Rétinopathie diabétique à l'ARVO 2011

A. ERGINAY
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

Le diabète est devenu en quelques années une véritable épidémie touchant plus de 220 millions de personnes dans le monde. Le diabète et ses complications ont un impact économique significatif sur des individus, des familles, des systèmes de santé et des pays. Dans les pays développés, la rétinopathie diabétique (RD) reste la première cause de cécité et de malvoyance chez les patients diabétiques avant 65 ans et son traitement est le sujet de recherche le plus préoccupant.

Imagerie

Les complications graves de la RD pourraient être évitées grâce à une méthode de dépistage efficace. Aujourd'hui, les rétinographes non mydriatiques sont utilisés pour la prise de photographies du fond d'œil. OPTOS, ophtalmoscope laser à balayage, permet d'obtenir des images rétiniennes de haute résolution, à champ ultra-large (200°), couvrant à peu près 82 % de la rétine en une seule fois, sans dilatation pupillaire (R.D. Patel) ***(fig. 1)***. L'étude comparant les photographies non dilatées d'OPTOS à celles stéréoscopiques de 7 champs dilatés en 30° (ETDRS) sur les 206 yeux de 103 patients a trouvé une excellente concordance pour déterminer la sévérité de la RD et de l'œdème maculaire diabétique (OMD) (J. Noble).

Un autre nouveau système d'imagerie rétinienne, le *Retinal Functional Imager* (RFI, *Optical Imaging, Ltd*), permet d'analyser la vitesse du flux sanguin et de visualiser la maille capillaire périfovéolaire sans injection de colorant (D.A. Nelson) ***(fig. 2)***. Dans une étude prospective sur 40 yeux, le RFI a démontré que la vitesse de flux sanguin des artérioles et des veinules périfovéales était plus lente dans les yeux avec RD proliférante comparés à ceux sans RD et à ceux ayant une RD non proliférante (K. Mukkamala). Dans une autre étude sur 20 yeux traités par photocoagulation panrétinienne (PPR), le RFI a retrouvé une diminution significative de la vitesse de circulation veineuse mais pas artérielle après traitement au laser (C. Bhoomibunchoo).

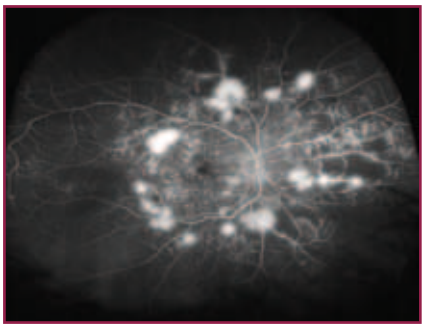

Fig. 1.

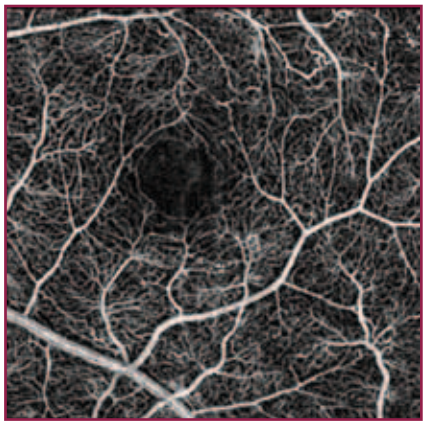

Fig. 2.

K. Makowiecka a évalué 23 patients diabétiques sans RD à l'aide du *Retinal Vessel Analyzer* (RVA) et a rapporté une nette diminution de la variation systolique-diastolique du diamètre artériel comparativement à des sujets témoin. Ce résultat suggère qu'un changement dans la structure et les propriétés mécaniques des vaisseaux rétiniens serait déjà présent avant que les signes cliniques de la RD n'apparaissent.

Traitement

Cette année, comme l'année précédente, plusieurs posters ont été consacrés à l'étude de l'efficacité des injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF et des corticoïdes pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD) diffus, réfractaire au traitement par laser.

De multiples combinaisons ont été envisagées : anti-VEGF seul ou combiné à un autre anti-VEGF ou à un corticoïde, ou encore en association au laser.

D. Callanan a démontré, dans une étude prospective, randomisée, multicentrique et en double insu, que l'implant intravitréen de dexaméthasone 700 µg (DEX Implant, Allergan, Inc, Irvine, CA) combiné au laser (n = 126) était plus efficace à 1 mois que le traitement laser seul (n = 127). A 12 mois, l'acuité visuelle s'est améliorée (% gain > 10 lettres) dans le groupe traité par implant + laser (28 %) par rapport au groupe laser seul (24 %). L'effet secondaire le plus fréquent de cet implant a été une augmentation de la pression intra-oculaire (PIO) (20 % *vs* 1,6 % laser) qui n'a cependant pas nécessité de traitement chez la majorité des patients.

Un autre implant intravitréen – Iluvien (Alimera), un implant non biodégradable délivrant de l'acétonide de fluocinolone à la dose de 0,2 ou 0,5 µg de principe actif par jour sur une période théorique de 24 à 36 mois – a été utilisé dans l'étude FAME (*Fluocinolone Acetonide in Diabetic Macular Edema*) (A. N. Antoszyk). C'est une étude de phase III, randomisée, en double insu, conduite chez 956 patients déjà traités par laser pour un OMD et comparant 2 doses : 0,2 µg (n = 376) et 0,5 µg (n = 395) *versus* sham (n = 185). Le critère de jugement principal de l'étude était un gain d'AV > 15 lettres à 24 mois, l'étude ayant duré 36 mois au total. A la fin de l'étude, 28,7 % et 27,8 % des patients ont gagné plus de 15 lettres avec l'implant de 0,2 µg et 0,5 µg *vs* 18,2 % pour sham. 75 % des patients n'ont eu besoin que d'une seule injection. Le recours à la chirurgie pour PIO a été nécessaire dans 5,3 % des cas.

Dans une étude prospective randomisée conduite par J.M. Googe, 345 yeux traités par laser focal/grid et PPR ont reçu un traitement de ranibizumab (113 yeux), triamcinolone (109 yeux) et sham (123 yeux). Sous traitement associant laser + IVT de ranibizumab ou triamcinolone, la vision a été améliorée et la diminution de l'épaisseur maculaire a été moins marquée à la visite de 14 semaines. Ces résultats n'ont pas été maintenus à 56 semaines. L'étude DRCRNet, multicentrique, randomisée, et étendue à 2 ans, a porté sur 854 yeux et a évalué des IVT de ranibizumab 0,5 mg ou de triamcinolone 4 mg combinées au laser focal/grid comparativement à un traitement par laser seul. Ses résultats ont renforcé les premières conclusions : le ranibizumab est efficace dans les OMD (B.B. Berger).

RISE et RIDE sont deux études de phase III, multicentriques, en double insu, avec le même schéma de traitement : traitement fixe mensuel par ranibizumab (0,3 mg, 0,5 mg ou sham) chez 377 patients ayant un OMD. Le critère de jugement principal était la proportion de patients rapportant un gain > 15 lettres à 24 mois sur un suivi total de 36 mois. A la fin du 24e mois, un gain > 15 lettres était retrouvé chez 44,8 % et 39,2 % des patients pour le ranibizumab 0,3 mg et 0,5 mg contre 18,1 % pour sham (D.M. Brown). Dans l'étude READ-2, l'objectif a été de comparer le traitement par ranibizumab 0,5 mg au traitement standard par laser et au traitement combiné ranibizumab 0,5 mg + laser chez 126 patients ayant un OMD. Les patients ont été suivis tous les 2 mois entre le 6e et le 24e mois de l'étude, et un traitement était prescrit à la demande quand l'épaisseur maculaire centrale (EMC) était > 250 µm. Puis, entre 24 et 36 mois, le suivi a été effectué tous les mois avec toujours un traitement à la demande quand l'EMC était > 250 µm. L'étude a démontré que, à 6 mois, les meilleurs résultats étaient obtenus avec le ranibizumab en monothérapie (+7,2 lettres *versus* -0,43 pour le laser et +3,8 pour la combinaison). Entre 6 et 24 mois, le protocole ranibizumab à la demande avec un suivi tous les 2 mois a permis le maintien du bénéfice, et entre 24 et 36 mois le changement de protocole avec suivi tous les mois a permis une augmentation de l'AV pour les deux groupes ranibizumab en monothérapie et ranibizumab + laser. Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave en relation avec le ranibizumab (D.V. Do).

Un sous-groupe de l'étude READ-2 a évalué l'effet du ranibizumab sur la microcirculation maculaire. L'analyse des clichés angiographiques de 38 patients n'a démontré aucune dégradation au niveau de la non perfusion capillaire mais une diminution significative de nombres de fuites à partir des microanévrysmes. (J.W. Heo).

La protéine de fusion VEGF *Trap-Eye* (VTE) peut être administrée par voie intravitréenne, elle a été conçue pour se lier au VEGF-A et au facteur de croissance placentaire (PGF). L'étude DaVinci a comparé des doses (0,5 mg et 2,0 mg) du VTE à la photocoagulation laser chez 221 patients avec OMD. Le critère de jugement principal de l'étude était un gain d'AV > 15 lettres à 24 semaines, sur une durée de 52 semaines au total. En 24 semaines, l'AV s'est améliorée dans tous les groupes de VTE, y compris celui recevant 2 mg de VTE un mois sur deux, et a été maintenue ou améliorée jusqu'à la semaine 52 (M.J. Tolentino).

Enfin, une étude randomisée et prospective, la *BOLT Study*, a exploré sur 2 ans les paramètres pouvant être associés à l'efficacité de la réponse du bevacizumab 1,25 mg *versus* laser. A la fin de l'étude, 32 % des patients traités par bevacizumab avaient gagné plus de 15 lettres contre 3 % du groupe laser. Un gain de plus de 10 lettres a été observé dans 49 % des cas pour le bevacizumab et dans 8 % des cas pour le laser (M. Michaelides).

Ces travaux permettront d'obtenir d'autres choix thérapeutiques pour le traitement de l'OMD dans l'avenir.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.