

Quelle prise en charge après la 2^e année dans les occlusions veineuses rétinienne ?

Agnès Glacet-Bernard

C'est il y a un peu plus de 7 ans qu'est arrivé sur le marché en France le premier traitement par injection intravitréenne (IVT) qui a révolutionné le traitement de l'œdème maculaire des occlusions veineuses rétinienne (OMV), en améliorant de manière statistiquement significative le pronostic visuel des patients (autorisation de mise sur le marché et remboursement de l'implant de dexaméthasone en mars 2011). Il a été suivi de près par deux médicaments de la classe des anti-VEGF (ranibizumab en 2012 et aflibercept en 2014). De nombreuses études ont vu le jour pour définir les indications et les modalités thérapeutiques pour les premières années de traitement. Cependant, de nombreuses questions se posent encore dans la pratique courante sur la prise en charge des patients à long terme.

Que sait-on du suivi à long terme des OVR sous traitement ?

En ce qui concerne les anti-VEGF, c'est avec le ranibizumab que nous avons le plus grand recul. Selon les études princeps, le nombre d'IVT diminue globalement avec les années, mais peut rester soutenu chez certains patients. Dans les occlusions de la veine centrale (OVCR, étude Cruise), le nombre moyen d'IVT était de 9 pendant la 1^{re} année (comprenant les 6 IVT mensuelles d'induction), de 3,8 la 2^e année et 56% des yeux recevaient encore un nombre assez élevé de 5,9 IVT la 4^e année [1]. Dans les occlusions de branche (OBV), les patients recevaient en moyenne 8 IVT la 1^{re} année dans l'étude Bravo (avec le même protocole d'induction que les OVCR), 2,5 la 2^e année et la moitié des patients avaient encore besoin d'environ 3 IVT la 4^e année [1]. Pour les patients qui ont eu une résolution de l'œdème (soit 50% des OBV et 44% des OVCR), la dernière IVT avait lieu généralement au cours de la 2^e année de suivi.

Pour ce qui est de l'implant de dexaméthasone, des études récentes de vraie vie nous donnent quelques informations sur le long terme, en particulier l'étude Remido 2 dans laquelle le suivi moyen est de 26 mois [2]. Sur les

94 patients traités pour OVR, la résolution de l'OMV est survenue chez 51% des patients. Ces patients avec rémission ont reçu 2,2 IVT en moyenne en 26 mois, alors que les patients n'ayant pas eu de rémission ont reçu 2,6 IVT pendant la même période de suivi. On notait une plus grande proportion de patients naïfs dans le sous-groupe des patients avec résolution de l'OMV et un gain final plus important de 15 lettres (versus 8 lettres dans le groupe sans résolution de l'OMV). Chez les patients ayant toujours besoin d'injections à 2 ans, le délai entre les IVT était stable autour de 5,7 mois en moyenne. Globalement, à 26 mois, la tolérance était bonne avec 17% de patients ayant une hypertension oculaire supérieure à 25 mmHg gérée par un traitement hypotonisant topique, et 29% de chirurgie de la cataracte.

Quel(s) schéma(s) thérapeutique(s) adopter sur le long terme ? Les switches ?

Pour les OVR, il n'existe pas d'étude comparative entre les différents régimes de traitement, contrairement à la DMLA. Les études princeps avaient toutes un **protocole en PRN** (traitement « si besoin » avec suivi mensuel), mais les recommandations de traitement pour les molécules que nous avons à disposition mentionnent la possibilité de suivi pro-actif type "treat and extend". Selon l'étude Boréal-OVR qui a été présentée cette année à la SFO et

Service ophtalmologique universitaire de Créteil,
Centre hospitalier intercommunal de Créteil,
Université Paris Est-Créteil

à l'ARVO [3], les résultats visuels observés dans la vraie vie sont identiques à 3 mois à ceux des études prospectives (Cruise avec 6 IVT d'induction et Crystal avec un protocole de traitement type AMM : IVT d'induction jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle en plateau), mais ils sont inférieurs au 6^e mois, ce qui laisse supposer un sous-traitement entre 3 et 6 mois, avec en moyenne un peu moins d'une IVT entre 3 et 6 mois. Ces résultats suggèrent qu'un *traitement pro-actif type "treat and extend"* serait plus adapté, en particulier pour les OVCR avec œdème récidivant. En effet, lorsqu'il y a récurrence de l'OMV, l'œdème reprend rapidement des valeurs élevées, avec chute brutale de l'acuité visuelle ; si le rendez-vous fixé pour la visite suivante n'est pas rapide, il faut beaucoup plus de temps et d'IVT pour retrouver le gain atteint la première fois. Le traitement pro-actif permet au contraire de maintenir le gain visuel en programmant l'injection avant le délai de récurrence, et d'allonger si possible l'intervalle entre les injections. La diminution globale du nombre de visite réduit les contraintes pour le patient et le médecin, et favorise la compliance.

Peu d'études rapportent des *switchs* entre classes thérapeutiques dans les OVR [4]. Certaines mentionnent un allongement de l'espace entre les injections lors de *switchs* bevacizumab-ranibizumab vers aflibercept ; cependant, pour expliquer ces résultats, il est difficile de faire la part entre l'effet de la molécule ou celui du recul de l'activité de l'affection. En pratique, l'efficacité des différentes classes thérapeutiques est très bonne dans les OVR, et les *switchs* entre classe sont souvent motivés par la survenue d'effets secondaires.

La photocoagulation panrétinienne (PPR) est-elle encore nécessaire ?

Dans la mesure où les OVR ischémiques peuvent bénéficier des nouveaux traitements par IVT et où les anti-VEGF ont une action efficace contre la néovascularisation, il est légitime de se demander si les traitements par IVT d'anti-VEGF peuvent remplacer la photocoagulation panrétinienne (PPR) dans la prévention du glaucome néovasculaire (GNV). C'est l'hypothèse de départ de l'étude RAVE, où des OVCR « préproliférantes » (c'est-à-dire des OVCR « très » ischémiques selon la classification d'Hayreh) ont reçu un traitement intensif constitué de 9 IVT mensuelles suivies par un traitement en PRN pendant 3 ans [5]. Ce régime intensif n'a pas permis de réduire la prévalence du GNV qui s'élevait autour de 50%, comme dans l'étude prospective d'Hayreh de 1990. Cependant, son délai d'apparition était retardé à 24 mois en moyenne

(extrêmes de 3 à 44 mois), généralement après l'interruption des IVT. Il ressort de cette étude prospective que les IVT d'anti-VEGF ne ralentissent que transitoirement la progression de la néovascularisation, et que seul le traitement par PPR peut prévenir sur le long terme le GNV.

Quelle place pour le laser maculaire dans les occlusions de branches (OBV) ?

Depuis les résultats des études Vibrant et Brighter, il est confirmé que le traitement par anti-VEGF est supérieur au laser en grille maculaire comme *traitement de première intention* de l'OMV des OBV. Dans ces comparaisons en face à face, le groupe de patients traités initialement par IVT d'anti-VEGF avait un gain d'acuité visuelle à 6 mois de 17 lettres, alors que celui des patients traités initialement (ou dès la résorption des hémorragies) par laser, était seulement de 6,9 lettres.

Néanmoins, s'il est donc maintenant clairement établi que le traitement de choix initial est bien représenté par les IVT, la place du *laser au cours du suivi* reste une option thérapeutique dont les résultats sont controversés. Dans les OBV où l'œdème est récidivant, le traitement en grille maculaire, complété éventuellement par le traitement au laser de territoires non-perfusés en périphérie rétinienne, reste une indication possible. Les nouveaux lasers type multipoints, sub-threshold, ou mieux pilotés par ordinateurs (Navilas®) peuvent permettre d'éviter tout surdosage dans la région maculaire.

Une des caractéristiques de l'évolution à long terme des OBV est le remodelage vasculaire, qui aboutit parfois à la survenue de gros microanévrismes. Ces « macroanévrismes » sont à risque d'œdème réfractaire, à l'origine d'exsudats lipidiques délétères, et sont bien repérés sur les clichés tardifs de l'angiographie au vert d'infracyanine. Le traitement précoce de l'œdème maculaire semble diminuer la fréquence de ces macroanévrismes. Le traitement focal de ces anomalies vasculaires est généralement très efficace (*figure*). Dans une série de 9 yeux où le traitement au laser de(s) macroanévrisme(s) a été effectué en moyenne 4 ans après la baisse visuelle, Paques *et al.* ont rapporté une amélioration de l'acuité visuelle et une diminution de l'épaisseur maculaire significatives 6 mois après le traitement [6].

Il est donc recommandé de poursuivre le suivi angiographique au long cours dans les cas d'OMV récidivant, par une angiographie annuelle environ, pour déceler des anomalies vasculaires responsables d'OMV réfractaire et pour surveiller l'évolution de la perfusion de la périphérie rétinienne.

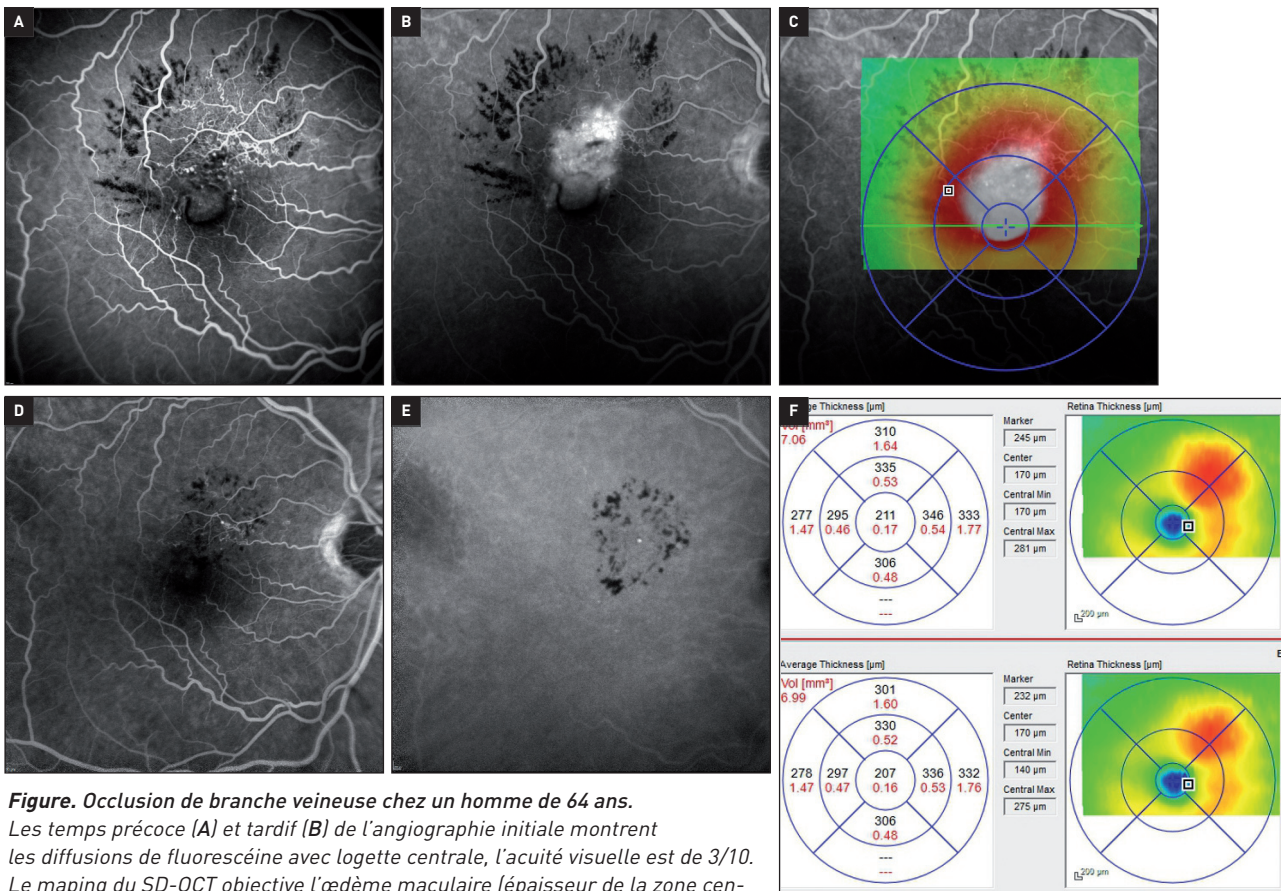


Figure. Occlusion de branche veineuse chez un homme de 64 ans. Les temps précoce (A) et tardif (B) de l'angiographie initiale montrent les diffusions de fluorescéine avec logette centrale, l'acuité visuelle est de 3/10. Le mapping du SD-OCT objective l'œdème maculaire (épaisseur de la zone centrale : 534 µm) (C). Quatre ans plus tard, après de nombreuses injections intravitréennes d'anti-VEGF, l'œdème a diminué mais il reste une couronne d'exsudats lipidiques réfractaire ; l'angiographie à la fluorescéine (D) et au vert d'indocyanine (E) mettent en évidence un gros microanévrisme. Deux mois après un laser focal, l'œdème a déjà régressé (F).

Points à retenir

- Après 4 ans d'évolution, la moitié environ des OVR (un peu plus pour les OVCR que pour les OBV) présente encore un œdème chronique qui nécessite la poursuite du traitement par IVT.
- Étant donné le risque de sous-traitement observé dans les études de vraie vie, un régime pro-actif type treat and extend semble préférable dans les formes avec œdème récidivant, principalement dans les OVCR.
- La PPR reste indispensable pour prévenir sur le long terme le risque de glaucome néovasculaire dans les OVCR ischémiques.
- Le traitement laser en grille maculaire est moins efficace que les IVT à la phase initiale des OBV, mais il reste encore une option thérapeutique dans le suivi pour les œdèmes récidivants.

Références bibliographiques

- [1] Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J *et al.* Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology*. 2014;121(1): 209-19.
- [2] Pommier S, Meyer F, Guigou S *et al.* Long-term real-life efficacy and safety of repeated Ozurdex® injections and factors associated with macular edema resolution after retinal vein occlusion: The REMIDO 2 study. *Ophthalmologica*. 2016;236(4):186-92.
- [3] Glacet-Bernard A, Girmens JF, Kodjikian L, Delcourt C, Fajnkuchen F, Creuzot-Garcher C, Massin P *et al.* Étude dans la vraie vie du traitement par ranibizumab dans l'œdème maculaire des occlusions de la veine centrale de la rétine : résultats à 6 mois de l'étude BOREAL-OVCR, poster SFO et ARVO 2017.
- [4] 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)*. 2016;30(1):79-84.
- [5] Brown DM, Wykoff CC, Wong TP *et al.* Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion: the rubeosis anti-VEGF (RAVE) trial. *Retina*. 2014;34(9):1728-35.
- [6] Paques M, Philippakis E, Bonnet C *et al.* Indocyanine-green-guided targeted laser photocoagulation of capillary macroaneurysms in macular oedema: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(2):170-4.