



Que faire quand un œdème maculaire diabétique résiste aux IVT ?

Audrey Giocanti-Aurégan

Il n'existe actuellement aucun consensus concernant la prise en charge des patients dont l'œdème maculaire diabétique (OMD) résiste (non répondeurs ou répondeurs partiels) aux traitements injectés par voie intravitréenne (IVT). De nombreuses études, principalement rétrospectives, ont étudié les changements de traitement (switchs) mais il n'y a actuellement aucune étude randomisée disponible dans la littérature.

Définition de la résistance aux IVT

Que considère-t-on comme OMD résistant ?

Il existe 2 types de résistance ou de non-réponse aux IVT :

- l'absence de réponse fonctionnelle. Définie par un gain d'acuité visuelle (AV) inférieur à 5 lettres après 3 à 5 injections initiales d'anti-VEGF ou 1 à 2 mois après 1 IVT de dexaméthasone ;
- l'absence de réponse anatomique. Souvent définie dans la littérature par une réduction de l'épaisseur rétinienne centrale (ERC) inférieure à 20% par rapport à l'épaisseur initiale après 3 à 5 IVT initiales d'anti-VEGF ou 1 à 2 mois après 1 IVT de dexaméthasone.

Différentes situations sont ainsi observées après un schéma d'induction bien conduit :

- une non-réponse fonctionnelle associée à une bonne réponse anatomique : elle doit faire rechercher d'autres éléments de baisse de vision, et notamment les éléments associés à la maculopathie diabétique (perte de photorécepteurs, exsudats centraux ou ischémie maculaire importante) (figure 1) ;
- à l'inverse, il est possible d'avoir une récupération fonctionnelle avec une réponse anatomique absente ou incomplète. Les patients peuvent ainsi être définis comme répondeurs partiels, c'est-à-dire présentant un gain d'AV supérieur ou égal à 5 lettres et une diminution de l'épaisseur maculaire centrale inférieure à 20%. Dans le cas d'une récupération anatomique partielle et incomplète (amélioration de l'ERC supérieure à 20%, mais persistance de l'OMD), on parle également de réponse sous-optimale ;
- enfin, on peut observer une absence de récupération

Service d'ophtalmologie, hôpital Avicenne, université Paris 13, Paris

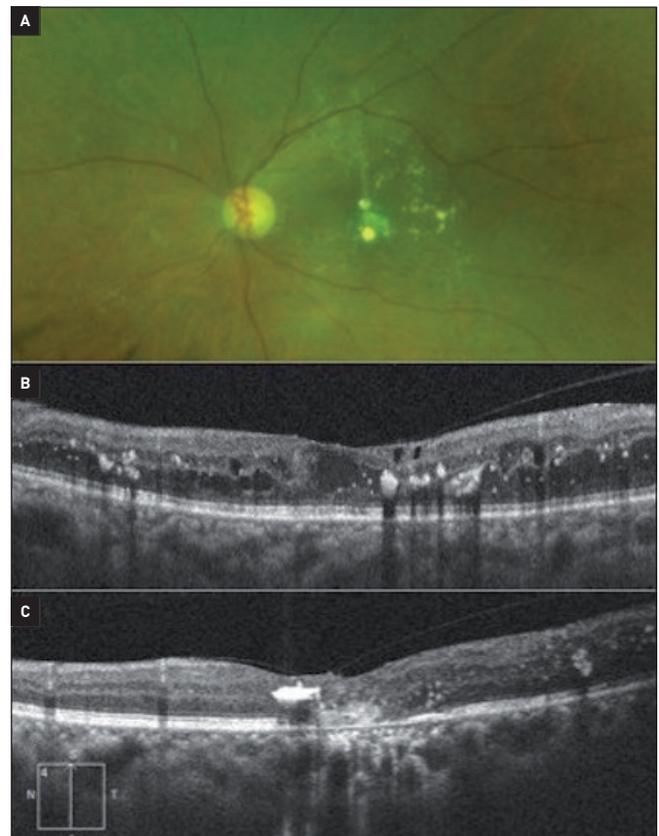


Figure 1. Œdème maculaire diabétique (OMD) avec bonne réponse anatomique sans gain fonctionnel après un traitement par injections intravitréennes. **A.** Rétinographie œil gauche retrouvant des exsudats proches du centre. **B.** OCT maculaire avant traitement : OMD associé à la présence d'exsudats (ayant un aspect hyperréfléctif et situés au niveau de la couche plexiforme externe). **C.** OCT maculaire après traitement. On note un assèchement rétinien et la disparition des logettes d'œdème intrarétinien mais la persistance d'exsudats centraux, ainsi que des altérations des couches externes de la rétine, responsables de l'absence de récupération fonctionnelle.

Dossier

fonctionnelle (moins de 5 lettres de gain) et anatomique (augmentation de l'ERC ou amélioration inférieure à 20%). Ce sont les patients qualifiés de non répondeurs ou résistants.

À partir de quand parle-t-on de résistance ?

Comme il n'existe pas de consensus sur le sujet, les attitudes peuvent varier concernant le délai permettant de considérer qu'un patient est résistant (ou non répondeur) ou répondeur sous-optimal à un traitement à l'issue d'une phase initiale bien conduite. Cela signifie toutefois en règle générale, en fonction du traitement utilisé :

- 1 à 2 mois après 1 injection de dexaméthasone ;
- 1 mois après 3 à 5 injections d'anti-VEGF réalisées à un mois d'intervalle.

Quelques informations peuvent toutefois orienter :

- l'efficacité d'un traitement par IVT est jugée sur l'anatomie, c'est-à-dire la diminution de l'ERC en OCT. En effet, même si la finalité du traitement est l'amélioration visuelle, l'assèchement rétinien est un bon indicateur d'efficacité. Tant que l'assèchement complet n'est pas atteint, une amélioration visuelle reste encore possible ;
- dans le cas d'une augmentation de l'ERC ou d'une absence totale de diminution de l'ERC après une phase d'induction bien conduite (en général 5 injections à 1 mois d'intervalle pour les anti-VEGF ou 1 à 2 mois après 1 injection de dexaméthasone), on considère l'absence d'efficacité ou l'efficacité insuffisante du produit.

Prévalence de cette résistance

Un taux de réponse anatomique incomplète (moins de 20% de réduction de l'ERC) et une persistance de logettes intrarétiniennes chez 35% des patients après les 3 premières injections de ranibizumab [1] étaient retrouvés dans le protocole I. Le protocole T a ensuite confirmé ce

résultat et retrouvé un taux de 30 à 40% d'œdème persistant après 6 IVT d'anti-VEGF (aflibercept, ranibizumab et bécavizumab).

Une analyse *post-hoc* du protocole T s'est intéressée aux résultats à long terme de ces yeux répondeurs partiels : après 2 ans de traitement anti-VEGF mené selon un schéma de type « Pro Re Nata », le taux d'œdème persistant était stable mais une amélioration fonctionnelle était observée. En effet, la proportion d'yeux ayant un gain d'AV de 10 lettres ou plus était comparable parmi les yeux répondeurs partiels par rapport aux yeux complètement asséchés (aflibercept : 62% vs 63%, $p=0,88$; bécavizumab : 51% vs 54%, $p=0,96$; ou ranibizumab : 44% vs 65%, $p=0,10$) [2]. De plus, les données du protocole T suggèrent que même en présence d'un OMD persistant, les 3 anti-VEGF peuvent entraîner un gain d'AV (gain d'au moins 2 lignes à 2 ans chez 62,1%, 51,4% et 44,7% des patients traités par aflibercept, bécavizumab et ranibizumab respectivement) et cela représente un faible risque de perte de vision (moins de 3,3% des patients avec un œdème persistant chronique ont perdu 2 lignes ou plus d'AV [3]).

Réalisation d'un bilan complémentaire

Face à une absence de réponse à un traitement ou à une réponse sous-optimale malgré une phase d'induction bien conduite, voire renforcée par 3 injections dans le cas d'un traitement par anti-VEGF, il faudra :

- s'assurer que la prise en charge systémique du diabète (équilibre glycémique et tensionnel) préconisée en parallèle de l'instauration du traitement ophtalmologique a été correctement administrée et suivie par le patient ;
- réaliser un complément de bilan : un *holter* tensionnel sur 24 heures pour rechercher une hypertension non contrôlée (*figure 2*), une angiographie à la fluorescéine et

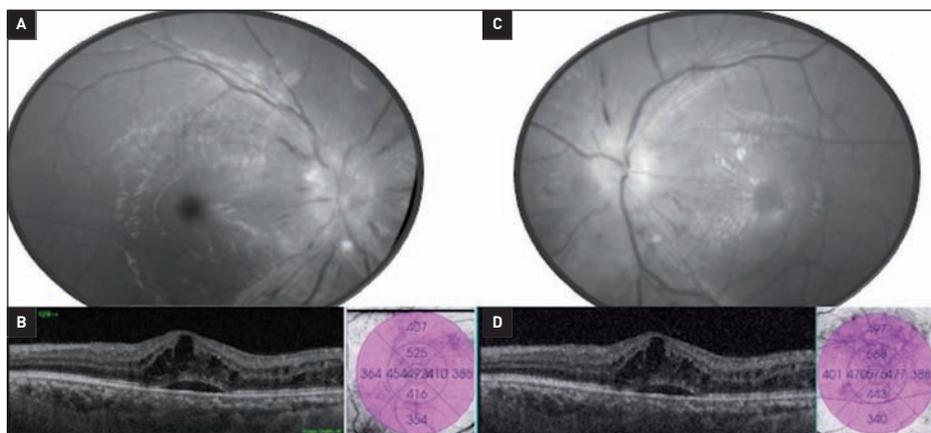


Figure 2. Œdème maculaire diabétique associé à une hypertension artérielle (HTA). Le traitement de cette HTA en parallèle du traitement ophtalmologique est indispensable afin d'éviter une non-réponse ou une réponse sous-optimale aux IVT. **A et C.** Rétinophotographies avec filtre vert œil droit (A) et gauche (C) retrouvant des hémorragies en flammèches péripapillaires associées à la présence de nodules cotonneux. **B et D.** OCT maculaire associant un DSR à un œdème intrarétinien œil droit (B) et gauche (D) à l'origine d'un épaissement rétinien central.

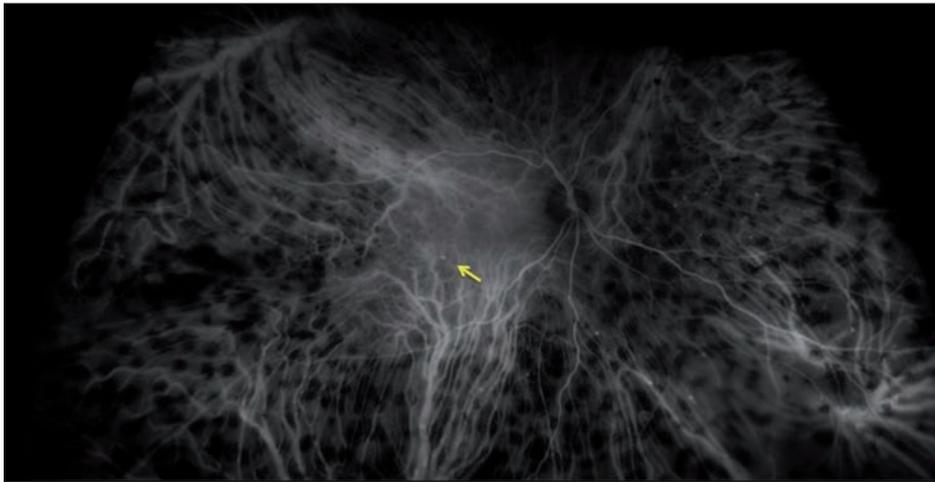


Figure 3. Angiographie au vert d'indocyanine (ICG) : bilan de résistance d'un OMD à un traitement bien conduit par IVT d'anti-VEGF. L'ICG confirme la présence d'un macroanévrisme capillaire qui entretient l'OMD (flèche jaune). De nombreux macroanévrismes capillaires périphériques sont également visibles, sans conséquence sur la vision, ainsi que de multiples zones hypofluorescentes périphériques correspondant aux impacts d'une panphotocoagulation rétinienne.

au vert d'indocyanine (ICG) pour rechercher un macroanévrisme capillaire (figure 3), une recherche de syndrome d'apnée du sommeil qui entretient l'OMD en favorisant les poussées hypertensives, une numération formule sanguine et une électrophorèse des protéines plasmatiques afin d'éliminer un syndrome d'hyperviscosité associé. Le bilan est bien entendu à adapter à chaque patient en fonction de la symptomatologie et de ses antécédents personnels. Son but est de rechercher une comorbidité entretenant l'œdème, voire un diagnostic différentiel.

Attitude thérapeutique

Faut-il *switcher* ?

En cas de résistance à un traitement anti-VEGF, se pose la question d'un *switch* thérapeutique.

Le *switch* intraclasse

De nombreuses études sur le *switch* intraclasse (d'un anti-VEGF vers un autre anti-VEGF) sont disponibles dans la littérature. L'ensemble de ces études concerne des *switches* chez des patients initialement traités par bévécizumab ou ranibizumab vers ranibizumab ou aflibercept. La plupart des études sont rétrospectives et ne comportent pas de groupe contrôle. Enfin, aucune étude n'évalue un *switch* d'aflibercept vers ranibizumab ou bévécizumab.

Ces études de *switch* intraclasse rapportent les résultats suivants : pour la plupart des études, une amélioration anatomique après un *switch* est obtenue, alors que l'amélioration fonctionnelle est présente dans la moitié des études.

Plusieurs hypothèses concernant l'amélioration anatomique possible après un *switch* intraclasse peuvent être évoquées. Tout d'abord, les cibles des anti-VEGF sont

différentes : le ranibizumab et le bévécizumab ont pour unique cible le VEGF-A, alors que l'aflibercept cible le VEGF-A, le VEGF-B et le PlGF. Ces différences pharmacologiques pourraient avoir des conséquences sur l'efficacité intrinsèque, voire sur la supériorité d'un traitement par rapport à un autre. Il est également possible d'évoquer le schéma d'injection et le nombre d'injections réalisées. En effet, le *switch* est souvent l'occasion de reprogrammer une phase d'initiation comprenant 3 à 5 injections, et cette intensification ponctuelle du traitement pourrait également expliquer les bons résultats anatomiques. Enfin, il faut évoquer également la tachyphylaxie, qui correspond à un épuisement de l'effet thérapeutique par la répétition des doses. Cette répétition d'administration donne lieu à des effets de moins en moins intenses. Les mécanismes impliqués dans la tachyphylaxie ne sont pas établis d'une manière définitive. Le *switch* intraclasse pourrait, dans ce cas, être une alternative lorsque l'efficacité d'un premier anti-VEGF s'épuise.

Le *switch* interclasse

La seconde possibilité en cas d'échec d'une thérapeutique est de changer de classe pharmaceutique et de passer d'un anti-VEGF à un traitement corticoïde et inversement. Ce *switch* interclasse, bien qu'il paraisse plus pertinent sur un plan théorique, est toutefois limité par le terrain du patient et les contre-indications de l'implant de dexaméthasone. Le peu d'études sur le sujet dans la littérature reflète probablement ces limitations.

Dans leur étude, C. Busch *et al.* [4] rapportent une large série rétrospective de 110 yeux atteints d'OMD réfractaires définis par un gain d'AV inférieur ou égal à 5 lettres ou par une réduction d'ERC inférieure ou égale à 20% après 3 IVT d'anti-VEGF initiales. Les patients sont soit maintenus sous traitement anti-VEGF, soit *switchés* précocement

Dossier

vers l'implant de dexaméthasone. L'AV et l'ERC sont significativement meilleures dans le groupe *switché*. Cette étude a pour originalité d'être contrôlée (groupe témoin), avec des patients qui, selon les auteurs, n'ont pas été sélectionnés pour appartenir à l'un des 2 groupes mais inclus rétrospectivement.

Au total, il semble ressortir de ces études qu'un *switch* vers un implant de dexaméthasone, notamment lorsque celui-ci est précoce, permettrait un gain anatomique et visuel chez les patients atteints d'OMD résistants aux anti-VEGF. Malheureusement, peu d'études sont disponibles sur le sujet pour extrapoler et généraliser ces résultats, et aucune n'évalue le *switch* d'un implant de dexaméthasone vers un traitement anti-VEGF.

Faut-il envisager un traitement combiné ?

Plusieurs études ont évalué l'intérêt de combiner les corticoïdes aux anti-VEGF chez les patients non répondeurs et retrouvent des résultats contradictoires. Récemment, une revue de la Cochrane a évalué les études randomisées comparant le traitement combiné corticoïdes+ anti-VEGF soit aux anti-VEGF seuls, soit aux corticoïdes seuls, soit au laser, dans l'OMD. Les résultats fonctionnels et anatomiques de cette analyse sont défavorables à l'association qui, en outre, s'accompagne d'un risque plus important d'hypertonie oculaire (OR=8,13) et de cataracte (OR=7,49). Les auteurs concluent à l'absence de bénéfice visuel du traitement combiné corticoïdes+anti-VEGF dans l'OMD [5].

Plus récemment, le protocole U du DRRCR.net a fourni les premiers éléments prospectifs. En effet, il s'agit d'une étude randomisée prospective comparant l'efficacité d'un traitement combiné de ranibizumab + implant de dexaméthasone par rapport au ranibizumab seul, chez des patients présentant une réponse incomplète après des injections d'anti-VEGF. Dans cette étude incluant 129 patients, les résultats à 6 mois retrouvent une amélioration anatomique dans les 2 groupes, avec une supériorité dans le groupe traitement combiné (-100 μ m vs -62 μ m, $p < 0,001$), mais pas de différence significative sur le changement d'AV (+3 lettres vs +2,7 lettres, $p=0,73$) [6].

Au vu de ces résultats et des différentes données de la littérature, il ne semble donc pas licite de proposer à ce jour un traitement combiné en cas d'OMD.

Conclusion

Il n'y a pas d'attitude consensuelle concernant la définition de la résistance d'un OMD à un traitement par IVT, ni même concernant la prise en charge d'un patient considéré comme résistant. Toutefois, il paraît légitime de répéter ou de compléter le bilan étiologique et de comorbidités, et d'envisager, si le terrain du patient le permet, un changement de classe pharmacologique relativement précoce pour espérer en tirer un bénéfice fonctionnel significatif. Dans le cas où aucune alternative thérapeutique n'est possible, la poursuite d'un traitement même partiellement efficace permet de stabiliser, voire d'assurer un gain fonctionnel malgré l'absence d'assèchement.

Références bibliographiques

- [1] Dugel PU, Campbell JH, Kiss S *et al.* Association between early anatomic response to anti-vascular endothelial growth factor therapy and long-term outcome in diabetic macular edema: an independent analysis of protocol I study data. *Retina*. 2019;39(1):88-97.
- [2] Bressler SB, Ayala AR, Bressler NM *et al.* Persistent macular thickening after ranibizumab treatment for diabetic macular edema with vision impairment. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(3):278-85.
- [3] Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR *et al.* Persistent macular thickening following intravitreal aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for central-involved diabetic macular edema with vision impairment: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(3):257-69.
- [4] Busch C, Zur D, Fraser-Bell S *et al.* Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetol*. 2018;55(8):789-96.
- [5] Virgili G, Parravano M, Evans JR *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD007419.
- [6] Maturi RK, Glassman AR, Liu D *et al.* Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: a DRRCR network phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(1):29-38.