

## PLACE DU RANIBIZUMAB DANS LE TRAITEMENT DES NEOVAISSEAUX RETINIENS DE DIFFERENTES ETIOLOGIES

Dib. S, Ghroud. M N  
Service d'Ophtalmologie, HMRUO, Oran.

### RESUME :

**Introduction :** Plusieurs études ont montré l'efficacité de l'injection intravitréenne du Ranibizumab dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) humide . Le but de cet étude est de participer à l'évaluation de la performance de ce traitement dans la néo-vascularisation choroïdienne et rétinienne en dehors de la DMLA.

**Matériels et Méthodes :** Des injections intravitréennes de Ranibizumab 0,5 mg à un mois d'intervalle ont été réalisées après un consentement éclairé chez nos patients : 22 cas de rétinopathie diabétique (RD) lasérisée avec un œdème maculaire cystoïde (OMC) , 4 cas de DMLA exsudative non traitée par la therapie photodynamique (PDT) , 1 cas de myopie forte , 1 cas de syndrome d'Irvin Gass et 2 cas d'œdème maculaire causé par une occlusion veineuse rétinienne .

Les injections ont été pratiquées au bloc opératoire, dans les conditions réglementaires d'asepsie. Ces patients ont été évalués avant et après l'injection par l'estimation de l'acuité visuelle, l'examen du FO, l'angiographie fluorescéinique et la tomographie à cohérence optique (OCT).

**Discussion :** La première indication d'anti-VEGF en ophtalmologie est la DMLA exsudative . Notre étude montre l'effet du Ranibizumab dans la prise en charge des complications néovasculaires, mise à part la DMLA. Elle confirme l'action rapide et spectaculaire de la molécule dans ses indications inhabituelles.

**Conclusion :** Le traitement par le Ranibizumab semble donc bénéfique à court terme dans la cure des néovaisseaux choroïdiens notamment ceux qui compliquent la myopie et la chirurgie de cataracte (oedeme maculaire post-phacoexerese) . cette moleculle représente une alternative intéressante dans la prise en charge de l'œdème maculaire diffus.

**Mots-clés :** Ranibizumab, néo-vascularisation choroïdienne et rétinienne.

### Introduction:

Les rétinopathies proliférantes sont des maladies oculaires d'origine fibrovasculaire dont La croissance vasculaire excessive est la cause principale [1].

La néovascularisation est régulée non seulement par les VEGF mais aussi par plusieurs autres facteurs pro-angiogéniques ainsi qu'anti-angiogéniques.

L'équilibre entre ces promoteurs et supresseurs de l'angiogénèse contrôle de façon serrée la mise en marche de l'angiogénèse. Parfois, cet équilibre s'ajuste mal selon les conditions menant à des formations pathologiques, comme on voit dans les rétinopathies de prolifération [1].

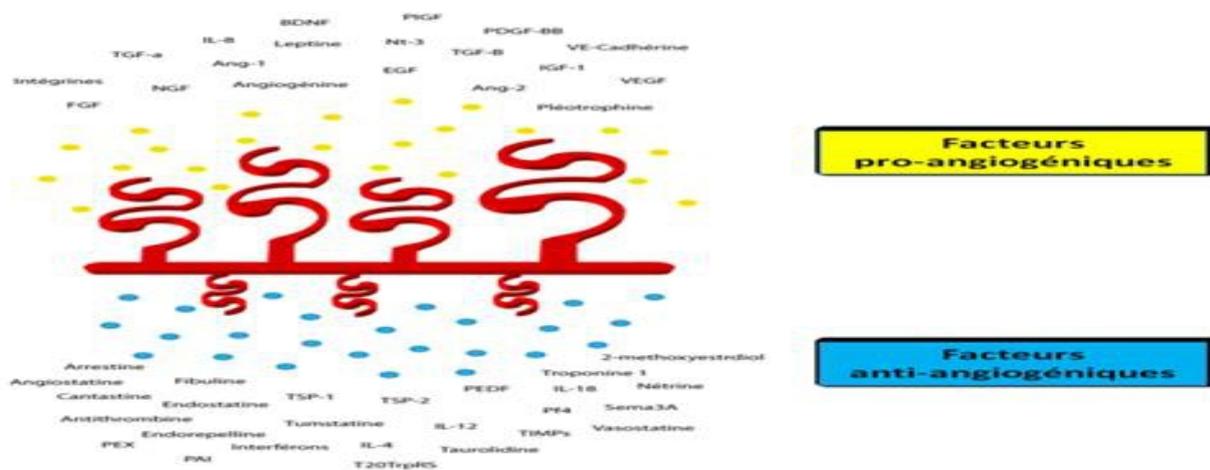


Figure 1:Les différents médiateurs antagonistes régulant l'angiogenese [1]

Le ranibizumab Lucentis®[2] : se fixe et inhibe toutes les isoformes du VEGF A et sa demi-vie vitrée est estimée à environ 9 jours. [2]

Cette molécule est formellement contraindiquée en cas d'ischémie maculaire (zone avasculaire centrale élargie supérieure à 800 µm), infection oculaire et en cas d'une thrombopénie sévère [3]

Le but de ce travail est de prendre part de l'évaluation d'efficacité anatomique et fonctionnelle de l'injection intravitréenne de lucentis dans le traitement des pathologies rétiniennes présentant une néovascularisation choroïdienne (DMLA, OMD, MYOPIE FORTE, OVCR,). [2]

#### MATERIEL:

Population étudiée :Etude prospective : 30 yeux de 20 patients dont 40% sont des femmes.

On a reparti cette population en quatre groupes:

Le premier: ceux qui ont une OMD traitée par le ranibizumab ( au nombre de 22 yeux).

Le second: ceux qui ont une DMLA exsudative non traitée par la PDT

reçus du ranibizumab ( au nombre de 04 yeux).

Le troisième: celui qui a une myopie forte reçue du ranibizumab ( au nombre d'un œil).

Le quatrième: celui qui a un syndrome d'Irvine Gass ( au nombre d'un œil).

Le cinquième : ceux qui ont une OVCR compliquée d'OMC ( au nombre de 2 yeux).

Pour chaque patient , il nous faut : son consentement éclairé, son âge et son sexe, ses antécédents ophtalmologiques et généraux et un examen ophtalmo complet

#### critères d'exclusion :

- patients avec une lésion structurelle permanente au niveau de la fovéa centrale

-un événement cardiovasculaire ou cérébrovasculaire dans les 6 mois précédents

- une Chirurgie récente et Grossesse .

Le critère principal est :

- l'acuité visuelle: estimée après 1mois et 6 mois de traitement et comparée avec l'acuité visuelle initiale (avant l'injection).

moyenne d'élimination dans le

OCT: faite après 1mois et 6 mois de traitement et comparée avec les photos initiales (avant l'injection).

#### Les critères d'inclusion :

la présence, dans l'un des 2 yeux (qui sera seul traité), d'une néovascularisation choroïdienne ou

d'une hémorragie maculaire ou d'un œdème liés à une RD, une DMLA, myopie forte ,un syndrome d'Irvine Gass et d' OVCR.

une acuité visuelle comprise entre CLD à 50 cm et 5/10.

On compare également le nombre d'injection avec : la modification de l'épaisseur de la fovéa (zone centrale de la macula) et la dimension de la lésion œdémateuse ou hémorragique. Le suivi [6] : J1 : CLINIQUE

1 mois : CLINIQUE, angio et OCT

6 mois : CLINIQUE, angio et OCT

#### METHODE :

- Bloc opératoire ; aseptie stricte
- Instillation de collyre mydriatique (pour FO après l'injection si besoin)
- Instillation de collyre anesthésique
- Badigeon cutané et irrigation oculaire de povidone iodée à 5%
- Mise en place du champ, isolement des cils et blephostat
- Nouvelle irrigation conjonctivale de povidone iodée à 5%
- Une seringue de type tuberculique possédant une aiguille de 30 G.
- l'injection intra vitrée s'effectue lentement à 4 mm du limbe de 0.5 mg (0.05 ml) de ranibizumab.

Une application douce d'un coton tige stérile au point d'injection pendant quelques secondes pour éviter le reflux de la solution injectée.



Figure 3 :Methode d'injection

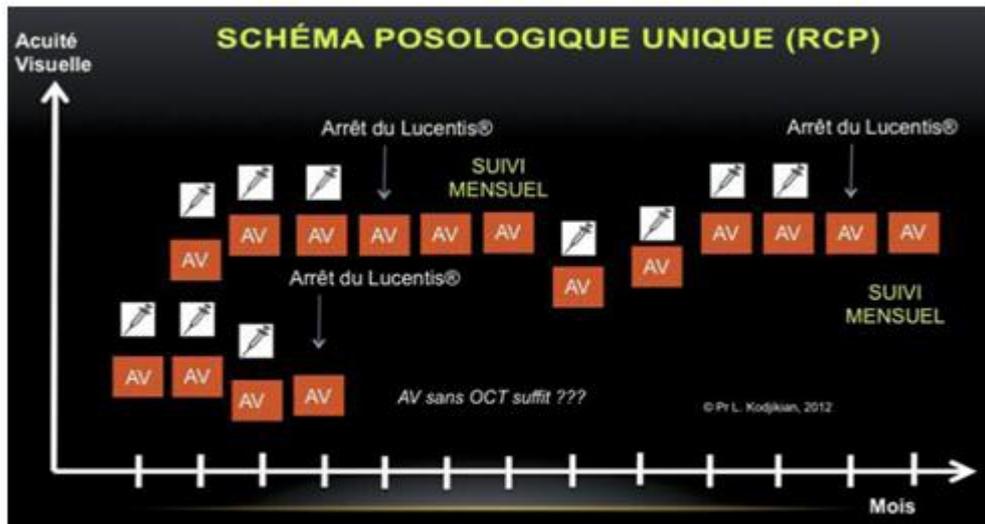


Figure 4 : organigramme décisionnel des retraitements par le ranibizumab [5]

	posologie	résultat	Effets indésirables et commentaires
1er groupe Nombre : 22 RD	une dose de 0.5mg par injection, de ranibizumab tous les mois, suivant l'évolution au minimum 3 au maximum 9 injections (le nombre de injections moyennes est 5.1)	-une acuité visuelle (moyenne) : -Valeur de base : 1.2/10, P6.1 -1 mois après : 3.3/10, P3.2 -6 mois après : 3.4/10, P4.2 Épaisseur centrale de la rétine (médiane) : -Valeur de base : 415µm -1 mois après : 31.0µm -6 mois après : Dernier suivi : 300µm Pas de différence statistiquement significative entre les patients avec traitement préalable et les patients en première ligne de traitement	2 CAS de Déchirure de l'Épithélium pigmentaire 1 cas de Déchirement postérieur de vitré 1 cas élevé et significative de pression artérielle HTA
2eme groupe Nombre : 8 DMVA	Le nombre des injections : au minimum 2 au maximum 4 (la moyenne est 3.25)	-une acuité visuelle (moyenne) : -Valeur de base : 1.5/10, P8.5 -1 mois après : 3.3/10, P6.25 -6 mois après : 7.1/10, P4 Épaisseur centrale de la rétine (médiane) : -Valeur de base : 446µm -1 mois après : 410µm -6 mois après : 265µm	1 cas d'une réaction d'hypersensibilité
3eme groupe Nombre : 1 MYOPIE FORTE OD atteint : -10.00 sphère	Le nombre des injections est de 3	-une acuité visuelle : -Valeur de base : CLD à 2m, P5 -1 mois après : 6/100, P4 faible -6 mois après : 2 /10, P4 Épaisseur centrale de la rétine : -Valeur de base : 338 µm -1 mois après : 290 µm 6 mois après : 249 µm	Au cas d'une vitite d'endophtalmie, de toxicité oculaire ou d'évènement thromboembolique Au cas d'évolution significative de pression artérielle
4eme groupe Nombre : 1 syndrome d'irvin Gass	Le nombre des injections est de 4	-une acuité visuelle : -Valeur de base : 1/100, P8 -1 mois après : 5/100, P6 -6 mois après : 7/10, P4 Valeur de base : 625 µm -1 mois après : 283 µm 6 mois après : 212µm	Au cas d'une vitite d'endophtalmie, de toxicité oculaire ou d'évènement thromboembolique Au cas d'évolution significative de pression artérielle
5eme groupe Nombre : 2 OBVCR	Le nombre des injections : au minimum 3 au maximum 6 (la moyenne est 4.50)	-une acuité visuelle (moyenne) : -Valeur de base : 3/10, P6 -1 mois après : 4/10, P6 -6 mois après : 5/10, P5	1 cas d'HTA

Résultat et interprétation

*l'acuité visuelle de loin évaluée après 1 mois et 6 mois de traitement et comparée avec l'acuité visuelle initiale*

*l'acuité visuelle de près évaluée après 1 mois et 6 mois de traitement et comparée avec l'acuité visuelle initiale*

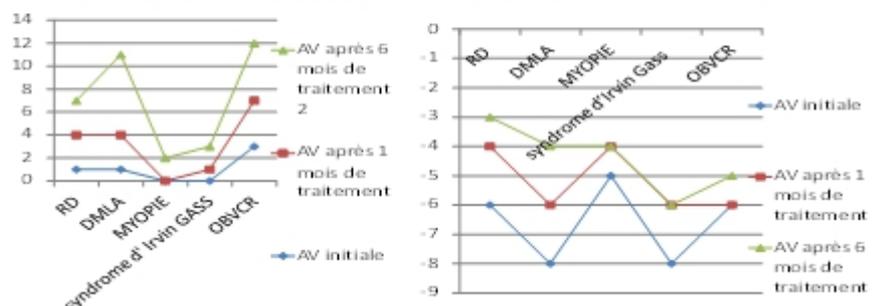
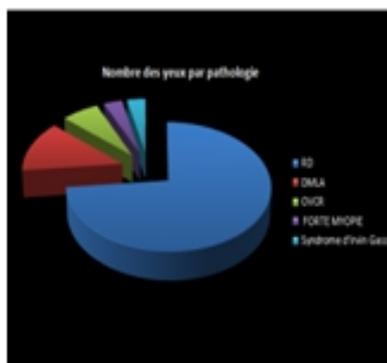


Figure 5. Résultats et interprétations de la place du ranibizumab dans le traitement des néovaisseaux rétiens

**DISCUSSION :**

La tolérance d'injection intra vitréenne d'anti VEGF est satisfaisante sur le plan local et général. [8] L'analyse statistique des données relève une amélioration significative de l'acuité visuelle à un mois et à 6 mois après la dernière injection surtout pour les malades ayant d' OMD ou l'OMC des occlusions veineuses rétinienne ainsi que la tomographie à cohérence optique montre une baisse de l'épaisseur maculaire d'une façon significative à 1 mois et à 6 mois surtout pour ceux qui ont de DMLA ou d' occlusion veineuse rétinienne, quoi que L'amélioration fonctionnelle n'est pas corrélée avec l'amélioration anatomique dans tous les cas . [9]

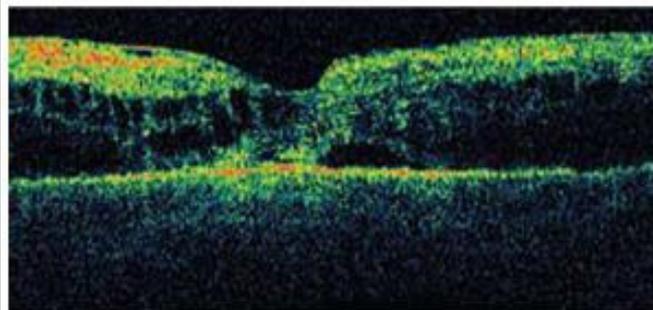
Le traitement par trois injections intra vitréennes de lucentis ,à un mois d'intervalle , a permis une grande augmentation de l' acuité visuelle à 1 mois mais ne suffit pas à inactiver d'une manière définitive l'activité des neovaisseaux.[10].Lucentis peut être proposé en première intention, notamment chez le sujet jeune, en cas d'oedeme maculaire très important, surtout si ce dernier est associé à une ischémie périphérique .[11 ] L'efficacité ahurissant du ranibizumab amène aujourd'hui à le proposer dans des nouvelles indications autre que la DMLA [12],mais les réinjections fréquentes semblent nécessaires pour conserver le gain de l'acuité visuelle .[13 ]

**Exemple N°1**

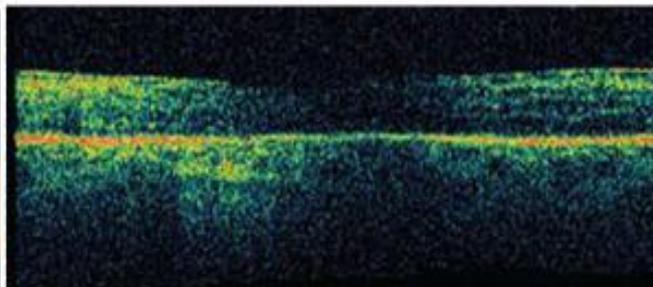


•Le fond d'œil prénjection montre : des exudats durs dans l'air maculaire et des neovaisseaux sous forme de disque

Patiente DIABETIQUE âgée de 59ans présente un oedeme maculaire cystoïde de l'œil droit



\* OCT prénjection montre: une augmentation de l'épaisseur maculaire à 569 µm.



\* Le fond d'œil postinjection de 6 mois montre: La disparition des exudats durs

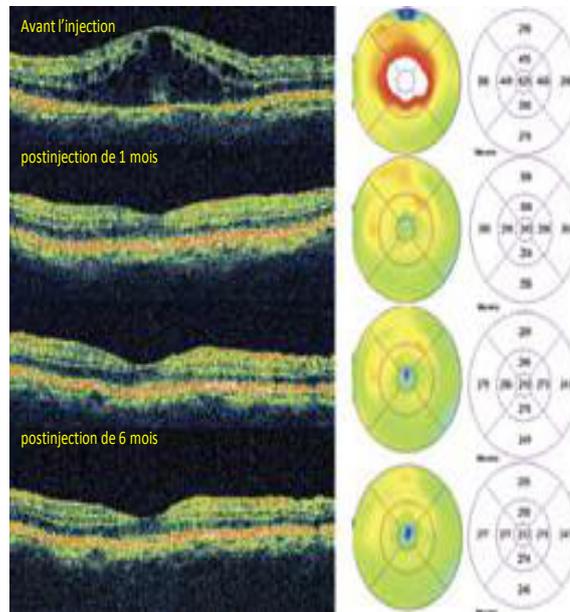
\* OCT postinjection de 6 mois montre: une diminution de l'épaisseur maculaire à 252 µm.

## Exemple N°2

\*Une patiente âgée de 65 ans subie récemment une phaco emulsification compliquée d'une rupture capsulaire + un issue de vitré à l'implantation d'un implant rigide.  
Elle est reçue à sa sortie des corticoïdes par voie locale

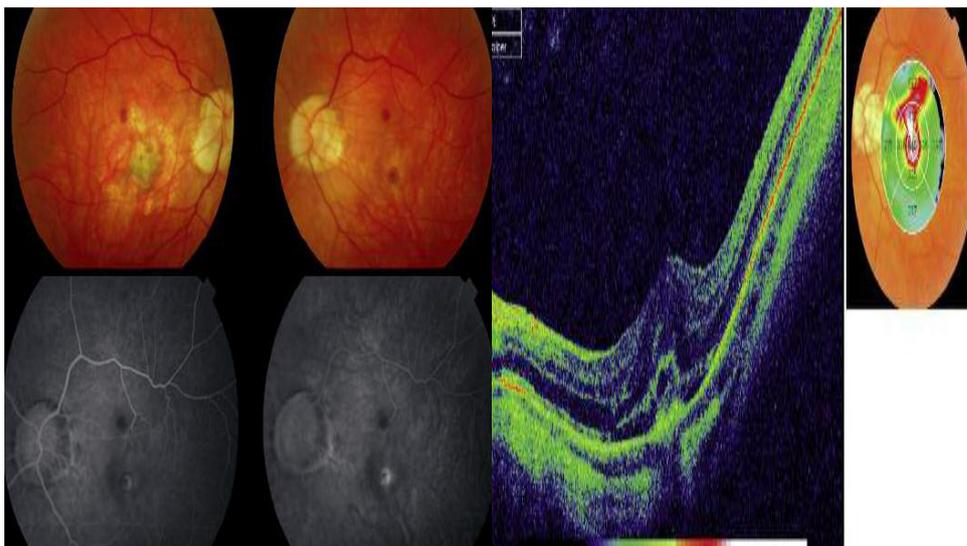
-1 mois plus tard la malade revient pour un syndrome d' Irvine Gass  
L'AV initiale était 1/100  
OCT a montrée une perte de l'architecture foveale avec d'un épaissement foveal de 625 µm.  
La patiente est injectée mensuellement par 0.5 mg de ranibizumab

\* Après 1 mois : on a une amélioration de l'AV de 5/100 ET REGRESSION DE L'oedème maculaire à 243 µm.



## Exemple N°3

Un patient myope présente une AV de 2/100 , P5 de l'œil gauche.

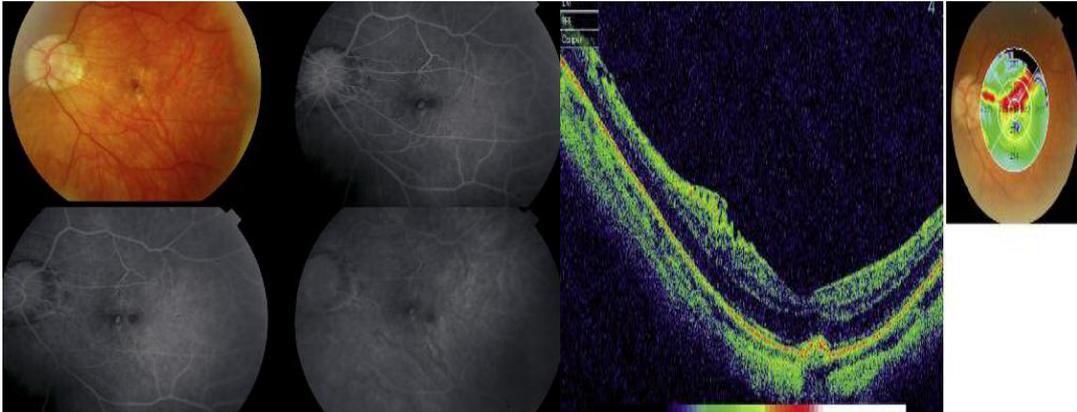


\*FO: une lésion grisâtre au niveau maculaire.  
\*Angiographique en fluorescéine montre des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires

\*OCT montrant à la fois une hyper-réflexivité en regard des néovaisseaux et une infiltration liquidienne centrale nette .

**Contrôle après 1 mois de traitement (0.5 mg de LUCENTIS mensuellement).**

**AV: 6/100 ,P4 faible .**

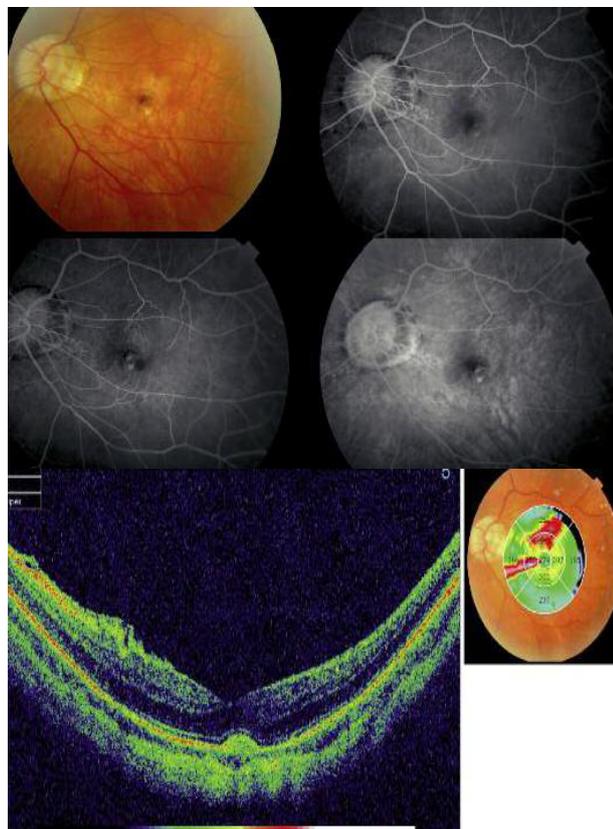


**\* Absence d'hémorragie ou de soulèvement évident au fond d'œil . Les bords pigmentés de la lésion sont bien soulignés sur le cliché en lumière rouge. Nette amélioration sur la séquence angiographique avec diminution de la perfusion des néovaisseaux et surtout absence de diffusion. Légère atrophie sur le bord temporal inférieur de la lésion.**

**\* Aspect fibreux sur l'OCT sans infiltration liquidienne centrale mais avec un épaissement maculaire stable de 290 µm un épaissement EN TEMPORAL SUPERIEURE en rapport avec la membrane épirétinienne +une bonne conservation de la limitante externe au niveau centrale**

**6 mois plus tard. AV=2/10 P4 .**

**\* Aspect stable du fond d'oeil et de la séquence angiographique sans diffusion suspecte.**



**\* OCT satisfaisante avec absence d'infiltration liquidienne évidente au niveau fovéolaire et un épaissement uniquement en rapport avec la membrane épirétinienne épargnant toujours la fovéola (249 µm ) .**

**Patient toujours très satisfait de sa vision !**

## Conclusion

Ces résultats suggèrent un bénéfice fonctionnel et anatomique par le ranibizumab dans le traitement des neovaisseaux rétiens, quelque soit leurs étiologies, et même dans la stabilisation des lésions; Néanmoins, la prise en charge au quotidien des patients traités pose le problème de la fréquence du suivi. [13]

Une surveillance rigoureuse basée sur un organigramme décisionnel afin de guider au mieux les indication de retraitement, et donc d'éviter au patient toute injection intra-vitréenne inutile. [14]

Ces gains visuels indéniables ont pour contrepartie des contraintes nouvelles: pour les patients, liés aux modalités et à la fréquence des injections; mais également pour les praticiens, les nouveaux traitements nous obligent, en effet, à repenser nos indications thérapeutiques, à redéfinir nos critères de surveillance et nous imposent des règles de bonne pratique dans la réalisation de l'injection. [14]

## BIBLIOGRAPHIE :

1. Épidémiologie et physiopathologie de la rétinopathie diabétique P Massin M Paques EMC Ophthalmologie 2011.
2. Anti VEGF: Principales molécules et principes d'action JF. Girmens CHNO des Quinze-Vingts Service IV & C.I.C. (Pr. Sahel)2011.
3. Utilisation des anti-VEGF dans le traitement local de la DMLA et autres rétinopathies GUEHO Sylvain / RICHARD Nathalie Chef de pôle produit Dolorh Direction Neuroho13 février 2014 Séminaire Conseil d'Administration ANS
4. Korobelnik JF, Cochereau I ,Cohen SY, Coscas G , Creuzot-Garcher C, DEVIN F .et al. Description des pratiques pour pour la réalisation des

injections intravitréennes .J Fr Ophtal 2006

5. Ferrar N, Damico L, Shams N , Lowman H, Kim R Development of ranibizumab, an antivascular endothelial growth factor antigen binding fragment , as therapy for neovascular age-related macular degeneration . Retina 2006.

6. Coscas G ,6. Soubrane G . La surveillance du patient après le traitement anti VEGF 2004.

7. Brown 7.DM ,Heier JS ,Boyer DS ,Kaiser PK ,Chung CY, et al.MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular AMD .N Engel J Med 2006.

8. Van Wijngaarden .p.inhibitor of ocularneovascularization: promises alpha potential problems. JAMA 2005.293: 1509-13.

9. Ronsenfeld PJ et optical coherence tomography findings after intravitreal injection of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration .ophtalmic surg lasers imaging 2005;36:331-335.

10. Efficacy of three intravitreal injection of ranibizumab in the traitement of DMLA (exudative age-related macular degeneration )2009.

11. New treatment for diabetic retinopathy P . Massin 2010

12. Traitement par IVT de des neovaisseaux choroïdiens maculaire idiopathique du sujet jeune2012

13. OVCR et traitement anti VEGF .S Nghiem Buffet . S Y Chen SFO 2009.

14. injection intra-vitréenne d'antiVEGF pour la DMLA: place des examens complémentaires dans les décisions de retraitement