

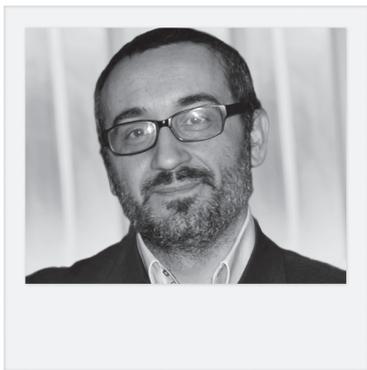
LE DOSSIER

Occlusions veineuses rétinienne

Injections intravitréennes : les nouveaux arrivants modifient-ils la donne ?

RÉSUMÉ : Alors que nous ne disposons toujours d'aucun traitement étiologique des occlusions veineuses rétinienne, la mise sur le marché de plusieurs traitements de l'œdème maculaire les compliquant ont modifié leur prise en charge.

Après un premier anti-VEGF (ranibizumab) et un corticoïde (dexaméthasone), succédant à plusieurs années d'utilisation de traitements hors AMM (bevacizumab et triamcinolone), l'arrivée de l'aflibercept, nouvel anti-VEGF (et anti-PlGF), tout récemment remboursé pour la prise en charge de l'œdème maculaire des OBVR, modifient-ils notre prise en charge ?



→ J.-F. GIRMENS

CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.

Depuis la *Branch vein occlusion study* (BVOS) [1], la grille maculaire était le traitement de référence de l'œdème maculaire compliquant les occlusions de branche veineuse rétinienne (OBVR), tandis que la *Central vein occlusion study* (CVOS) nous apprenait en 1995 qu'elle ne permettait pas d'améliorer l'acuité visuelle des œdèmes maculaires (OM) secondaires aux occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR) [2]. La photocoagulation panrétinienne (PPR), quant à elle, était le traitement recommandé en cas de néovascularisation afin de prévenir la survenue d'un glaucome néovasculaire [3], efficace également pour prévenir la néovascularisation irienne en cas d'ischémie rétinienne étendue [4].

L'arrivée de médicaments administrés en injections intravitréennes spécifiquement développés pour le traitement de l'œdème maculaire en 2011 (ranibizumab et implant de dexaméthasone)

ont ils changés la donne ? Notamment, le délai de traitement est-il modifié (autrement dit, est-il utile de traiter en urgence, et inversement est-il encore efficace de traiter très tardivement ?). Quelle place reste-t-il au laser maculaire ? Quelle place accorder au nouvel anti-VEGF arrivé en 2013 (aflibercept) ? La néovascularisation étant également sous la dépendance du VEGF, quelle place reste-t-il à la PPR pour le traitement des formes ischémiques ?

Nouveaux traitements de l'œdème maculaire

Dès le début des années 2000, l'œdème maculaire des occlusions veineuses rétinienne (OVR) a pu être traité par injections intravitréennes avec des molécules hors AMM. Ainsi, l'acétonide de triamcinolone a pu être utilisé dès 2002 [5], suivi quelques années plus tard par le bevacizumab [6]. Il faudra attendre respectivement février 2011¹

¹ https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000023513212

LE DOSSIER

Occlusions veineuses rétiniennes

puis juin 2012² pour disposer d'équivalents avec une AMM : implant de dexaméthasone (Ozurdex®) et ranibizumab (Lucentis®), rejoints fin 2014 par aflibercept (Eylea®), d'abord uniquement remboursé pour les OVCR puis, depuis fin mars 2016, également pour les OBVR.

En l'absence d'étude comparative, il est difficile d'affirmer leur supériorité sur les options hors AMM (même s'il semble bien y avoir moins d'hypertonie sous dexaméthasone que triamcinolone) : un essai comparant aflibercept et bevacizumab est en cours (SCORE2).

Qui et quand traiter ?

Si les critères de traitement par laser maculaire étaient relativement précis (délai de plus de 3 mois, acuité visuelle inférieure à 5/10, disparition des hémorragies), force est de constater que les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des différents traitements par injections intravitréennes restent relativement vagues sur les indications. Il peut alors être utile de revenir aux caractéristiques des patients inclus dans les essais cliniques ayant permis leur mise sur le marché afin d'obtenir quelques renseignements (**tableau I**).

Ainsi, pour être inclus dans les essais, les patients devaient avoir une acuité visuelle comprise entre 1/20-1/10 et 4-5/10 (finalement, l'acuité visuelle moyenne à l'inclusion était de l'ordre de 2 à 2,5/10) : nous ne disposons donc pas réellement de données pour traiter des patients avec AV > 5/10, ou inversement inférieure à 1/20. Par ailleurs, du fait des périodes de sélection (et des critères d'inclusions parfois : œdème maculaire de plus de 3 mois dans GENEVA), les patients inclus avaient en moyenne un œdème avec une ancien-

Acronyme	Intervention	Comparateur	Indication	Résultats
BRAVO	Ranibizumab	Injections simulées	OBVR	<i>Ophthalmology</i> 2010;117:1102-1112 2011;118:1594-1602 2012;119:802-809
BRIGHTER	Ranibizumab	Laser	OBVR	<i>Ophthalmology</i> 2016 Mar 30
COMO	Dexaméthasone	Ranibizumab	OBVR	clinicaltrials.gov NCT01427751
COMRADE-B	Ranibizumab	Dexaméthasone	OBVR	clinicaltrials.gov NCT01396057
COMRADE-C	Ranibizumab	Dexaméthasone	OVCR	clinicaltrials.gov NCT01396083
COPERNICUS	Aflibercept	Injections simulées	OVCR	<i>Ophthalmology</i> 2012;119:1024-1032 2013;115:429-437
CRUISE	Ranibizumab	Injections simulées	OVCR	<i>Ophthalmology</i> 2010;117:1124-1133 2011;118:2041-2049 2012;119:802-809
GALILEO	Aflibercept	Injections simulées	OVCR	<i>Br J Ophthalmol</i> 2013;97:278-284 <i>Ophthalmology</i> 2014;121:202-208
GENEVA	Dexaméthasone	Injections simulées	OVCR et OBVR	<i>Ophthalmology</i> 2010;117:1134-1146 2011;118:2453-2460
VIBRANT	Aflibercept	Laser	OBVR	<i>Ophthalmology</i> 2015;122:538-544

TABLEAU I : Rappel des principales études des traitements de l'œdème maculaire par injection intravitréenne.

neté comprise entre 1,5 (VIBRANT) et 5 mois (GENEVA).

Nous ne pouvons donc être certains de l'intérêt de débiter un traitement de l'OM avant 1 à 1,5 mois d'évolution. Il semble alors légitime de vérifier l'absence de tendance à la guérison spontanée de l'OM (de 30 % des patients avec OVCR [7], jusqu'à 40-50 % des patients avec OBVR [8]) avant de débiter les injections intravitréennes, avec une durée à moduler

selon chaque patient (en tenant compte notamment du niveau d'acuité visuelle, de l'importance de l'œdème, etc.). Inversement, l'amélioration d'acuité visuelle des groupes "témoins", traités à partir du 6^e mois (GENEVA, BRAVO, CRUISE, COPERNICUS) voire 12^e mois (GALILEO) – certes inférieure à celle des groupes traités dès le début des essais, mais réelle – permet d'envisager l'instauration d'un traitement, même tardivement.

² https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000026050359

Quel traitement intravitréen choisir ?

Plusieurs équipes ont tenté d'établir des comparaisons indirectes entre les différentes études de phase III. Ainsi, toutes les comparaisons concluent à une certaine supériorité des anti-VEGF sur l'implant de corticoïde (en termes d'amélioration d'acuité visuelle et de diminution de l'épaisseur rétinienne), sans évidence de supériorité d'un anti-VEGF par rapport à l'autre [9-12]. Une limite de ces comparaisons est qu'elles se basent uniquement sur l'essai GENEVA pour l'implant de dexaméthasone, au cours duquel une éventuelle réinjection n'était autorisée qu'au 6^e mois, tandis que la récurrence peut survenir bien plus tôt.

Les résultats des essais comparatifs COMRADE (B et C), qui commencent à être présentés en congrès, semblent bien montrer une efficacité du ranibizumab et de l'implant de dexaméthasone sur l'acuité visuelle comparable jusqu'au 2^e mois, se différenciant ensuite en raison des récurrences des patients sous implant de dexaméthasone non retraités.

Certaines études rétrospectives retrouvent même l'inverse, à savoir une plus grande efficacité de l'implant de dexaméthasone [13].

Plus qu'en raison d'une différence d'efficacité, le choix entre anti-VEGF et corticoïde repose plutôt sur le profil des patients vis-à-vis des éventuels effets indésirables (statut cristallinien, risque de rubéose irienne, hypertension oculaire, activités socio-professionnelles...) [14].

Modification thérapeutique

En cas d'inefficacité d'un traitement par anti-VEGF, une modification thérapeutique peut être envisagée, en l'absence de contre-indication, vers l'implant de dexaméthasone [15], ou sinon vers l'autre anti-VEGF. Ainsi, l'aflibercept disponible plus récemment semble permettre une amélioration des patients initialement sous ranibizumab, ou au moins un espacement des réinjections [16, 17]. Il semble que le changement de corticoïde vers anti-VEGF soit moins bénéfique [15].

Place du laser maculaire (OBVR)

Les études de phase III de l'implant de dexaméthasone (GENEVA) et du ranibizumab (BRAVO) n'avaient pas pour comparateur le traitement de "référence" (laser) mais des injections simulées (du laser pouvant être réalisé si besoin dans les deux bras).



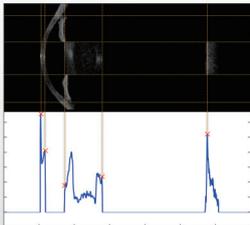
BIOMÈTRE OPTIQUE SS-OCT

NOUVEAU

VOIR PLUS POUR MIEUX MESURER

ARGOS







Rapidité d'acquisition :
9 paramètres mesurés en moins d'une seconde



Confort patient amélioré :
kératométrie par lumière infra-rouge sans flash



Grande précision :
meilleur alignement avec vue complète de la chambre antérieure



Performance accrue :
mode ERV pour une meilleure détection de l'EP en cas de cataracte dense

Siège social : Tél : +33 (0)4 73 745 745
info@quantel-medical.fr
www.quantel-medical.fr

Un produit **Movu** distribué
par **Quantel Medical**

Le biomètre optique SS-OCT ARGOS est un appareil d'imagerie médicale non-invasif de classe IIa distribué par QUANTEL MEDICAL et dont l'évaluation de conformité a été réalisée par l'organisme certifié Emergo Europe « CE 0123 ». Il est destiné aux professionnels de santé dans le cadre de l'acquisition de mesures oculaires, ainsi qu'à effectuer des calculs pour déterminer le type et la puissance adéquats d'une Lentille Intraoculaire (LIO) lors d'une implantation d'une greffe de lentille intraoculaire. Pour le bon usage de ce produit, il est recommandé de suivre les indications et contre-indications détaillées dans la notice d'utilisation du produit. Document publicitaire à destination des professionnels de santé.

XE_ARGOS_PUB_FR_0416

LE DOSSIER

Occlusions veineuses rétiniennes

Des études plus récentes (BRIGHTER, VIBRANT) ont cependant confirmé la supériorité des injections intravitréennes d'anti-VEGF sur le laser (grille maculaire), au moins durant la première année. Le laser maculaire doit-il pour autant être oublié ? Probablement pas. Surtout si les injections deviennent trop fréquentes et depuis trop longtemps, il est toujours envisageable, une fois les hémorragies résorbées, d'envisager une grille maculaire.

D'ailleurs, dans l'essai SCORE, qui compare les injections intravitréennes de triamcinolone au laser, ce dernier avait finalement un rapport bénéfice (gain d'acuité visuelle)/risque supérieur aux injections au long cours (3 ans) [18]...

Surtout, au-delà de 1 an d'évolution, une poursuite de récurrence de l'œdème maculaire, en particulier lorsqu'il s'associe à des exsudats, doit faire penser au développement de macroanévrismes – recherchés idéalement par angiographie en ICG – ils peuvent alors bénéficier d'une photocoagulation ciblée (cf. article de Clémence Bonnet).

Place de la photocoagulation panrétinienne

Si les anti-VEGF permettent d'observer l'amélioration rapide d'une rubéose irienne et une diminution rapide de la pression intraoculaire (PIO) en cas de glaucome néovasculaire (GNV) [19], ils ne doivent être considérés que comme un traitement adjuvant de la PPR, qui reste le traitement de référence des formes ischémiques.

Ainsi, en cas d'OVCR ischémique, le risque de néovascularisation n'est pas diminué par l'anti-VEGF utilisé seul, mais uniquement retardé [20]. De même, en cas de GNV, si l'utilisation d'un anti-VEGF permet de retarder une chirurgie, c'est la PPR qui permet de diminuer le recours à une chirurgie [21].

Bibliographie

- Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol*, 1984;98:271-282.
- Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology*, 1995;102:1425-1433.
- A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology*, 1995;102:1434-1444.
- HAYREH SS, KLUGMAN MR, PODHAJSKY P *et al*. Argon laser panretinal photocoagulation in ischemic central retinal vein occlusion. A 10-year prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*, 1990;28:281-296.
- GREENBERG PB, MARTIDIS A, ROGERS AH *et al*. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 2002;86:247-248.
- ROSENFELD PJ, FUNG AE, PULLIAFITO CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*, 2005;36:336-339.
- McINTOSH RL, ROGERS SL, LIM L *et al*. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*, 2010;117:1113-1123.e15.
- ROGERS SL, McINTOSH RL, LIM L *et al*. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*, 2010;117:1094-1101.e5.
- PIELEN A, FELTGEN N, ISSERSTEDT C *et al*. Efficacy and Safety of Intravitreal Therapy in Macular Edema Due to Branch and Central Retinal Vein Occlusion: a Systematic Review. *PLoS ONE*, 2013;8:e78538.
- FORD JA, SHYANGDAN D, UTHMAN OA *et al*. Drug treatment of macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *BMJ Open*, 2014;4:e005292. doi:10.1136/bmjopen-2014-005292.
- REGNIER SA, LARSEN M, BEZLYAK V *et al*. Comparative efficacy and safety of approved treatments for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *BMJ Open*, 2015;5:e007527. doi:10.1136/bmjopen-2014-007527.
- THOM HH, CAPKUN G, NIXON RM *et al*. Indirect comparisons of ranibizumab and dexamethasone in macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *BMC Med Res Methodol*, 2014;14. doi:10.1186/1471-2288-14-140.
- CHIQUET C, DUPUY C, BRON AM *et al*. Intravitreal dexamethasone implant versus anti-VEGF injection for treatment-naïve patients with retinal vein occlusion and macular edema: a 12-month follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015;253:2095-2102.
- GIRMENS JF, GLACET-BERNARD A, KODJIKIAN L *et al*. Prise en charge de l'œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne. *J Fr Ophthalmol*, 2015;38:253-263.
- CHIQUET C, BRON AM, STRAUB M *et al*. Retinal Vein Occlusions: Therapeutic Switch in Macular Oedema Treatment with a 12-Month Follow-Up. *Ophthalmic Res*, 2016;55:152-158.
- PFAU M, FASSNACHT-RIEDERLE H, BECKER MD *et al*. Clinical outcome after switching therapy from ranibizumab and/or bevacizumab to aflibercept in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res*, 2015;54:150-156.
- PAPAKOSTAS TD, LIM L, VAN ZYL T *et al*. Intravitreal aflibercept for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion in patients with prior treatment with bevacizumab or ranibizumab. *Eye Lond Engl*, 2016;30:79-84.
- 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.
- LÜKE J, NASSAR K, LÜKE M *et al*. Ranibizumab as adjuvant in the treatment of rubeosis iridis and neovascular glaucoma—results from a prospective interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:2403-2413.
- BROWN DM, WYKOFF CC, WONG TP *et al*. Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion: The Rubeosis Anti-VEGF (RAVE) Trial. *Retina Phila Pa*, 2014;34:1728-1735.
- OLMOS LC, SAYED MS, MORACZEWSKI AL *et al*. Long-term outcomes of neovascular glaucoma treated with and without intravitreal bevacizumab. *Eye Lond Engl*, 2016;30:463-472.

L'auteur a déclaré être consultant/orateur/ investigateur pour Allergan, Bayer, Novartis.