

ACTUALITÉS

Etude clinique

Ozurdex® versus Lucentis® dans l'œdème maculaire de l'occlusion de branche : enfin une étude randomisée !

→ N. PUCHE

CCA, Service du Pr E. Souied
CHI, CRETEIL.

En 2011, deux nouveaux médicaments ont obtenu l'AMM dans l'œdème maculaire (OM) secondaire à une occlusion de branche rétinienne : Ozurdex® et Lucentis®. Cependant, le choix entre l'un ou l'autre reste très discuté [1].

Juste une mise au point...

La prise en charge par injection intravitréenne de l'OM des occlusions de branche rétinienne (OBR) commence à être appliquée progressivement, mais peu de données existent en dehors du schéma de prise en charge proposé dans les études contrôlées initiales organisées par les laboratoires.

Ozurdex® est un implant biodégradable intravitréen de dexaméthasone, un corticostéroïde très puissant administré grâce à un applicateur à usage unique. La dexaméthasone est libérée lentement dans le vitré à partir de l'implant sur une période de plusieurs mois, et agit localement pour contrôler l'œdème et réduire l'inflammation secondaire à l'occlusion veineuse. Ozurdex® est dis-

ponible dans de nombreux pays en Europe, il est dosé à 700 µg et c'est le premier traitement autorisé pour les patients adultes atteints d'OM après OBR ou occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). GENEVA est une étude clinique de phase III, randomisée, contrôlée, qui a pour objectif de juger de l'efficacité et de la tolérance de ce nouveau dispositif. Cette étude a été réalisée chez 1 267 patients, ayant un OM secondaire à une occlusion veineuse (35 % d'OVCR et 65 % d'OBV). L'analyse des résultats a montré une amélioration de l'acuité visuelle (AV) de plus de 15 lettres chez 41 % des patients du groupe traité à 6 mois. L'amélioration de l'AV s'est accompagnée d'une diminution importante de l'épaisseur rétinienne centrale dans le groupe traité. Après les 6 premiers mois de suivi, les patients ont été retraités par une nouvelle injection de 700 µg (y compris les témoins) sauf si l'AV était de 20/20 ou si l'épaisseur maculaire en OCT était de moins de 300 µm. Cette nouvelle injection entraînait une amélioration significative de la vision identique à celle de la première injection.

Le Lucentis® (ranibizumab) en injection intravitréenne généralement mensuelle est un anti-VEGF largement utilisé dans la DMLA exsudative. Les anti-VEGF probablement en rétablissant la barrière hématorétinienne diminuent l'OM. BRAVO [3] est une étude clinique de phase III, randomisée, contrôlée, et qui a eu pour but de juger l'efficacité et la tolérance des injections intravitréennes de ranibizumab en injections mensuelles le premier semestre et en injections à la demande le second semestre pour le traitement de l'œdème dans le cadre d'une OBVR. Les 397 patients inclus ont été randomisés en 3 groupes : injection simulée pour le groupe témoin et injections intravitréennes de ranibizumab 0,3 mg ou 0,5 mg. Tous les patients pouvaient recevoir un traitement laser "de secours" par grille maculaire à partir du 3^e mois suivant l'inclusion, cela a été le cas chez environ 20 % des patients. Les deux groupes de patients recevant le ranibizumab 0,3 mg et 0,5 mg ont gagné 16,6 et 18,3 lettres respectivement à 6 mois, et le groupe contrôle seulement 7,3 lettres. De manière concomitante avec l'amélioration

ACTUALITÉS

Etude clinique

de l'AV, les deux groupes traités ont présenté une réduction de l'épaisseur rétinienne centrale. L'AV s'est maintenue durant le 2^e semestre chez les patients traités (16,4 et 18,3 lettres) et un gain de 4,8 lettres a été observé pour le groupe initialement témoin qui a été traité par 0,5 mg pendant le 2^e semestre.

Une comparaison directe de l'efficacité d'Ozurdex® et du Lucentis® n'était jusqu'à aujourd'hui pas possible. En effet, les critères d'inclusion des études GENEVA et BRAVO étaient différents, l'étude GENEVA ayant inclus toutes les formes d'occlusions (OVCR et OBR), alors que les patients inclus dans BRAVO n'avaient tous qu'une occlusion de branche (OBR). Les deux populations étaient également différentes avec, par exemple, une ancienneté de l'occlusion de 5,3 mois dans GENEVA et de 3,5 mois dans BRAVO, une épaisseur maculaire centrale initiale de 520 µm dans GENEVA et de 550 µm dans BRAVO. La seule possibilité de comparer l'efficacité et la tolérance des deux traitements avec un bon niveau de preuve était donc de réaliser une étude comparative randomisée.

[L'étude COMO

L'étude COMO (*comparison of intravitreal dexamethasone implant and ranibizumab for macular oedema*) répond à cet objectif. Il s'agit d'une étude de phase IV, multinationale, randomisée, sur une durée d'un an.

Le recrutement a débuté en 2011 dans 36 sites répartis en Europe et en Israël. Le service d'ophtalmologie du Centre hospitalier intercommunal de Créteil coordonne l'essai pour la France. Environ 400 patients sont inclus. Les critères d'inclusion sont un OM supérieure à 320 µm (Spectralis® OCT) ou à 300 µm (Cirrus® OCT) secondaire à une OBR évoluant depuis moins de 90 jours et responsable d'une baisse d'AV. Les patients présentant une maculopathie ischémique confirmée à l'angiographie à la fluorescéine ont été exclus.

Les patients seront randomisés à un pour un dans les deux bras, soit 200 dans chaque bras. Les contrôles seront réalisés mensuellement avec mesure de l'AV et de la pression intra-oculaire, examen par Optical Coherence Tomography et questionnaire qualité de vie. Les patients recevront soit le ranibizumab en injections mensuelles systématiques le premier semestre, puis en injections mensuelles à la demande le second semestre; soit l'implant biodégradable intravitréen de dexaméthasone le premier mois, le 5^e mois et à la demande le 10^e ou le 11^e mois. Les critères de retraitement, que ce soit pour Ozurdex® ou pour Lucentis®, sont une AV inférieure à 20/40, une épaisseur maculaire supérieure à 320 µm (Spectralis® OCT) ou 300 µm (Cirrus® OCT), une perte supérieure à 5 lignes par rapport à la visite précédente ou une augmentation de l'épaisseur maculaire supérieure à 40 µm par rapport à la visite précédente.

Le critère principal de l'étude COMO est l'AV à 12 mois. Les critères secondaires sont l'épaisseur maculaire et la qualité de vie. Il s'agit d'une étude de non-infériorité en intention de traiter.

Les résultats de cette étude auront certainement des implications pratiques dans l'avenir. Les résultats de l'étude COMO nous aideront à mieux poser les indications respectives de ces deux traitements, seuls ou en association.

Bibliographie

1. CAMPOCHIARO PA, HEIER JS, FEINER L *et al.* Occlusions veineuses rétinienne. Rapport annuel du bulletin des sociétés d'ophtalmologie de France. Novembre 2011. Agnès Glacet-Bernard.
2. 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.
3. 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.

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