

JIFRO – Controverses dans le segment postérieur



S. NGHIEM-BUFFET ^{1,2}

¹ Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, PARIS,
² CHU Avicenne, BOBIGNY.

Pourquoi commencer par un anti-VEGF dans l'œdème maculaire diabétique (OMD)? Parce que l'on attend d'un traitement qu'il soit efficace tout en étant bien toléré, respectant ainsi un rapport bénéfice/risque positif. Les anti-VEGF remplissent ce cahier des charges dans l'OMD et en voici la démonstration en sept points.

Efficacité prouvée des anti-VEGF dans l'OMD

Les anti-VEGF ont largement démontré leur efficacité et leur supériorité par rapport au laser dans le traitement de l'OMD et cela grâce à plusieurs études de phase III. Pour le ranibizumab, ce sont les études RESTORE [1], RISE et RIDE [2] et pour l'aflibercept, les études VIVID et VISTA [3]. Dans toutes ces études, les patients traités par anti-VEGF ont eu un gain d'acuité visuelle proche de deux lignes. Ces résultats ont permis d'avoir l'AMM et le remboursement du ranibizumab et de l'aflibercept dans cette indication.

Efficacité des anti-VEGF maintenue dans la durée

Plusieurs études d'extension ont été poursuivies avec le ranibizumab et l'aflibercept afin de déterminer le devenir des patients au-delà de 3 ans de traitement. Ce sont les études OLE [4] (extension de RISE and RIDE) et le protocole I [5] du DRCR. net à 5 ans pour le ranibizumab et l'étude ENDURANCE [6] (extension de VISTA) pour l'aflibercept.

Les injections chez le diabétique : commencer par un anti-VEGF ?

Toutes ces études ont montré un maintien à 5 ans de l'acuité visuelle gagnée au cours des 3 premières années de traitement par anti-VEGF. Plus de 50 % des patients ont un gain de 3 lignes à 4 et 5 ans [4].

Diminution du nombre d'injections intravitréennes dans le temps

Si les anti-VEGF sont efficaces dans l'OMD, il ne faut pas oublier qu'ils nécessitent un traitement intensif initial. Dans tous les grands essais cliniques, 6 à 12 injections ont été administrées la première année [1-4]. Cependant au-delà, les études ont montré que le nombre d'injections diminuait dans le temps avec dans le protocole I [5] du DRCR. net, 8-9 injections de ranibizumab la 1^{re} année, 2-3 injections la 2^e, 1-2 injections la 3^e et pas d'injection pour 50 % des patients les années 4 et 5. Dans l'étude ENDURANCE [6], 25 % des patients n'ont pas eu besoin d'injection d'aflibercept durant la 4^e et 5^e année de suivi. Les patients qui ont dû être traités, en ont reçu en moyenne 4-5 l'année 4 et 3-4 l'année 5.

Efficacité des anti-VEGF sur la rétinopathie diabétique (RD) périphérique

Si les anti-VEGF ont donc une efficacité prouvée dans le traitement de l'OMD, ils jouent aussi un rôle protecteur dans la RD périphérique. Déjà dans les études VIVID et VISTA [5], le traitement par aflibercept avait permis de faire régresser les signes de la RD au bout d'un an seulement (régression chez 30 % des patients environ). D'une façon assez similaire, dans les études RISE and RIDE [2], les patients traités par ranibizumab en régime men-

suel avaient montré une régression de la progression vers l'ischémie. Par la suite, deux études ont évalué de façon prospective randomisée l'efficacité du ranibizumab et de l'aflibercept versus la panphotocoagulation (PPR) dans la RD proliférante. Dans le protocole S [7] du DRCR. net, le ranibizumab était non inférieur à la PPR sur le critère principal d'acuité visuelle à 2 ans, permettant à la molécule d'obtenir le remboursement dans cette indication aux Etats-Unis. Dans l'étude CLARITY [8], l'aflibercept a montré un gain d'acuité visuelle supérieur à 1 an chez les patients injectés par rapport aux patients traités par laser avec un risque moindre de développer une hémorragie intravitréenne.

Choix de la stratégie thérapeutique

L'utilisation des anti-VEGF est possible avec différents schémas thérapeutiques. En effet, ils sont efficaces en schéma PRN (protocole I [5] du DRCR. net et étude OLE [4] pour le ranibizumab), en schéma *Treat and Extend* (étude RETAIN [9] pour le ranibizumab) et en régime fixe bimestriel (VIVID et VISTA [3] pour l'aflibercept et l'étude RELIGHT [10] pour le ranibizumab). Il est donc possible de choisir une stratégie thérapeutique en fonction de chaque patient à traiter et ainsi de s'adapter à ses contraintes personnelles et sociales.

Excellente tolérance

Le choix d'un traitement dépend aussi de la balance bénéfice-risque de celui-ci. Outre leur efficacité largement démontrée, les anti-VEGF ont aussi une tolérance excellente. Ils n'entraînent pas de complication majeure : pas d'hyper-

I JIFRO – Controverses dans le segment postérieur

tonie sévère ni de cataracte. Ils peuvent être utilisés chez les patients jeunes et phaqes ou en cas d'antécédents de glaucome. Ils sont également utilisables en cas d'implant clippé à l'iris.

La revue récente *Cochrane* [11] sur les anti-VEGF dans l'OMD a repris 24 études incluant 6 007 patients traités dont 14 études sponsorisées par l'industrie et 10 études indépendantes. De cette méta-analyse, on retient l'absence d'augmentation du risque d'événements indésirables systémiques graves sous anti-VEGF versus laser ou sham à 1 an et l'absence de différence entre le ranibizumab, le bécavizumab et l'aflibercept sur le nombre d'événements indésirables systémiques graves.

Recommandations des sociétés savantes

Enfin, pour clore cette controverse, il faut citer les recommandations de nos sociétés savantes. La Société française d'ophtalmologie [12] et les Guidelines de Euretina [13] recommandent les anti-VEGF en première ligne de traitement dans l'OMD dans la mesure où le patient peut être suivi de façon rapprochée.

En conclusion, les anti-VEGF sont le traitement de première intention de l'OMD car ils ont une efficacité durable prouvée. Si le traitement initial doit être intensif, le nombre d'injections diminue dans le temps. Le choix de la stratégie de traitement peut être adapté en fonction des patients (PRN, *Treat and Extend* ou régime fixe). Enfin en plus de l'OMD, ils améliorent la RD périphérique et tout cela avec une tolérance excellente.

BIBLIOGRAPHIE

- SCHMIDT-ERFURTH U, LANG GE, HOLZ FG *et al.* RESTORE Extension Study Group. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*, 2014;121:1045-1053.
- NGUYEN QD, BROWN DM, MARCUS DM *et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 2012;119:789-801.
- KOROBELNIK J-F, DO DV, SCHMIDT-ERFURTH U *et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:2247-2254.
- BOYER DS, NGUYEN QD, BROWN DM *et al.* RIDE and RISE Research Group. Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology*, 2015;122:2504-2513.
- ELMAN MJ, AYALA A, BRESSLER NM *et al.* Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*, 2015;122:375-381.
- WYKOFF CC, OU WC, KHURANA RN *et al.* ENDURANCE Study Group. Long-term outcomes with as-needed aflibercept in diabetic macular edema: 2-year outcomes of the ENDURANCE extension study. *Br J Ophthalmol*, 2017. [Epub ahead of print].
- BEAULIEU WT, BRESSLER NM, MELIA M *et al.* Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Panretinal Photocoagulation Versus Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: Patient-Centered Outcomes From a Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*, 2016;170:206-213.
- SIVAPRASAD S, PREVOST AT, VASCONCELOS JC *et al.* CLARITY Study Group. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*, 2017;389:2193-2203.
- PRÜNTE C, FAJNKUCHEN F, MAHMOOD S *et al.* RETAIN Study Group. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*, 2016;100:787-795.
- PEARCE I, BANERJEE S, BURTON BJ *et al.* RELIGHT Study Group. Ranibizumab 0.5 mg for Diabetic Macular Edema with Bimonthly Monitoring after a Phase of Initial Treatment: 18-Month, Multicenter, Phase IIIB RELIGHT Study. *Ophthalmology*, 2015;122:1811-1819.
- VIRGILI G, PARRAVANO M, EVANS JR, GORDON I, LUCENTEFORTE E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis (Review) – Cochrane database of systematic reviews; 2017, Issue 6. Art. No.: CD007419.
- CREUZOT-GARCHER C, MASSIN P. Cédèmes maculaires. Société Française d'Ophtalmologie. Rapport 2016. Ed. Elsevier Masson, 2016.
- SCHMIDT-ERFURTH U, GARCIA-ARUMI J, BANDELLO F *et al.* Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*, 2017;237:185-222.

L'auteur a déclaré exercer des fonctions de consultant pour les laboratoires Allergan, Bayer et Novartis.