

MISES AU POINT INTERACTIVES

Traitement de l'œdème maculaire diabétique



→ P. MASSIN

Université Paris 7,
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière,
PARIS.

L'œdème maculaire diabétique reste la principale cause de malvoyance des patients diabétiques. Néanmoins, des perspectives nouvelles s'ouvrent, qui devraient améliorer son pronostic.

L'avènement récent des molécules en injection intravitréenne a représenté un réel tournant dans la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique (OMD). Si la prise en charge des facteurs systémiques (équilibre de la pression artérielle, de la glycémie et du bilan lipidique) reste fondamentale dans l'élaboration d'un schéma thérapeutique de l'OMD, l'administration d'un anti-VEGF

comme le ranibizumab (Lucentis) permet souvent d'apporter un réel bénéfice fonctionnel au patient, au prix cependant d'injections itératives.

Équilibration des facteurs systémiques

L'équilibration des facteurs systémiques, notamment de l'hypertension artérielle, reste essentielle pour parvenir à guérir un œdème maculaire diabétique et ou prévenir son aggravation. Elle doit être obtenue, au mieux, au préalable au traitement ophtalmologique de l'OMD, ou sinon de façon concomitante à ce dernier. Il est légitime d'attendre 3 à 4 mois avant de traiter un OMD, afin de réévaluer la situation en cas de rééquilibration, la baisse visuelle étant lente.

Traitement par laser

Au plan ophtalmologique, le laser reste le traitement de référence de l'œdème maculaire. Son efficacité a été évaluée par l'étude de l'*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) dans les années 1980 [1]. Cette étude a montré que la photocoagulation permettait d'obtenir une réduction de la baisse d'acuité visuelle des yeux traités par rapport aux yeux non traités : à 3 ans, seulement 12 % des yeux traités présentaient une baisse visuelle significative contre 24 % des yeux non traités, une baisse visuelle significative étant définie par une perte de 3 lignes ou plus sur l'optotype de l'ETDRS, ce qui correspond à un doublement de l'angle visuel.

L'effet bénéfique de la photocoagulation était d'autant plus notable qu'existait au départ un œdème maculaire cliniquement significatif, c'est-à-dire menaçant ou atteignant le centre de la macula. Mais une amélioration visuelle a rarement été notée dans cette étude.

Néanmoins, deux études récentes du DRCR Net, l'une comparant l'effet du laser et des injections intravitréennes répétées de triamcinolone sur l'œdème maculaire diabétique, l'autre évaluant l'effet du ranibizumab par rapport au laser, ont montré des résultats plus favorables du laser que ceux de l'ETDRS [2]. En effet, dans ces études, 15-18 % et 26 % des patients ont eu une amélioration de l'acuité visuelle de 3 lignes ou plus après deux et trois ans de suivi, respectivement. Cela est lié à l'inclusion dans le DRCR Net de patients ayant une acuité visuelle sensiblement plus basse que dans l'ETDRS, et donc un potentiel d'amélioration plus important. Le DRCR Net a également montré que l'effet du traitement par laser peut être retardé, avec un potentiel d'amélioration qui se poursuit au-delà de quatre mois après le traitement initial. Après ces résultats, le traitement par laser garde donc sa place dans le traitement de l'OMD.

Injections intravitréennes de corticoïdes

Les injections intravitréennes d'acétate de triamcinolone sont proposées depuis plusieurs années pour traiter les œdèmes maculaires diabétiques réfractaires au traitement par laser.

MISES AU POINT INTERACTIVES

L'acétonide de triamcinolone, sous sa forme commercialisée en France, Kenacort (Bristol-Myers Squibb) (Kenalog aux USA), contenant un conservateur, est le corticoïde le plus communément injecté, hors AMM, en injection intravitréenne de 4 mg (0,1 mL). Plusieurs études randomisées ont maintenant clairement démontré l'efficacité des injections intravitréennes d'acétonide de triamcinolone pour réduire l'œdème maculaire et améliorer l'acuité visuelle, au moins dans le court terme [3-5]. Près de 90 % des patients sont répondeurs.

L'effet est très rapide et maximal dès les premières semaines après l'injection. Un gain moyen d'acuité visuelle de 2 lignes de l'ETDRS est observé à trois mois, avec néanmoins une importante variabilité interindividuelle, mais l'effet sur l'acuité visuelle n'est plus significatif à six mois. La réduction moyenne de l'épaississement maculaire est de l'ordre de 85 % à trois mois, elle est encore significative à six mois, mais ne l'est plus quelques semaines plus tard. Les injections doivent donc être répétées tous les quatre à six mois. Les injections ne seront répétées qu'en cas d'amélioration anatomique et d'amélioration fonctionnelle ressentie par le patient après l'injection précédente et en l'absence d'effets secondaires sévères. En cas d'injections itératives chez un patient répondeur, il semble exister une bonne reproductibilité de l'effet, tant en termes de réduction de l'épaisseur maculaire qu'en gain d'acuité visuelle (à condition d'opérer la cataracte induite par les corticoïdes).

L'efficacité à long terme après des injections répétées de triamcinolone semble se maintenir. Après deux ans de suivi, Gillies *et al.*, dans une étude randomisée évaluant l'effet de la triamcinolone versus placebo sur des œdèmes maculaires réfractaires au traitement par laser, ont observé une amélioration de l'acuité visuelle de plus de 5 lettres dans 56 % des yeux traités par IVT de 4 mg de triamcinolone contre 26 % des yeux traités par pla-

cebo. L'amélioration moyenne de l'acuité visuelle était de 5,7 lettres sur l'échelle ETDRS dans le groupe traité par IVT de triamcinolone par rapport au groupe placebo [3]. L'effet bénéfique se maintient dans ces yeux après cinq ans de suivi [6].

Ces résultats semblent contradictoires avec ceux du DRCR Net qui, dans une étude randomisée, a comparé le traitement par laser aux injections intravitréennes itératives de 1 ou de 4 mg de triamcinolone [7]. Après quatre mois, l'acuité visuelle était meilleure dans le groupe traité par 4 mg de triamcinolone versus 1 mg ou traitement par laser. Mais, après deux ans de suivi, l'acuité visuelle moyenne était meilleure dans le groupe traité par laser que dans celui traité par triamcinolone.

Les auteurs concluent à une supériorité du laser sur la triamcinolone pour traiter l'œdème maculaire diabétique, avec moins d'effets secondaires. Néanmoins, ont été inclus dans cette étude des patients ayant un œdème maculaire diabétique éligible au laser, et dans un grand nombre de cas, de type focal. Cette étude souligne donc le fait que le laser garde sa place dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique, et que la triamcinolone ne doit être envisagée qu'en cas d'échec du laser. Enfin, dans la dernière étude du DRCR Net comparant l'effet du ranibizumab, de la triamcinolone sans conservateur et du laser, de bons résultats avec les injections répétées de triamcinolone ont été observés chez les patients pseudophaques, comparables à ceux observés avec les injections répétées de ranibizumab [2].

L'utilisation des corticoïdes est limitée par ses effets secondaires. Une hypertension oculaire supérieure à 25 mmHg est notée dans 35 à 40 % des cas en fonction des séries. Elle est contrôlée médicalement dans la très grande majorité des cas, mais environ 1 à 2 % des yeux nécessitent une chirurgie filtrante. Une chirurgie de la cataracte est nécessaire

dans plus de 50 % des yeux injectés, après deux ans de suivi.

La triamcinolone, qui n'a pas l'AMM dans cette indication, va tendre à être remplacée par l'implant intravitréen à libération prolongée de dexaméthasone (Ozurdex) qui pourrait obtenir l'AMM dans cette indication, suite à de premiers résultats encourageants [8]. La phase 3 est en cours. Enfin, un implant intra-oculaire d'acétonide de fluocinolone, dont la durée d'action est de trois ans, a été évalué pour l'OM diabétique [9]. Une amélioration significative de l'acuité visuelle par rapport au groupe témoin a été observée au cours des premiers mois, puis s'est estompée du fait du développement de la cataracte au neuvième mois, pour réapparaître en fin d'étude après chirurgie de la cataracte. Entre 75 et 85 % (en fonction de la dose évaluée) des patients phaqes ont nécessité une chirurgie de la cataracte à deux ans. Une chirurgie filtrante pour glaucome cortisonique réfractaire ou une trabéculoplastie ont été nécessaires chez 3,7 et 7,6 % des patients (selon la dose).

Injections intravitréennes d'anti-VEGF

Plusieurs anti-VEGF ont été évalués pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Le ranibizumab (Lucentis) a obtenu une AMM dans cette indication. C'est un fragment d'anticorps monoclonal recombinant humanisé qui se lie à toutes les isoformes du VEGF.

L'étude RESOLVE, étude de phase 2, menée par le laboratoire Novartis, est une étude multicentrique randomisée en 3 bras, qui a évalué la tolérance et l'efficacité du ranibizumab pour l'OMD. Quelque 151 patients ayant un œdème maculaire atteignant la région centrale ont reçu soit des injections mensuelles de ranibizumab (0,3 mg ou 0,5 mg), soit des injections simulées pendant 12 mois, et un traitement par laser maculaire après trois mois si nécessaire [10]. Le traitement

par ranibizumab a permis une diminution de l'épaisseur maculaire et une amélioration de l'acuité visuelle progressives tout au long de l'étude. Après un suivi de 12 mois, le gain moyen d'acuité visuelle était de 7,8 ($\pm 7,7$) lettres chez l'ensemble des patients traités par ranibizumab versus 0,1 ($\pm 9,8$) lettre dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$). La diminution moyenne d'épaisseur maculaire centrale était de 194,2 ($\pm 135,1$) μm chez les patients traités par ranibizumab et 48,4 ($\pm 153,4$) μm dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$). 60,8 % et 32,4 % des patients ont eu un gain moyen de 2 et 3 lignes d'acuité visuelle à un an respectivement, versus 18,4 et 10 % dans le groupe contrôle. Le nombre moyen d'injections a été de $10 \pm 2,5$ dans le groupe traité versus $8,9 \pm 3,5$ dans le groupe contrôle.

L'étude de phase III RESTORE a comparé l'effet du Lucentis à celui du laser seul ou combiné au ranibizumab [11] ; dans cette étude, les injections pouvaient être stoppées quand l'acuité visuelle était stabilisée, et étaient reprises en cas de nouvelle dégradation de l'acuité visuelle. Après un suivi de 12 mois, le gain moyen d'acuité visuelle était de 6,8 et 6,9 lettres dans les deux groupes de patients traités par ranibizumab avec ou sans laser, versus 0,9 lettre dans le groupe traité par laser seul ($p < 0,0001$). Le nombre moyen d'injections a été de 7 dans les 3 bras. 37 à 43 % des yeux traités par ranibizumab associé ou non au laser ont gagné 2 lignes d'acuité visuelle versus 15,5 % pour le groupe traité par laser.

Dans l'étude *Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes* (READ-2) menée par Genentech, 126 patients ayant un œdème maculaire diabétique atteignant la région centrale ont été randomisés soit pour 4 injections de ranibizumab à 0, 1, 3 et 5 mois (groupe 1), soit pour un traitement par laser (groupe 2), soit pour l'association d'un traitement par laser et 2 injections de ranibizumab à 0 et 3 mois (groupe 3) [12]. Les meilleurs résultats à 6 mois ont été observés dans le groupe

1 avec une amélioration moyenne de l'acuité visuelle 7,24 lettres versus $-0,43$ et $+3,8$ pour les groupes 2 et 3 respectivement. L'épaississement maculaire a été réduit de 50 %, 33 % et 45 % respectivement dans les 3 groupes. Dans les deux études, le traitement a été bien toléré.

Enfin, le DRCR Net a comparé l'effet du ranibizumab associé au laser immédiatement ou de façon retardée (de 6 mois ou plus), à la triamcinolone associée au laser, versus le laser seul [2]. Après un nombre moyen de 10 injections, les groupes traités par ranibizumab ont eu une amélioration moyenne de 10 lettres à un an, sans différence entre les deux groupes traités par laser immédiat ou retardé. Ces résultats étaient significativement meilleurs que ceux observés dans les groupes traités par triamcinolone ou laser. A un an, près de 50 % des yeux traités par ranibizumab ont présenté une amélioration de l'acuité visuelle de 2 lignes ou plus. Ces résultats ne peuvent être néanmoins obtenus qu'au prix d'un monitoring mensuel. Enfin, chez les pseudophaques, les résultats obtenus avec les injections répétées de triamcinolone étaient superposables en termes d'acuité visuelle à ceux obtenus avec le ranibizumab, mais avec des effets secondaires plus fréquents (hypertonie oculaire et cataracte).

Finalement, dans l'ensemble de ces études évaluant les injections intravitréennes répétées d'anti-VEGF, peu d'effets systémiques sont observés. Néanmoins, le recul est encore trop court pour conclure définitivement à leur innocuité chez le patient diabétique.

Le bévazumab (Avastin) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé entier, qui se lie à toutes les isoformes du VEGF.

La plus grosse série évaluant l'effet du bévazumab sur l'œdème maculaire diabétique est rétrospective et rapporte les résultats des injections d'Avastin (1,25 ou 2,5 mg) dans 110 yeux [13]. 20,5 % des yeux ont

nécessité deux injections et 7,7 % trois injections. Après un suivi moyen de six mois, 55 % des yeux présentaient une amélioration de l'acuité visuelle, et l'épaisseur rétinienne maculaire était passée de $387 \pm 183 \mu\text{m}$ à $276 \pm 108 \mu\text{m}$. Après 24 mois de suivi, le nombre moyen des injections était de 5,8 (extrêmes : 1-15 injections). L'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire sont restées stables ou se sont améliorées dans la plupart des cas [14]. Il n'y avait pas de différences d'effet entre les deux doses, ce qui est confirmé par l'étude randomisée de Lam *et al.* [15].

L'AMM du Lucentis dans l'OMD est la suivante : indication dans l'OM diabétique atteignant la région centrale, associé à une BAV significative. Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives. Si aucune amélioration de l'acuité visuelle n'est constatée à l'issue d'une série de trois injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée. Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois.

Il s'agit donc d'un traitement fonctionnel. L'objectif est d'obtenir une stabilisation visuelle. Le traitement par Lucentis est guidé par l'acuité visuelle, et non par l'OCT (**fig. 1**). En effet, il n'y a pas de

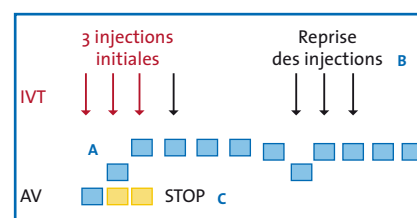


FIG. 1 : Exemple de suivi de l'OMD traité par Lucentis. Trois injections mensuelles initiales sont réalisées.

A : l'acuité visuelle s'améliore. Les injections mensuelles sont poursuivies jusqu'à obtenir 3 points de stabilité d'acuité visuelle. B : après arrêt des injections, le suivi est mensuel. Lorsque l'acuité visuelle baisse, le traitement est repris. C : après 3 injections initiales, l'acuité visuelle ne s'améliore pas. Le traitement est arrêté.

MISES AU POINT INTERACTIVES

parallélisme strict entre acuité visuelle et épaisseur rétinienne maculaire. De plus, le Lucentis n'entraîne pas toujours une disparition de l'OM. Enfin, tous les patients ne sont pas répondeurs. C'est pourquoi il faut proposer initialement un traitement par trois injections mensuelles. En cas d'amélioration de l'acuité visuelle, les injections mensuelles seront poursuivies jusqu'à obtenir le gain maximal et la stabilisation de l'acuité visuelle (3 points de stabilité à 3 examens successifs). En l'absence d'amélioration de l'acuité visuelle après 3 injections, il n'est pas utile de poursuivre le traitement.

Conclusion

L'équilibre des facteurs généraux reste essentiel dans le traitement de l'OMD. La vitrectomie est proposée dans les cas d'œdème maculaire tractionnel.

Le traitement par laser garde une place, notamment lorsque l'œdème maculaire est secondaire à de nombreuses fuites à partir de microanévrismes. Mais il ne doit pas être délétère, et les impacts de laser doivent rester à une distance prudente du centre de la macula (> 750 microns).

Un traitement par anti-VEGF de première intention peut être proposé, éventuellement associé au laser, à condition que les patients puissent se soumettre à un suivi mensuel. Il sera plus volontiers proposé en première intention, chez les sujets jeunes, en cas d'épaisseur maculaire importante et d'OM diffus (c'est-à-dire associé à peu de microanévrismes).

Dans ces cas, on pourra proposer 3 injections pour évaluer si le patient est répondeur. Si une amélioration est observée, le traitement pourra être poursuivi; en cas d'échec (aucune amélioration fonctionnelle), il n'est pas utile de le poursuivre. Les injections intravitréennes de corticoïdes sont à l'heure actuelle proposées en deuxième intention, en cas d'échec du laser et/ou des anti-VEGF, particulièrement chez les patients pseudophaques et chez ceux qui ne peuvent pas se soumettre à un suivi mensuel.

Bibliographie

1. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*, 1985; 103: 1796-1806.
2. ELMAN MJ, AIELLO LP, BECK RW *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.
3. GILLIES MC, SUTTER FK, SIMPSON JM *et al.* Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*, 2006; 113: 1533-1538.
4. AUDREN F, LECLEIRE-COLLET A, ERGINAY A *et al.* Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol*, 2006; 142: 794-799.
5. YILMAZ T, WEAVER CD, GALLAGHER MJ *et al.* Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review. *Ophthalmology*, 2009; 116: 902-911; quiz 912-913.
6. GILLIES MC, SIMPSON JM, GASTON C *et al.* Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2009; 116: 2182-2187.
7. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2008; 115: 1447-1449.
8. HALLER JA, KUPPERMANN BD, BLUMENKRANZ MS *et al.* Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2011; 128: 289-296.
9. CAMPOCHIARO PA, BROWN DM, PEARSON A *et al.* Long-term Benefit of Sustained-Delivery Fluocinolone Acetonide Vitreous Inserts for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 2011; 118: 626-635.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. AREVALO JF, FROMOW-GUERRA J, QUIROZ-MERCADO H *et al.* Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*, 2007; 114: 743-750.
14. AREVALO 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.
15. LAM DS, LAI TY, LEE VY *et al.* Efficacy of 1.25 MG versus 2.5 MG intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six-month results of a randomized controlled trial. *Retina*, 2009; 29: 292-299.

L'auteur a déclaré être consultante pour Allergan, Novartis, Sanofi-Fovea Pharmaceutical.