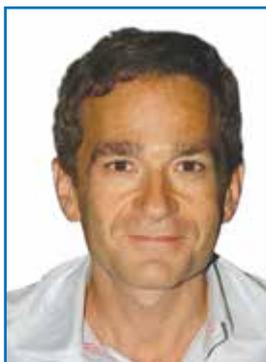


■ Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

Traitement médical de l'œdème maculaire diabétique : rôle des anti-VEGF, qu'en attendre ?

RÉSUMÉ : Nous exposons dans cet article ce que l'on peut attendre des anti-VEGF dans la prise en charge d'un œdème maculaire diabétique. Nous présentons successivement les résultats en termes de gain d'acuité visuelle et d'amélioration anatomique en insistant sur le fait que le succès anatomique et fonctionnel de ce type de traitement repose sur des régimes intensifs de traitement et une bonne compliance du patient. La tolérance locale et systémique des anti-VEGF est bonne, nous rapportons des données de la littérature sur le risque cardio-vasculaire. Enfin nous abordons le futur des anti-VEGF.



F. FAJNKUCHEN
Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS,
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

L' introduction des traitements injectables, anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et corticoïdes, a totalement modifié la manière de traiter un œdème maculaire diabétique (OMD) sévère, c'est-à-dire comprenant une atteinte de la région centrale. Ces traitements pharmacologiques sont devenus hégémoniques dans cette indication. Les anti-VEGF ont permis d'obtenir des gains d'acuité visuelle que n'autorisaient pas les traitements par laser. Mais la contrepartie de ce succès fonctionnel est la nécessité d'injecter beaucoup. Il est donc important de connaître ce que l'on peut attendre des anti-VEGF, lorsque l'on injecte de façon adaptée, et à quoi expose un sous-traitement : c'est l'objet de cet article.

■ Le VEGF

Le VEGF est un puissant facteur de la perméabilité vasculaire et a été l'objet de travaux majeurs explorant :

- son implication dans la constitution d'un œdème maculaire diabétique ;
- son rôle dans les altérations de la barrière hématorétinienne (BHR),

– son rôle dans la formation de néovaisseaux associés à la présence d'une rétinopathie diabétique proliférante (RDP).

Les niveaux de VEGF sont significativement élevés dans le vitré des patients ayant un OMD lorsqu'on les compare à des yeux non diabétiques. Le VEGF induit la phosphorylation de molécules de jonctions cellulaires, telles que les VE-cadhérine, occludines et zonula occludens-1, et crée ainsi une rupture de la BHR. Des niveaux élevés de VEGF augmentent l'expression d'ICAM-1 (*inflammatory intercellular adhesion molecule-1*), conduisant à une leucostase au sein des capillaires rétinien et contribuant à de nombreux facteurs pathogéniques observés dans la microangiopathie diabétique. En moyenne, le niveau de VEGF chez des patients ayant un œdème maculaire diabétique ou une rétinopathie diabétique (RD) est 10 fois plus élevé que le niveau constaté chez des patients diabétiques sans complications rétinien.

Le VEGF est produit par de nombreuses cellules rétinien : les cellules de

Müller, les cellules gliales, les cellules de l'épithélium pigmentaire, les cellules endothéliales, les péricytes. L'hypothèse la plus communément admise expliquant l'élévation de l'expression de VEGF dans le vitré des patients ayant un OMD ou une RD est que cette production de VEGF est secondaire à l'hypoxie induite par l'obstruction et la perte des capillaires rétinien [1].

■ Les anti-VEGF

Deux anti-VEGF ont une AMM (autorisation de mise sur le marché) en France, il s'agit du ranibizumab et de l'aflibercept.

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal dépourvu de fraction Fc. Il est actif sur tous les isoformes du VEGF, avec une forte affinité pour le VEGF, pénètre toutes les couches de la rétine et a un faible passage systémique. Il est utilisé en France au dosage de 0,5 mg et aux États-Unis au dosage de 0,3 mg.

L'aflibercept est une protéine de fusion qui contient les séquences extracellulaires des récepteurs 1 et 2 au VEGF, combinées au domaine Fc d'une IgG1. Il pénètre également toutes les couches de la rétine, est actif sur tous les isoformes du VEGF, a une forte affinité pour le VEGF et est actif aussi sur le PlGF (*placental growth factor*).

■ Efficacité sur l'acuité visuelle

En 2006 ont été publiés les premiers travaux portant sur l'utilisation du ranibizumab dans l'OMD [2]. Les études de phase 3 ont confirmé l'efficacité des anti-VEGF dans le traitement de l'OMD central avec baisse d'acuité visuelle : l'étude RESTORE [3] en Europe et les études RISE and RIDE [4] aux États-Unis ont démontré l'intérêt du ranibizumab dans cette indication, et en 2014 les résultats des études VIVID et VISTA ont fait de même pour l'aflibercept [5].

Ces résultats ont été confirmés par les études du DRCR.net, à la fois le protocole I et le protocole T [6, 7].

Dans les études les plus récentes, on constate que le résultat visuel final dépend du niveau d'acuité visuelle initiale. Les patients ayant une acuité visuelle initiale supérieure à 5/10 peuvent espérer un gain de 8 lettres, les patients ayant une acuité visuelle initiale inférieure à 5/10 peuvent gagner un nombre de lettres plus important compris entre +14 et +19 lettres. La moitié à deux tiers des patients ayant une acuité visuelle initiale inférieure à 5/10 ont un gain final supérieur à 15 lettres. À l'inverse, les pertes importantes sont l'exception puisque seuls 1 à 2 % des patients perdent plus de 15 lettres [7]. 45 à 64 % des patients qui ont, à la suite d'un OMD bilatéral, un handicap visuel, c'est-à-dire une acuité visuelle du meilleur œil inférieure respectivement à 5/10 (définition américaine du handicap visuel) ou 6/18 (définition de l'OMS du handicap visuel), sortent du statut de handicap visuel grâce aux injections d'anti-VEGF avec au moins un des deux yeux qui dépasse ce seuil dans une étude de vraie vie [8].

Mais ces études nous apprennent également que, du fait d'un sous-traitement constaté habituellement dans la vraie vie, un gain d'acuité visuelle inférieur à ce qui est observé dans les études pivotales est constaté dans notre pratique quotidienne, avec des gains d'acuité visuelle qui sont plus voisins de 6 que de 10 lettres. Ce constat doit nous inciter à injecter plus [9, 10].

■ Efficacité sur l'œdème

Une diminution de l'épaisseur rétinienne centrale (ERC) de 180 à 250 µm est constatée avec des régimes maximums mensuels d'injections : c'est ce que l'on observe dans les études VIVID, VISTA et RISE and RIDE. 75 à 80 % des patients ont une ERC < 250 µm au terme de deux ans de traitement [4].

Dans les études PRN avec une induction intensive et un régime soutenu de retraitements, on observe un pourcentage de patients ayant une ERC < 250 µm pouvant atteindre jusqu'à 66 % au terme d'un an de traitement [7].

Dans une analyse *post-hoc* des études RESTORE, REVEAL, RETAIN et RESPOND, on constate que si l'on injecte moins, un peu moins de 40 % des patients ont une ERC < 250 µm au terme d'un an de traitement [11].

■ Durée d'efficacité et nombre d'injections

L'étude RETAIN est la première étude à avoir validé la stratégie *Treat and Extend* dans l'OMD, en comparant ce mode de traitement à une stratégie de type PRN. Dans cette étude, les patients dans le groupe *Treat and Extend* avaient, à 24 mois, une médiane de 12 injections intravitréennes (IVT), contre 10 IVT dans le groupe PRN [12]. Dans le protocole T, la médiane d'IVT au cours de la première année était de 9 à 10 IVT.

Ce qui paraît certain, c'est qu'un nombre d'IVT intensifs s'impose au départ. Ainsi, si l'on compare un régime d'induction initial de 3 IVT *versus* 5 IVT, on se rend compte qu'au terme des 6 premiers mois de traitement, les patients qui n'ont eu que 3 injections initiales ont des gains d'acuité visuelle proches de 6 lettres *versus* 10 lettres pour les patients qui ont eu une phase d'induction de 5 IVT [13]. Après la phase d'induction, il est souhaitable d'injecter de façon soutenue au cours de la première année.

Les protocoles recommandent un tel traitement intensif : c'est le cas des études du DRCR.net (le plus souvent, les patients dans ces protocoles ont 6 IVT au cours des 6 premiers mois) et c'est aussi le cas du protocole de l'aflibercept qui comprend une phase d'induction de 5 IVT mensuelles. Au-delà, c'est un rythme d'IVT tous les 2 mois qui est préconisé

Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

par le protocole de l'aflibercept, et c'est aussi un régime intensif qui est mis en œuvre dans les stratégies PRN du DRCR.net.

Après les deux premières années de traitement, le nombre d'IVT a tendance à diminuer de façon significative, comme le montre le protocole I du DRCR.net. Dans cette étude, la médiane du nombre d'IVT au cours des 4^e et 5^e années est ainsi de respectivement 1 et 0 IVT [6] (**tableau I**). Il convient enfin de souligner que, dans la vraie vie, on constate un sous-traitement habituel et un nombre d'IVT qui est largement inférieur à 9 IVT la première année [9, 10].

Effet sur la rétinopathie diabétique périphérique

En dehors d'un effet sur l'OM, les anti-VEGF ont également un effet positif sur la rétinopathie diabétique périphérique. Les études RISE and RIDE ont été les premières à montrer cet impact positif. Par la suite, les études VIVID et VISTA ont fait de même. Les anti-VEGF injectables, administrés pour traiter l'OMD, permettaient en plus de réduire la progression de la RD d'au moins deux stades dans plus d'un tiers des cas.

La question qui restait à poser était de savoir si, en cas de RD proliférante, les anti-VEGF pouvaient être aussi efficaces voire plus efficaces que la photocoagulation panrétinienne (PPR). Le protocole S et l'étude CLARITY [14, 15] ont permis de donner des éléments de réponse à ces questions. Dans ces deux études, les anti-VEGF n'étaient pas inférieurs à la PPR en termes d'acuité visuelle, avec une supériorité des anti-VEGF pour faire régresser les néovaisseaux (**fig. 1**), diminuer la fréquence des hémorragies intravitréennes, réduire l'incidence de l'œdème maculaire et ne pas entraîner d'anomalies du champ visuel.

Toutefois, il ne faut pas conclure trop hâtivement à la supériorité des anti-VEGF

par rapport à la PPR dans la prise en charge d'une RDP. La prudence s'impose en effet : les traitements injectables, à la différence de la PPR, n'ont qu'un effet suspensif. Les anti-VEGF exposent au risque de perdu de vue et constituent une charge financière importante si on les compare au coût du laser. De plus, dans les études précédemment citées (CLARITY et protocole S), les anti-VEGF étaient comparés à une PPR "légère", peu dense, amenant à relativiser les conclusions issues de ce groupe témoin.

À ce jour, les anti-VEGF n'ont pas l'AMM en France dans cette indication et sont utilisés par certains hors AMM dans les indications chirurgicales des complications de la RD, en cas de glaucome néovasculaire ou en cas d'hémorragie intravitréenne. Une étude récente, l'étude PROTEUS, a suggéré que, plutôt qu'en monothérapie, les anti-VEGF pourraient avantageusement être utilisés

en complément de la PPR dans la prise en charge de la RDP pour optimiser les effets du laser, tout en diminuant la fréquence des complications induites et notamment l'œdème maculaire [16].

Compliance et ressenti

La compliance des patients diabétiques est probablement en retrait par rapport à la compliance des patients ayant une DMLA [9], ils sont plus nombreux à ne pas se rendre à leurs rendez-vous.

Le ressenti vis-à-vis des IVT est particulier : la fréquence des injections et la difficulté à préciser quand les IVT pourront être arrêtées peuvent provoquer des peurs chez les patients. Il convient de dire au patient que la fréquence des IVT a tendance à diminuer avec le temps. Il est parallèlement essentiel de rappeler que la réussite du traitement

	Nombre médian d'IVT d'anti-VEGF
Année 1	9
Année 2	3
Année 3	2
Année 4	1
Année 5	0

Tableau I : Évolution du nombre médian d'IVT au cours de 5 années de suivi, données issues du protocole I du DRCR.net [6].

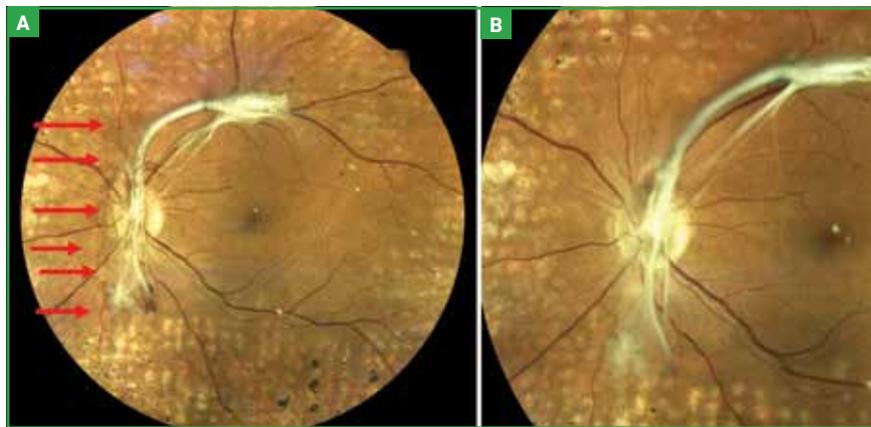


Fig. 1A : néovaisseaux prépapillaires actifs malgré une PPR (flèches rouges) chez un patient ayant par ailleurs un OMD. **B :** après injection d'un anti-VEGF pour traiter l'OMD, on observe la régression des néovaisseaux prépapillaires.

Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

repose sur l'acceptation au moins au début de visites mensuelles les 6 premiers mois puis fréquentes au cours des premières années.

Effets secondaires

Comme toute procédure injectable, la réalisation d'IVT d'anti-VEGF expose à des endophtalmies. Il n'a pas été observé un risque accru d'endophtalmies dans le groupe des patients diabétiques par rapport à la fréquence constatée chez les patients ayant une DMLA. Dans le protocole I, le taux d'endophtalmies à 5 ans est estimé à 0,05 % [17].

Il est important de noter que, l'OMD étant une atteinte fréquemment bilatérale, il n'est pas exceptionnel de réaliser des IVT bilatérales le même jour chez ce type de patient. Dans une série récente d'IVT bilatérales réalisées le même jour, et de façon rassurante, aucun cas d'endophtalmies bilatérales n'a été rapporté [18].

Sur le plan systémique, il persiste un doute sur le fait que les anti-VEGF puissent être pourvoyeurs de complications vasculaires et notamment d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'autant plus que les patients diabétiques sont des patients à risque sur le plan vasculaire. Dans une analyse portant sur les études comportant un régime de traitement mensuel, Avery *et al.* [19] constatent une surmortalité et une augmentation du risque d'AVC. Mais on ne retrouve pas ce risque systémique dans de nombreuses études. Ainsi, dans une cohorte récente comportant un nombre important de patients (données issues des assurances de santé américaines), Maloney *et al.* [20] ne retrouvent pas d'augmentation du risque d'AVC, du risque d'infarctus du myocarde ou d'hémorragie dans les 6 mois suivant la prise en charge d'un OMD par un anti-VEGF. Il est cependant habituel, à titre de prudence, de ne pas injecter d'anti-VEGF en cas d'AVC récent datant de moins de 3 mois.

L'horizon des anti-VEGF (les phases 3)

>>> **Brolucizumab** : c'est un fragment d'anticorps dirigé contre le VEGF qui a montré, dans des études de phase 3, une efficacité dans la DMLA. Cette molécule pourrait avoir un effet asséchant supérieur à celui des anti-VEGF actuellement disponibles et une durabilité plus grande. Une étude de phase 3 vient de débiter avec cette molécule pour évaluer son efficacité dans l'OMD.

>>> **Association thérapeutique** : une étude de phase 2 a montré l'efficacité d'une association anti-VEGF et anti-angiopoïétine 2 dans la prise en charge de l'OMD, l'association thérapeutique permettant des gains d'acuité visuelle supérieurs, une durée d'effet plus longue et une meilleure protection contre la progression de la RD. Une étude de phase 3 vient de débiter avec cette association pour évaluer son efficacité dans l'OMD.

BIBLIOGRAPHIE

- MILLER K, FORTUN JA. Diabetic macular edema: current understanding, pharmacologic treatment options, and developing therapies. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2018;7:28-35.
- CHUN DW, HEIER JS, TOPPING TM *et al.* A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2006;113:1706-1712.
- 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.
- 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 JF, DO DV, SCHMIDT-ERFURTH U *et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:2247-2254.
- 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.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, WELLS JA, GLASSMAN AR, AYALA AR *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*, 2015;372:1193-1203.
- FAJNKUCHEN F, PIERAMICI D, HRARAT L *et al.* Impact of ranibizumab on visual impairment in patients with bilateral diabetic macular edema. *Acta Diabetol*, 2019;56:67-71.
- BEST AL, FAJNKUCHEN F, NGHIEM-BUFFET S *et al.* Treatment efficacy and compliance in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab in a real-life setting. *J Ophthalmol*, 2018;2018:4610129.
- STEFANICKOVA J, CUNHA-VAZ J, ULBIG M *et al.* A noninterventional study to monitor patients with diabetic macular oedema starting treatment with ranibizumab (POLARIS). *Acta Ophthalmol*, 2018;96:e942-e949.
- FAJNKUCHEN F, MARGARON P, WRIGHT J *et al.* Value of a dry retina during DME treatment by ranibizumab: sub-Analysis of RESTORE, REVEAL, RESPOND and RETAIN studies. *ARVO*; 2018; Hawaii.
- PRÜNTE C, FAJNKUCHEN F, MAHMOOD S *et al.* Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*, 2016;100:787-795.
- FAJNKUCHEN F. 3 versus 5 IVT, impact du protocole de traitement initial. *SFO*; 2017; Paris.
- SIVAPRASAD S, PREVOST AT, VASCONCELOS JC *et al.* 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.
- Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, GROSS JG, GLASSMAN AR, JAMPOL LM *et al.* Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab

- for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2015;314:2137-2146.
16. FIGUEIRA J, FLETCHER E, MASSIN P *et al.* Ranibizumab plus panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone for high-risk proliferative diabetic retinopathy (PROTEUS Study). *Ophthalmology*, 2018;125:691-700.
 17. BRESSLER SB, ODIA I, GLASSMAN AR *et al.* Changes in diabetic retinopathy severity when treating diabetic macular edema with ranibizumab: DRCR.net protocol I 5-year report. *Retina*, 2018;38:1896-1904.
 18. BORKAR DS, OBEID A, SU DC *et al.* Endophthalmitis rates after bilateral same-day intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Am J Ophthalmol*, 2018;194:1-6.
 19. AVERY RL, GORDON GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:21-29.
 20. MALONEY MH, SCHILZ SR, HERRIN J *et al.* Risk of systemic adverse events associated with intravitreal Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema in routine clinical practice. *Ophthalmology*, 2019;126:1007-1015.

L'auteur a déclaré être consultant pour les laboratoires Allergan, Bayer et Novartis.