRESSLER NM, SUNER I *et al*. Improved Vision-Related Function after Ranibizumab for Macular Edema after Retinal Vein Occlusion: Results from the BRAVO and CRUISE Trials. *Ophthalmology*, 2012; 119: 2108-2118.
7. REHAK J, REHAK M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res*, 2008; 33: 111-131.
8. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol*, 1984; 98: 271-282.
9. SCOTT IU, IP MS, VANVELDHUISEN PC *et al*. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol*, 2009; 127: 1115-1128.
10. Ranibizumab and retinal vein occlusion. Too many outstanding questions. *Prescrire Int*, 2012; 21: 207.

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