



Les injections intra vitréennes des anti-vegf dans le traitement des œdèmes maculaires diabétiques : expérience du service d'ophtalmologie - CHU Mohammed VI Oujda

Intra vitreal injections of anti-vegf in the treatment of diabetic macular edema: experience of department of ophthalmology - UHC Mohammed VI Oujda

H .Boutahar, A.Ouadfel, L.Elayyaji, M.Salhi, I.Messafi, S.Charib, A.Maadane, R .Sekhsoukh

Service d'ophtalmologie –CHU Mohammed VI

*Université Mohammed Premier UMP

Faculté de médecine et de Pharmacie d'Oujda FMPO Laboratoire de recherche d'OTO-Neuro-Ophtalmologie LRONO

Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI d'Oujda CHUO

Correspondance: Hajar Boutahar ; email : hajar7boutahar@gmail.com

Purpose: Evaluate the therapeutic results and the tolerance of intra-vitreous injections of an anti VEGF, type of aflibercept and ranibizumab, in the treatment of diabetic macular edema (DME). **Materials and methods :** We conducted a prospective study on 50 eyes, 33 eyes of which were injected with aflibercept and 17 eyes with ranibizumab, essentially assessing the functional and anatomical results using the optical coherence tomography (OCT), during a follow-up of at least 12 months. **Results:** A gain in terms of AV is 10.87 letters at 12 months and a reduction in central macular thickness of -157.2 μ m at 12 months, with an average number of injections of 9 for aflibercept and 7 for ranibizumab. **Discussion:** Our study has proven the effectiveness of anti-VEGF in DME and that of aflibercept which discreetly exceeds that of ranibizumab since all our patients have visual acuity less than or equal to 5/10, which is consistent with randomized studies. The initial treatment must be intensive, the number of injections decreases over time. The choice of treatment strategy can be adapted according to the patients (PRN, Treat and Extend or fixed regimen). However, the structural anomaly of the retina at the initial OCT, the initial low visual acuity, the poor balance of risk factors including glycemic control, the delay in consulting our patients and the age of diabetes; may be a source of poor anatomical and functional response in some patients. **Conclusion:** Finally in addition to the DME, improve peripheral diabetic retinopathy (DR) and all this with excellent tolerance and these in association with pan-retinal pan-coagulation. We insist through this study on the interest of primary and secondary prevention adequate before this advanced stage of diabetic maculopathy to avoid blindness related to DR and (DME) .

Keywords : Diabetic macular edema, Anti –VEGF, Ranibizumab, Aflibercept, macular OCT.

Résumé : Objectif : Evaluer les résultats thérapeutiques et la tolérance des injections intra-vitréennes d'anti VEGF, type d'aflibercept et de ranibizumab, dans le traitement des œdèmes maculaires diabétiques (OMD). **Matériels et méthodes :** Nous avons mené à une étude prospective sur 50 yeux dont 33 yeux étaient injectées par l'aflibercept et 17 yeux par le ranibizumab, en évaluant essentiellement le résultat fonctionnel (MAVC) et anatomique par le biais de la tomographie par cohérence optique (OCT), pendant un suivi d'au moins 12 mois. **Résultats :** Un gain en terme d'AV est de 10,87 lettres à 12 mois et une réduction de l'épaisseur maculaire centrale de -157,2 μ m à 12 mois, avec une moyenne du nombre d'injections de 9 pour l'aflibercept et 7 pour le ranibizumab. **Discussion :** Notre étude a prouvé l'efficacité des anti-VEGF dans OMD et celle d'aflibercept qui dépasse discrètement celle de ranibizumab puisque tous nos patients présentent une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 ce qui rejoint les études randomisées. 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). Cependant, l'anomalie structurelle de la rétine à l'OCT initiale, la basse acuité visuelle initiale, le mauvais équilibre des facteurs de risque notamment le contrôle glycémique, le retard de consultation de nos malades et l'ancienneté du diabète ; peuvent être une source d'une mauvaise réponse anatomique et fonctionnelle chez certains patients. **Conclusion :** Enfin en plus de l'OMD, les injections intravitréennes d'anti-VEGF améliorent la Rétinopathie diabétique (RD) périphérique et tout cela avec une tolérance excellente et ceux-ci en association avec la pan-coagulation pan-rétinienne. Nous insistons à travers ce travail sur l'intérêt de la prévention primaire et secondaire adéquate avant ce stade avancé de la maculopathie diabétique pour éviter la cécité liée à la RD et OMD.

Mots-clés : Œdème maculaire diabétique, Anti –VEGF, Ranibizumab, Aflibercept, OCT maculaire.

L'œdème maculaire diabétique (OMD) représente un problème de santé publique majeur car il constitue la première cause de baisse de vision chez les patients diabétiques, et l'une des principales causes de malvoyance dans le monde avec la cataracte, la dégénérescence maculaire liée à l'âge et le glaucome. Sa prévalence augmente avec la sévérité de la RD, et atteint près de 10 % de la population diabétique [1]. Son traitement est surtout préventif et repose sur un bon contrôle glycémique [2]. Le traitement d'OMD a considérablement évolué ces dernières années et l'arsenal thérapeutique s'est considérablement élargi. La photo coagulation maculaire

a été considérée pendant plusieurs années comme le traitement de référence de l'OMD, par la suite Le traitement par IVT de corticostéroïdes a constitué une alternative thérapeutique intéressante [3]. Mais leurs effets secondaires oculaires en limitent l'utilisation [4]. Et puis l'avènement de traitement par injection intravitréenne d'anti-VEGF a représenté un réel tournant dans la prise en charge de l'OMD. L'aflibercept et ranibizumab sont approuvés par FDA (Food and Drug Administration) pour cette indication. [5,6]

Nous avons mené à une étude prospective dans la pratique clinique des injections d'anti-VEGF, dans le but d'évaluer

l'efficacité et la tolérance des injections intra vitréennes de ranibizumab et d'aflibercept dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique, en évaluant essentiellement le résultat fonctionnel et anatomique par le biais de la tomographie par cohérence optique (OCT).

Matériels et méthodes :

Nous avons réalisé une étude prospective, menée au sein du service d'Ophtalmologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI d'Oujda sur une durée de 18 mois entre mars 2018 et décembre 2019, incluant 43 patients «50 yeux» naïfs de plus de 18 ans atteint de diabète type 1 ou 2, diagnostiquée avec une baisse de l'acuité visuelle de moins de 5/10 secondaire à un œdème maculaire diabétique diffus ou cystoïde, ayant reçus au moins 3 injections intra vitréenne d'anti VEGF d'un des deux produits l'aflibercept (EYLEA*) ou ranibizumab (LUCENTIS*) à 1 mois d'intervalle selon le protocole détaillé, avec la compliance au suivi (capacité à venir à toutes les visites de l'étude, capacités à répondre aux questions posés).

Nous avons exclus tout patient ayant une maculopathie ischémique avant l'injection ou ayant une autre pathologie oculaire que le diabète responsable d'une baisse de l'acuité visuelle, ayant reçu un traitement antérieur (Injection intra-vitréenne de tout agent ou laser focal), ayant bénéficié d'une chirurgie oculaire récente.

Tous les patients retenus dans cette étude ont bénéficié d'un bilan ophtalmologique complet y compris (La mesure de l'acuité visuelle (échelle décimale et sa correspondance en échelle ETDRS), l'examen à lampe à fente et fond de l'œil dilaté).

L'analyse anatomique maculaire à l'aide du SD-OCT (TOPCON 3D OCT -2000) a été fait chez tous les patients avec une cartographie et la mesure d'épaisseur maculaire centrale. Tous nos patients ont bénéficié systématiquement d'un bilan de

retentissement du diabète, et d'une consultation chez (un endocrinologue/un cardiologue), par ailleurs les patients ayant protéinurie positive ont bénéficié d'une consultation de néphrologie à fin d'une prise en charge correcte.

Les injections intra-vitréennes ont été réalisées au bloc central avec un suivi en ambulatoire selon les recommandations de l'AFSSAPS/ANSM 2011 à l'aide du pack invitria.

Nous avons opté pour un protocole thérapeutique en 3 phases, et le choix du produit injecté était de façon aléatoire et en fonction de la disponibilité du produit. Tout d'abord à la phase d'induction La dose d'Aflibercept EYLEA* est de 2mg une injection par mois les 5 premiers mois, alors que pour le Ranibizumab LUCENTIS* est de 0,5mg une injection par mois pendant les 3 premiers mois.

A l'initiation du traitement, les patients sont revus en consultation un mois après la 3ème IVT afin d'évaluer la réponse fonctionnelle et anatomique aux 3 premières injections. En cas de réponse fonctionnelle, un contrôle mensuel était réalisé à fin de continuer les injections intravitréenne en régime fixe jusqu'à stabilité de l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire centrale après 3 contrôles successifs [$\Delta AV < 5$ lettres et $\Delta EMC < 10\%$]. Ensuite, la phase d'entretien ou phase III : Suivi <<PRN>> ou un protocole <<Treat and Extend>> En fonction du patient et sa coopération et en fonction du produit injecté. Les injections étaient arrêtées en cas de stabilisation de la MAVC ou en l'absence de gain visuel et fonctionnel satisfaisant. Dans ce dernier cas, le ranibizumab ou l'aflibercept pouvait être remplacé par un autre traitement de l'œdème maculaire.

La réponse fonctionnelle au traitement a été défini par un gain d'AV d'au moins 2 lignes sur l'échelle décimale ce qui correspond d'au moins 5 lettres sur l'échelle ETDRS, et ou une réduction de l'EMC associée en SD-OCT. La rémission est définie par la stabilité de l'AV maximale pendant au moins 5 mois consécutifs sans avoir recours aux IVT d'anti VEGF.

Tableau 1 : caractéristiques initiales des patients et du diabète

SEXE	Hommes	N=19(44,18%)
	femmes	N= 24(55,82%)
Type de diabète	Type 1	N=5(11,63%)
	Type 2	N=38(88,37%)
AGE 2018 (années)	Total	59,08 ($\pm 9,8$)
	Diabète type 1	24,20($\pm 4,32$)
	Diabète type 2	61,22($\pm 8,18$)
Ancienneté du diabète / début traitement (mois)	Total	105,6(± 76)
	Diabète type 1	170,4($\pm 53,88$)
	Diabète type 2	162,16($\pm 73,8$)
HbA1C moyenne (\pm-ET)		7,1($\pm 0,8$)
HTA		N=22 (51,16%)
Néphropathie		N=9(21%)
Dyslipidémie		N=5 (11,63%)
MAVC moyenne initiale (décimale/ETDRS)	En décimale	0,186 ($\pm 0,123$)
	Correspondance ETDRS	47,9 ($\pm 23,1$)
EMC moyenne initiale (μm)		528,36($\pm 154,1$)



Tous les yeux ont été examinés mensuellement pendant 12 mois après la dernière injection de la dose de charge. La MAVC et EMC ont été enregistrés lors des visites de référence et de suivi. Le nombre d'injections (y compris les injections de dose de charge) a été calculé et rapporté.

Les données collectées ont été analysées statistiquement à l'aide d'un logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (IBM SPSS Statistics 14.0 ; Chicago, IL, États-Unis). $P < 0,03$ était considéré comme statistiquement significatif. Les visites de suivi aux 3em, 6em et 12em mois étaient les visites de référence.

Résultats :

Pendant cette période d'étude, 33 yeux soit 66% étaient injectées par l'aflibercept et 17 yeux soit 34% par le ranibizumab, 40 cas complétaient leurs suivie à 12 mois.

Les données épidémiologique et clinique sont résumées dans le tableau 1, ainsi que la meilleure acuité visuelle corrigée de base était de 0,186 (+/-0.123) et l'EMC initiale était de 528,36(+154,1) μm dans l'ensemble de la population étudiés. Le nombre d'injection varie de 3 à 12 injections en fonction du produit utilisé et des résultats de poursuite du traitement (tableau 2).

Tableau 2 : nombre d'injection intravitréenne en fonction du produit injecté

Total N= 8,66	Aflibercept (EYLEA*)	N= 9 (intervalle interquartile, 3 à 11)
	Ranibizumab (LUCENTIS*)	N= 7,8 (intervalle interquartile de 3 à 11)

Le gain visuel moyen (en lettres ETDRS) était à 5,1 lettres, 6,6 lettres, 10,87 lettres et 12 lettres respectivement sur 3 mois, 6 mois, 12 mois et 18 mois (figure 1). On a constaté une discrète efficacité d'aflibercept par rapport au ranibizumab en terme de gain visuel. L'évolution de l'acuité visuelle à 12 mois était de 0,412(+0,245) en décimale sur l'échelle de monnayer avec une correspondance selon le score de l'ETDRS 59,26 lettres (+17,62) dont le nombre de cas était de 40 yeux. Les moyennes de la MAVC pendant le suivi sont représentées dans la courbe ci-dessous.

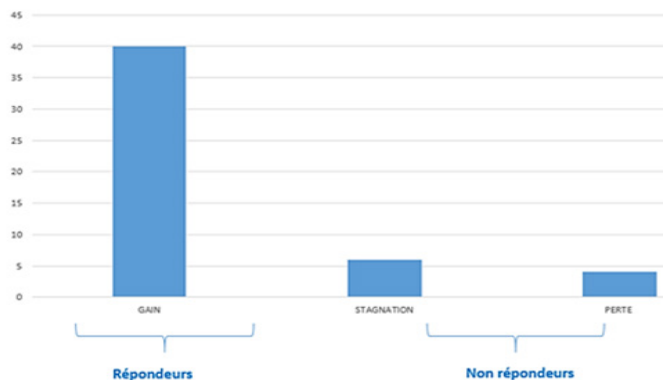


Figure 1 : Répartition des patients en fonction de la réponse de MAVC à 3 mois.

La moyenne de l'épaisseur maculaire était de 528,36 (+154,1) pour 50 cas, la réduction de l'épaisseur maculaire pendant le suivi était de -98,2 μm , -127,89 μm , -154,2 μm , -165,7 μm à 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois respectivement (figure 2).

Néanmoins, 15 yeux ont été classés comme non répondeurs durant la période d'étude (figure 3).

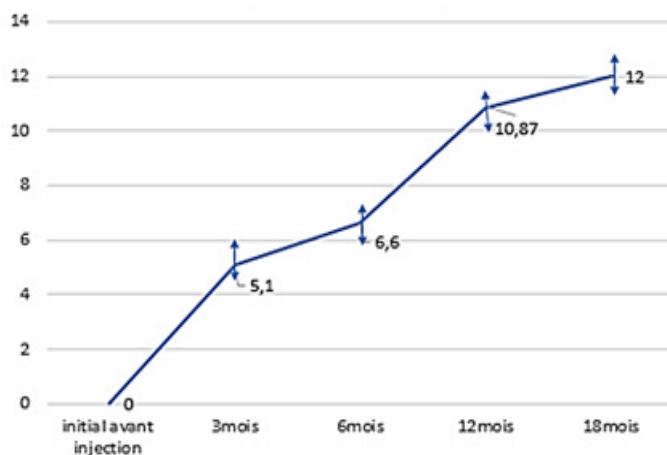


Figure 2 : Moyenne de la variation de l'acuité visuelle selon l'ETDRS

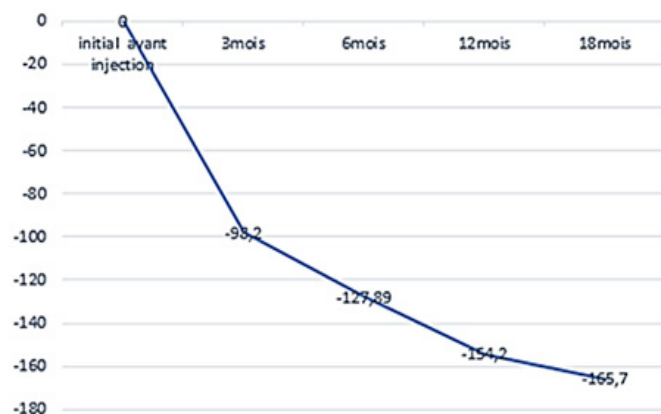


Figure 3 : Moyenne de la variation de l'épaisseur maculaire centrale

Durant toute la période de suivi, La tolérance du traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGF était particulièrement bonne sur l'ensemble des cas traités, aucun effet oculaire ou systémique majeur n'a été signalé : Aucun cas d'endophtalmies, Aucun cas de décollement de rétine ou de déchirure rétinienne suite à une injection intravitréenne, Aucun cas d'AVC relatifs à l'usage d'anti -VEGF.

Une chirurgie de cataracte a été nécessaire dans 12% (N= 6 yeux) au cours de la période de l'étude type de phaco-émulsification avec une implantation IOL, à noter que 12 cas (soit 24%) était pseudophaque à l'inclusion dans notre étude.

Une élévation de la pression intra oculaire de plus de 10 mm Hg dans 4% des cas (N=2 cas) transitoire après IVT bien gérée sous traitement médical seul.



Discussion

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 [7], RISE et RIDE [8] et pour l'aflibercept, les études VIVID et VISTA [9]. 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.

Dans notre série, nous avons utilisé l'Aflibercept EYLEA* à dose de 2 mg 1 IVT par mois les 5 premiers mois puis 1 IVT par 2 mois puis IVT en fonction de l'amélioration anatomique (OCT maculaire) et fonctionnelle (acuité visuelle) et Ranibizumab LUCENTIS* à dose de 0,5 mg 1 IVT par mois pendant les 3 premiers mois puis en fonction de l'évolution fonctionnelle et anatomique.

Dans notre série, nous avons noté un gain en terme d'AV de 10,87 lettres à 12 mois et une réduction de l'épaisseur maculaire centrale de -157,2 µm à 12 mois. Ces résultats sont concordants avec ceux des études randomisées. Néanmoins notre étude ne peut être comparée directement aux études randomisées du fait des critères d'inclusion et le schéma thérapeutique différent de ces dernières.

L'utilisation des anti-VEGF est possible avec différents schémas thérapeutiques. En effet, ils sont efficaces en schéma PRN (protocole I du DRCR [10]. net et étude OLE pour le ranibizumab), en schéma Treat and Extend (étude RETAIN pour le ranibizumab) et en régime fixe bimestriel (VIVID et VISTA pour l'aflibercept et l'étude RESTORE 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.[11]

Concernant le profil de tolérance du ranibizumab et d'aflibercept dans le traitement de l'OMD, notre étude de vie réelle est également en accord avec les données publiées, retrouvant une bonne tolérance dans l'utilisation des deux anti-VEGF (ranibizumab et de l'aflibercept) sur le plan local et systémique.

En outre, on disposait qu'un seul des deux produits (Aflibercept et/ou ranibizumab) qui ont l'AMM durant la période d'étude par faute de moyen, les patients non répondeurs de notre série nécessitant un switch par autre produit ont été adressé hors notre structure pour complément de prise en charge.

Cette mauvaise réponse de certains patients qui est constaté chez presque le 1/3 de nos patient ; dont 22 % en stagnation et 8% de perte de l'acuité visuelle, peut être liée à : la mauvaise acuité visuelle initiale, la mauvaise observance du traitement hypoglycémiant de certains patients, le retard de consultation de nos malades et l'ancienneté du diabète. Le délai d'évolution de l'œdème maculaire diabétique pourrait être également un facteur de moins bonne corrélation, car

pour une même épaisseur rétinienne, un œdème maculaire diabétique plus ancien pourrait s'associer à une dégradation plus importante de l'acuité visuelle [12]. Ainsi, la présence à l'OCT initiale des signes de mauvais pronostic tels que : L'épaisseur maculaire centrale très élevé qui dépasse les 500 µm dans 56% chez nos malades, le type cystoïde de l'œdème maculaire diabétique est généralement la cause d'un épaississement maculaire important et est donc responsable d'une dégradation fonctionnelle.

Kang et al. [13] a également montré que le type cystoïde constituait un facteur de mauvais pronostic fonctionnel au cours de l'œdème maculaire diabétique. Dans notre étude, la présence de logettes cystoïdes sur la coupe OCT était liée à une mauvaise réponse et le siège central de la logette semble être un facteur supplémentaire de mauvais pronostic.

Nous avons remarqué que certains patients, et malgré une amélioration anatomique (diminution de l'épaisseur fovéale moyenne) ont gardé une acuité visuelle basse. Ceci peut être expliqué par les anomalies structurelles objectivées à l'OCT notamment l'altération de la couche des photorécepteurs et leurs apoptoses, la disparition de la ligne ellipsoïde, la présence d'exsudats s'accumulant au centre maculaire.

Nous insistons à travers ce travail sur l'intérêt de la prévention primaire et secondaire adéquate avant ce stade avancé de la maculopathie diabétique.

Conclusion :

Enfin, pour clore cette controverse, il faut citer les recommandations de nos sociétés savantes, La Société française d'ophtalmologie et les Guidelines Euroretina (American Academy of Ophthalmology) recommandent les anti VEGF en première ligne de traitement dans l'OMD dans la mesure où le patient peut être suivi de façon rapprochée.

Les injections intra vitréennes d'anti VEGF à savoir l'aflibercept ou ranibizumab ont montré leur efficacité durable prouvée. 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).

La prise en charge reste lourde et très coûteuse, d'où l'intérêt d'une stratégie de prévention et de dépistage bien codifiée, pouvant ainsi éviter un grand nombre de cécité liée à la rétinopathie et la maculopathie diabétique.

Références

1. Jeany .Q , Welchowski.T , *Prevalence, Incidence and Future Projection of Diabetic Eye Disease in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis- Eur J Epidemiol.* 2020 Jan;35(1):11-23.
2. Massin P, Baillif S, Creuzot C, Fajnkuchen F, Kodjikian L. Œdème maculaire diabétique : diagnostic et bilan pré-thérapeutique. *J Fr Ophtal- mol.* 2015 Nov;38: Pages 187–9
3. *Treatment Techniques and Clinical Guidelines for Photocoagulation of Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number , Journal of*



- American Academy of Ophthalmology, Inc. Published by Elsevier Inc. July 1987, Pages 761-774
4. Pascale Massin MD, PhD, Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: Preliminary results of a prospective controlled trial-Journal of American Academy of Ophthalmology. Published by Elsevier Inc. February 2004, Pages 218-224
 5. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW, Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. The New England Journal of Medicine, 18 Feb 2015, 372(13):1193-1203
 6. Sophie J. Bakri, MD, Jeremy D. Wolfe, MD, Carl D. Regillo, MD, Harry W. Flynn, Jr, MD, Charles C. Wykoff, MD, PhD -Evidence-Based Guidelines for Management of Diabetic Macular Edema -Journal of VitreoRetinal Diseases, 2019 ; vol. 3, 3: pp. 145-152.
 7. MASSIN P, PAQUES M. Epidémiologie et physiopathologie de la rétinopathie diabétique. Encycl Méd Chir (Elsevier), Paris. Ophtalmologie 2001, 21-240-F-10, 6p.
 8. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. Ophthalmology. 2015 Jul;122(7):1375-94.
 9. Creuzot-Garcher C, Massin P. Œdèmes maculaires. Société Française d'Ophtalmologie. Rapport 2016. Ed. Elsevier Masson, 2016.
 10. 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.
 11. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. Surv Ophthalmol. 2009 Jan-Feb;54(1):1-32.
 12. Célia A. Aveleira, Cheng-Mao Lin, Steven F. Abcouwer, António F. Ambrósio, and David A. Antonetti TNF- α Signals Through PKC ζ /NF- κ B to Alter the Tight Junction Complex and Increase Retinal Endothelial Cell Permeability Diabetes. 2010 Nov; 59(11): 2872-2882.
 13. Kang S.W., Park C.Y., Ham D.I. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema Am J Ophthalmol 2004 ; 137 : 313-322

DÉCLARATIONS DES CONFLITS D'INTÉRÊTS :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

