



Quelle prise en charge après la 2^e année de traitement dans l'œdème maculaire diabétique ?

Bénédicte Dupas

Au cours du traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD), l'obtention de résultats favorables est conditionnée par une fréquence élevée d'injections intravitréennes (IVT) en phase initiale de traitement, et ce, particulièrement pour les anti-VEGF. Cependant, une diminution du nombre d'IVT associée à un maintien du gain d'acuité visuelle (AV), est observée au cours du temps, à la fois pour les anti-VEGF et les corticoïdes. En effet, les grandes études prospectives nous permettent à l'heure actuelle d'obtenir un recul de 3 à 5 ans sur les différentes molécules, et ainsi d'entrevoir une « rémission » de l'OMD à moyen terme.

Anti-VEGF à partir de la 3^e année de traitement

Ranibizumab

Le protocole I du DRCR.net nous permet d'avoir des données à 5 ans pour le ranibizumab [1]. Cette étude a évalué l'effet du ranibizumab, en association au laser immédiat (réalisé à l'instauration du traitement par IVT) ou différé (réalisé après 6 mois d'IVT, et uniquement en cas de persistance de zones d'épaississement rétinien) dans l'OMD, sur un mode PRN avec un algorithme de retraitement basé à la fois sur des critères d'AV et d'OCT. Il est intéressant de noter que les plateaux d'AV et de diminution d'épaisseur maculaire se situent entre 6 et 12 mois après l'initiation du traitement, et qu'ensuite, sous traitement d'entretien, on observe un effet seuil, sans amélioration visuelle ni anatomique supplémentaires. À la fin de la 2^e année, le gain d'AV était de +8,5 lettres (L) dans les deux groupes (avec un nombre d'IVT dans le groupe laser immédiat un peu plus faible que pour le laser différé) 2 [0-5] vs 3 [1-7]. À 3 ans, le nombre d'IVT supplémentaire était de 1 [0-3] vs 2 [0-5]. Durant la 4^e et la 5^e année, le nombre d'IVT variait de 0 à 3 IVT/an dans les deux groupes. De façon intéressante, pendant cette période, environ 50% des patients n'ont pas reçu d'injection, tout en maintenant le gain visuel obtenu la 3^e année soit à 5 ans, +7,2 L pour le groupe laser immédiat et +9,8 L pour le groupe laser différé, sans différence significative.

Hôpital Lariboisière, Paris

Cependant le nombre total médian d'IVT sur 5 ans était plus faible pour le groupe laser immédiat (n = 13) que pour le groupe laser différé (n = 17).

Les études RISE and RIDE ont évalué les IVT mensuelles systématiques de ranibizumab durant 3 ans (soit 36 IVT), avec un gain d'AV observé à 3 ans situé entre +11 et +14 L. Au cours de la phase d'extension, la 4^e année en PRN, le gain d'AV a été maintenu entre +13 et +14 L, avec 3,8 IVT en moyenne. À noter que 25% des patients n'ont pas eu besoin d'IVT durant cette 4^e année [2].

L'étude RESTORE, qui avait permis l'obtention de l'AMM en Europe, avait testé le ranibizumab seul vs ranibizumab + laser à 2 ans. Un recul de 3 ans est disponible. Les critères de ré-injection étaient basés sur l'AV, d'où un nombre moindre d'IVT par rapport au protocole I. Le gain d'AV obtenu était de +7,9 L avec 7,4 IVT la 1^{re} année et 3,9 IVT la 2^e année. La 3^e année ce gain d'AV a été maintenu à +8 L avec 2,9 IVT [3].

En vraie vie, une étude observationnelle rétrospective à 3 ans portant sur 71 yeux retrouvait des résultats similaires (gain AV +6,9 L avec une diminution du nombre d'IVT sur 3 ans et un nombre d'IVT de 3,7 durant la 3^e année) (Lecleire Collet et Uzan, SFO 2017).

Aflibercept

Nous disposons de données à 4 ans pour l'aflibercept grâce aux études VIVID et VISTA, qui ont été menées chez des patients atteints d'OMD avec une AV (ETDRS) comprise entre 20/40 et 20/320 (1/20^e et 5/10^e) [4]. La comparaison de l'aflibercept administré en régime fixe

toutes les 4 semaines (2q4) ou 8 semaines (2q8) après une dose de charge de 5 IVT mensuelles, a été effectuée avec le laser. À 3 ans, les résultats ont été similaires pour les deux modes d'administration, que l'aflibercept soit injecté toutes les 4 ou 8 semaines. Le gain d'AV a été de +11 L (2q8) avec 13 IVT sur 3 ans, +10,3 L (2q4) avec 18 IVT, contre +1,5 L dans le groupe laser. Une étude d'extension à 4 ans (ENDURANCE) portant sur 22 patients issus de VISTA, révèle que 4,5 IVT en moyenne ont été réalisées la 4^e année, en permettant de maintenir le gain d'AV obtenu à 3 ans, et en sachant que 30% des patients n'ont pas eu besoin d'IVT la 4^e année.

Corticoïdes à 3 ans

Dexaméthasone

L'étude MEAD a évalué l'efficacité de l'implant de dexaméthasone (Ozurdex®) dans l'OMD sur 3 ans [5], en sachant que les patients ne pouvaient être ré-injectés qu'au minimum tous les 6 mois. À 3 ans, le gain d'AV moyen a été de 6,5 L pour un nombre médian de 4 IVT. Ces résultats sont limités par le design de l'étude qui n'a pas permis de traiter de façon optimale, la durée d'action de l'implant Ozurdex étant plutôt de 4-5 mois. Les études de vraie vie, notamment l'étude Reldex qui a étudié rétrospectivement 128 yeux avec 3 ans de suivi, confirment cette tendance à des gains d'AV nettement supérieurs (+9,5 L à 3 ans), moyennant un nombre total de 3,6 IVT à 3 ans. Une augmentation de l'intervalle de ré-injection au cours du temps a également été observé, passant de 5,7 mois la 1^{re} année à 10 mois la 3^e année [6].

Les patients pseudophaques bénéficient des meilleurs résultats visuels, car 60% des patients phaqes ont présenté une cataracte durant le suivi. À 3 ans, une augmentation de la PIO > 10 mmHg par rapport à baseline a été observée chez 27% des patients, avec la nécessité d'un traitement hypotonisant pour 41% des cas, mais cette élévation pressinnelle a été bien tolérée, avec le recours à une procédure filtrante dans seulement 0,3% des cas [5].

Acétonide de fluocinolone (Iluvien®) à 3 ans

L'Iluvien est un implant d'acétate de fluocinolone, non biodégradable, conçu pour délivrer une dose quotidienne régulière d'acétonide de fluocinolone pendant 3 ans. Les données dans l'OMD ont été recueillies dans le cadre des études FAME, études de phase III multicentriques randomisées [7]. Les résultats montrent une amélioration de l'AV de plus de 15 L pour 28,7% des yeux traités, d'autant plus significative chez les patients présentant un OMD chronique évoluant depuis plus de 3 ans. En raison de la

libération très progressive du médicament sur une longue durée, la diminution de l'épaisseur maculaire et l'amélioration de l'AV ne sont pas immédiates. Quelques semaines sont donc nécessaires avant l'obtention de la meilleure efficacité.

La cataracte survient précocement chez les patients traités : l'incidence de la cataracte était dans FAME de quasiment 100%, avec un délai médian d'apparition d'environ 14 mois. Cependant, les résultats visuels chez les patients opérés n'étaient pas inférieurs à ceux des patients déjà pseudophaques en début d'étude. Une chirurgie filtrante a été nécessaire dans 4,8% des cas, et une trabéculoplastie (au laser) dans 1,3% des cas. Si l'incidence de la survenue de l'hypertonie est maximale la 1^{re} année (61% des patients traités pour une hypertonie l'ont été au cours de la 1^{re} année de suivi), retenons qu'elle peut survenir à n'importe quel moment du suivi, même tardivement à 3 ans. L'Iluvien a obtenu l'AMM dans 14 pays, dont la France en 2013 dans « la baisse d'AV associée à l'OMD chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante. C'est un traitement de dernière intention ». Cependant il n'a pas obtenu le remboursement en France, mais la HAS a émis un avis favorable. Il est plus largement utilisé car remboursé en Allemagne, au Royaume Uni, au Portugal, ainsi qu'aux États-Unis.

Les résultats à long terme des grandes études pivotales sont résumés dans le *tableau*, en gardant bien entendu à l'esprit qu'ils ne peuvent directement être comparés les uns aux autres car le design et les populations sont différents.

Et la périphérie rétinienne après 2 ans d'IVT ?

Lors du traitement au long cours d'un OMD chez un patient n'ayant pas reçu de photocoagulation panrétinienne (PPR), il ne faut pas oublier de surveiller la périphérie rétinienne. Les corticoïdes, tout comme les anti-VEGF, semblent améliorer le stade de la rétinopathie diabétique périphérique (RDP) en diminuant le nombre d'hémorragies rétinienne et de lésions élémentaires de rétinopathie diabétique (RD). Dans l'étude Bevodex à 2 ans une amélioration de la RD de ≥ 1 stade est observée chez 30% des patients traités par Ozurdex [8]. Dans l'étude FAME, une amélioration de 2 stades de la RD a été observée chez 13,7% des patients à 3 ans de l'Iluvien. Dans VIVID et VISTA une amélioration de 2 stades a été retrouvée chez 40% des patients recevant de l'aflibercept. Enfin, les analyses post-hoc des études RISE and RIDE retrouvaient une régression de la RD de 2 stades chez 38% des patients à 3 ans de l'administration mensuelle

Tableau. Résultats des différentes molécules dans l'OMD après 3 ans de traitement et plus.

Études avec suivi minimal de 3 ans	Protocol I (DRCR.net) (ranibizumab)	RISE and RIDE (ranibizumab)	VIVID/VISTA (aflibercept)	MEAD (Ozurdex)	FAME (Iluvien)
AV à l'inclusion (lettres ETDRS)	24-78	54-58	20/70	34-68	19-68
Gain AV à 3 ans (lettres)	9,7	12	10,5	6,5 pseudophaque	5-8 uniquement chez OMD > 3 ans
% patients avec gain > 15 L à 3 ans	32%	40%	40-45%	22%	30%
Nb total médian d'IVT à 3 ans	15 {13-17}	mensuel (36)	13 à 18	4,1	1
Nb d'IVT la 3 ^e année	1 à 2	-	-	1	-
Nb d'IVT la 4 ^e année	0 à 1	3,8	4,5	-	-
Nb d'IVT la 5 ^e année	0 à 1	-	-	-	-

de ranibizumab.

Cependant, la néovascularisation, et donc la non-perfusion périphérique, est loin d'être totalement annihilée par les IVT. En effet, le protocole S du DRCR.net qui a évalué le ranibizumab seul en injections mensuelles dans le traitement de la RDP, retrouvait chez 42% à 46% des yeux la persistance d'une néovascularisation active à 2 ans. Dans RISE and RIDE, 18% des patients ont développé une RDP sous traitement de ranibizumab mensuel

à 3 ans. L'étude Clarity [9] qui a évalué les IVT d'aflibercept dans la RDP, retrouvait à 1 an une régression complète des néovaisseaux dans seulement 22% des cas dans le groupe IVT. Il faut donc rester prudent sur l'interprétation de la périphérie rétinienne chez un patient diabétique avec OMD traité par IVT d'anti-VEGF ou de corticoïdes, et ne pas hésiter à réitérer régulièrement l'examen angiographique afin d'évaluer de manière fiable la perfusion rétinienne périphérique.

Références bibliographiques

[1] 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(2):375-81.

[2] Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, Basu K, Ehrlich JS; 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(12):2504-13.

[3] Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG *et al.* Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1045-53.

[4] Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U *et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-54.

[5] Boyer DS, Yoon YH, Belfort R *et al.* Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with

diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-14.

[6] Malclès A, Dot C, Voirin N *et al.* Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: The Reldex Study. *Retina*. 2017;37(4):753-60.

[7] Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A *et al.* Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2125-32.

[8] Fraser-Bell S, Lim LL, Campain A *et al.* Bevacizumab or Dexamethasone Implants for DME: 2-year Results (The BEVORDEX Study). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1399-401.

[9] 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(10085):2193-203.