

LE DOSSIER

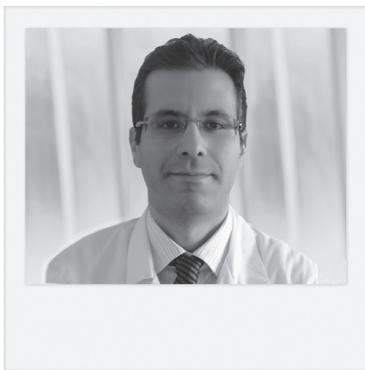
Rétinopathie diabétique périphérique

Injections intravitréennes et progression de la rétinopathie diabétique

RÉSUMÉ : La panphotocoagulation (PPR) est longtemps restée le traitement de référence de la rétinopathie diabétique (RD) proliférante, avec des effets indésirables bien connus. Plusieurs études évaluant l'efficacité des injections intravitréennes d'anti-angiogéniques dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD) ont retrouvé un effet bénéfique sur la progression de la RD. Cet effet est également retrouvé avec les injections intravitréennes de corticoïdes.

Le protocole S est la première étude comparative de non-infériorité d'un anti-VEGF, en l'occurrence le ranibizumab, comparé à la PPR chez des patients au stade de RD proliférante avec ou sans œdème maculaire initial. Le ranibizumab faisait au moins aussi bien que la PPR en termes d'acuité visuelle à 2 ans, tout en diminuant les risques de rétrécissement du champ visuel, d'apparition d'œdème maculaire, d'hémorragie ou de recours à la vitrectomie.

Des études au long cours sont nécessaires pour confirmer ces résultats et la validité médico-économique de cette nouvelle approche.



→ **M. SALEH**
Centre hospitalier régional
universitaire, Hôpital Jean-Minjoz,
BESANÇON.

En l'absence de traitement, la moitié des patients souffrant de rétinopathie diabétique (RD) proliférante évoluent vers une perte visuelle irréversible à 5 ans [1]. Contrairement à l'œdème maculaire diabétique (OMD), peu de progrès thérapeutiques ont été observés dans ce domaine depuis 40 ans. Depuis les conclusions de l'étude *Diabetic Retinopathy Study* (DRS) [1], la réalisation d'une panphotocoagulation rétinienne (PPR) reste le traitement de référence au stade de RD proliférante. Cependant, les effets indésirables de la PPR sont bien connus : rétrécissement du champ visuel, cécité nocturne, dyschromatopsie acquise, baisse de la sensibilité aux contrastes et possible majoration de l'OMD. Il est également à noter que 5 % des patients traités par

PPR peuvent, malgré tout, développer une perte de vision sévère [2].

Avec l'avènement des traitements de l'OMD par injection intravitréenne d'anti-angiogénique et de corticoïdes, un regain d'intérêt s'est manifesté pour évaluer l'effet de ces traitements sur la progression de la RD.

Injections intravitréennes d'anti-VEGF

Plusieurs études ont rapporté la régression de la néovascularisation irienne et prérétinienne après injections intravitréennes d'anti-angiogéniques [3, 4]. Une étude sur 20 patients a montré, par exemple, la disparition de la néovascularisation prérétinienne sur une durée

LE DOSSIER

Rétinopathie diabétique périphérique

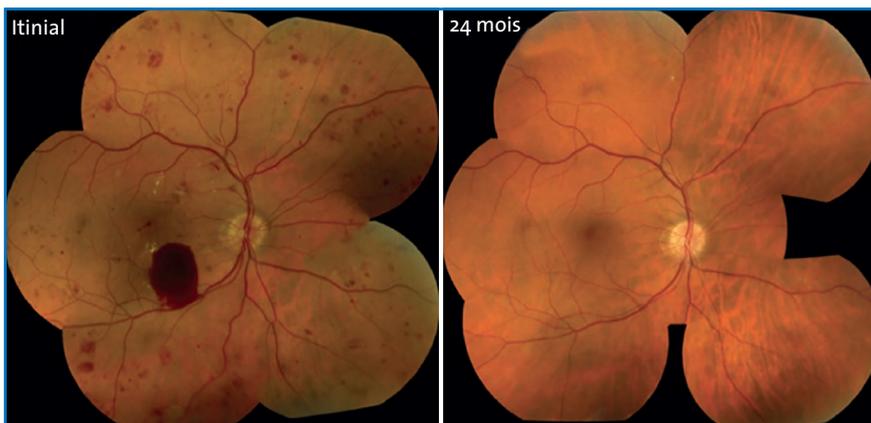


FIG. 1: Exemple d'un patient passant d'un stade ETDRS 71 A (proliférante) à un stade 35 E (non proliférante) après 2 ans de traitement par ranibizumab [6].

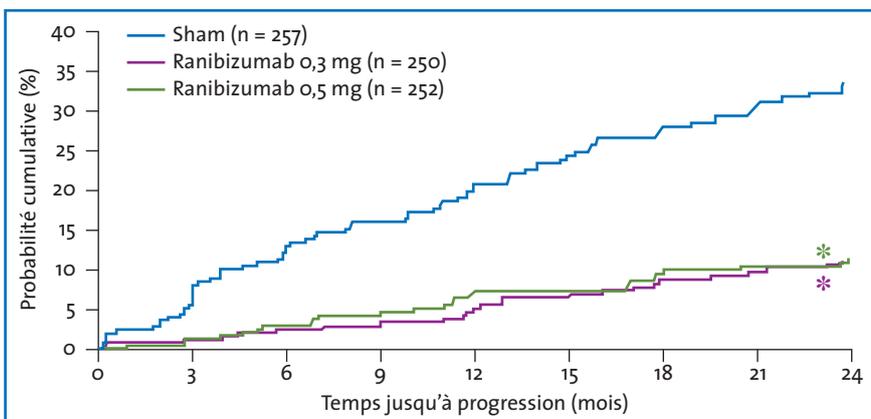


FIG. 2: Risque cumulé de progression de la RD dans les études RISE et RIDE (*: < 0,001). La progression était définie par un passage d'un stade de rétinopathie non proliférante (ETDRS < 60) à un stade de RD proliférante (≥ 60), définie par la nécessité d'une PPR ou la survenue d'une hémorragie intravitréenne, néovascularisation irienne ou prérétinienne.

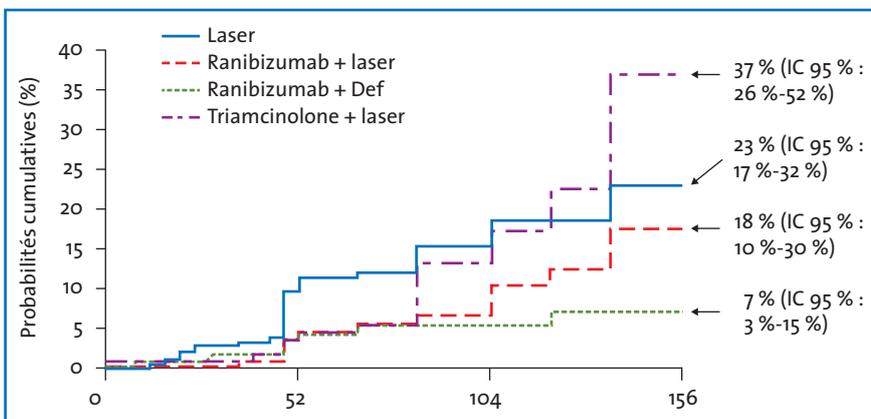


FIG. 3: Risque cumulé de progression de la RD dans les yeux au stade initial de RD non proliférante dans l'étude DRCRnet protocole I (le groupe ranibizumab et laser différé présentait un risque plus faible de progression de la RD que le groupe ranibizumab et laser immédiat (7 % vs 18 %) du fait du plus grand nombre d'injections nécessaires dans ce groupe). Dans ce cas, il s'agissait de laser focal ou *grid* pour traiter l'OMD.

de 9 mois après injection de pegaptanib comparé au laser seul [5].

L'un des critères secondaires de jugement des études RISE et RIDE – qui visaient à évaluer l'efficacité des injections mensuelles de ranibizumab à la dose de 0,3 mg et 0,5 mg comparées aux injections simulées dans le traitement de l'OMD – était le risque de survenue d'une RD proliférante. La RD s'aggravait ainsi à 2 ans dans 33,8 % des yeux du groupe sham contre un peu plus de 11 % de ceux des groupes ranibizumab ($p < 0,001$) [6] (**fig. 1 et 2**).

L'étude du réseau *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (DRCRnet) comparant l'efficacité du laser, des IVT de ranibizumab et de la triamcinolone avec laser immédiat ou différé (protocole I) [7], a également évalué la progression de la RD. Dans cette étude, la moyenne des injections de ranibizumab, en cas de laser différé, était de 10 sur 3 ans en cas de RD non proliférante et de 17 en cas de RD proliférante. Chez les patients avec une RD non proliférante initiale, la progression était définie par le passage à une RD proliférante sur les rétinoscopes (stade ETDRS ≥ 60), une aggravation de deux niveaux ou plus de la RD à l'échelle ETDRS, la survenue d'une hémorragie intravitréenne, le recours à une PPR ou à une vitrectomie. Pour les yeux déjà à un stade de RD proliférante, la progression de la RD était définie par la nécessité d'une PPR, d'une vitrectomie ou la survenue d'une hémorragie.

Il a ainsi été montré que les patients traités par laser et injection simulés avaient davantage d'hémorragie intravitréenne, un risque du recours à une PPR et un risque de progression de la RD à l'évaluation à 1 an, plus important que dans le groupe ranibizumab. Cela laissait supposer que ce dernier avait un effet bénéfique sur la progression de la RD, effet qui se maintenait jusqu'à la 3^e année de l'étude (**fig. 3**). Les yeux

qui présentaient une RD proliférante initiale avaient un risque de progression de la RD divisé par 2 en cas de traitement par ranibizumab comparés au sham (18 et 21 % vs 40 %).

Les études VIVID et VISTA, évaluant l'efficacité des injections intravitréennes d'aflibercept dans l'OMD, retrouvaient un ralentissement comparable de la RD [8]. Dans VIVID, une amélioration (≥ 2 stades ETDRS) était ainsi observée dans 29 % des patients traités par aflibercept en 2q4 (2 mg tous les mois) et 33 % des patients traités en 2q8 (2 mg tous les 2 mois) contre 8 % d'amélioration du stade de RD dans le groupe laser. Dans VISTA, l'amélioration était de 37 % sous aflibercept contre 16 % avec le laser (*fig. 4*).

Proportion de patients avec une amélioration ≥ 2 marches à l'échelle de sévérité de l'ETDRS

Cependant, malgré ces résultats globalement encourageants, certains points prêtaient à caution. Ainsi, dans l'étude RISE et RIDE, malgré un régime intensif de traitement par ranibizumab pendant 2 ans, la régression de la RD (définie par une amélioration de trois stades ETDRS ou plus) sous ranibizumab mensuel n'était obtenue que chez 13,2 % des patients [9]. Enfin, il est à souligner que

ces études étaient conçues pour évaluer le rôle des anti-VEGF dans l'OMD, et non pas pour déterminer la fréquence et le nombre d'injections nécessaires pour empêcher la progression de la RD.

C'est dans ce contexte que les résultats du Protocole S du réseau DRCRnet, conçu pour explorer spécifiquement cet aspect, ont été récemment publiés. Cette étude randomisée multicentrique (55 sites aux États-Unis) a ainsi inclus 304 patients, soit 394 yeux répartis dans deux bras, un bras ranibizumab ($n = 191$) et un bras laser ($n = 203$). La PPR était réalisée dans les 2 mois suivant l'inclusion en 1 à 3 séances par laser conventionnel (1 200 à 1 600 impacts), ou par laser PASCAL (1 800 à 2 400 impacts). Les patients inclus présentaient une RD proliférante avec une acuité visuelle initiale supérieure à 24 lettres ETDRS, et n'avaient jamais reçu de PPR. Un quart de ces derniers présentait un OMD avec baisse d'acuité visuelle à l'inclusion.

Le critère principal de jugement de cette étude de non-infériorité était l'acuité visuelle à 1 an des patients sous ranibizumab comparée à celle des patients traités par laser (borne à 5 lettres). Le groupe ranibizumab recevait ainsi quatre injections initiales à 1 mois d'intervalle. En cas de régression de la

néovascularisation, aucune injection supplémentaire n'était réalisée; si les néovaisseaux prérétiniens décroissaient sans toutefois disparaître, les injections étaient poursuivies. Une surveillance était par la suite instaurée en cas de stabilité de la RD, avec réalisation de nouvelles injections en cas de progression de la néovascularisation. En cas de progression de la néovascularisation malgré les injections, un traitement de sauvetage par PPR était autorisé. Un traitement par ranibizumab pouvait être associé, quel que soit le groupe, en cas de présence d'un OMD avec une baisse d'acuité visuelle. Ainsi, 47 % des yeux du groupe PPR n'ont pas nécessité un traitement associé par ranibizumab, 35 % ont eu un traitement associé par ranibizumab dès l'inclusion du fait d'un OMD et 18 % au cours de l'étude. Enfin, en cas de stabilité de la RD, le rythme de surveillance entre la 1^{re} et la 2^e année de l'étude était progressivement espacé de 4 à 16 semaines dans le groupe ranibizumab contre 16 semaines pour le groupe PPR. Dans le groupe PPR, 45 % des patients ont reçu des séances supplémentaires de PPR.

Le résultat principal de l'étude était la stabilité de l'acuité visuelle, aussi bien à 1 an qu'à 2 ans. Le nombre médian d'injections de ranibizumab la 1^{re} année était de 7 (9 en cas d'OMD initial) et de 10 la 2^e année (14 en cas d'OMD initial). 12 yeux (6 %) du bras ranibizumab ont nécessité une PPR. La différence en faveur du ranibizumab devenait significative quand il s'agissait de comparer le gain d'acuité visuelle tout au long de l'étude, exprimé en termes d'aire sous la courbe (+ 4,5 vs -0,3 lettres; $p < 0,001$) (*fig. 5*).

Sans surprise, les patients présentant un OMD à l'admission avaient un gain visuel plus important dans le groupe ranibizumab, comparé au groupe laser, que les patients traités par ranibizumab sans OMD à l'inclusion (*fig. 6*).

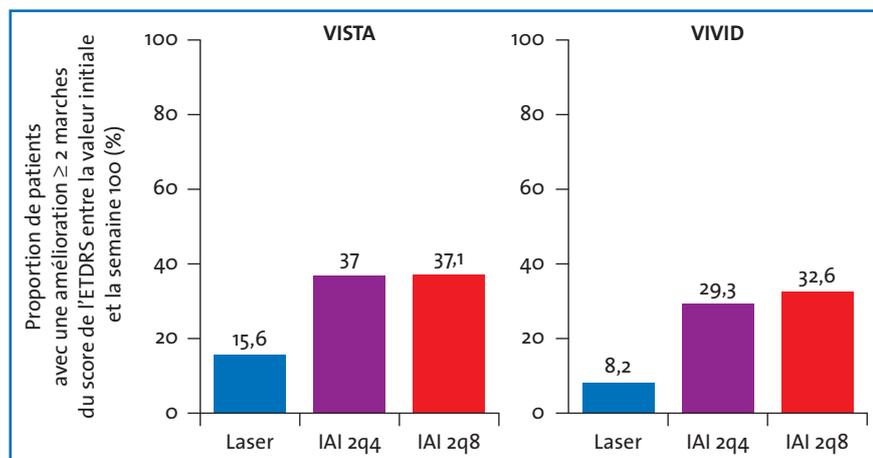


Fig. 4 : Progression de la RD dans les études VIVID et VISTA entre le début de l'étude et la semaines 100.

LE DOSSIER

Rétinopathie diabétique périphérique

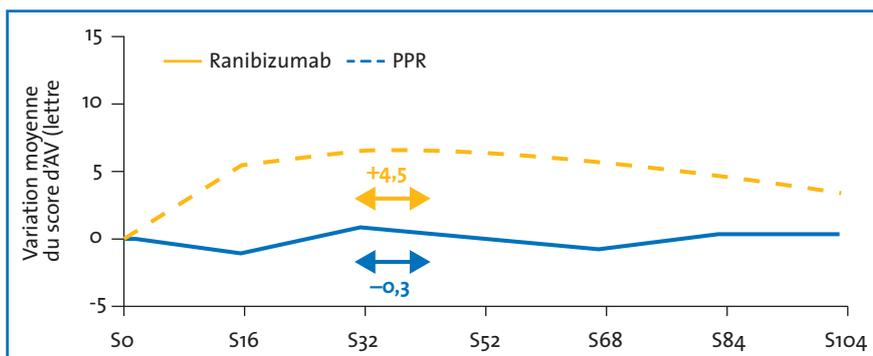


FIG. 5 : Évolution de l'acuité visuelle dans les deux groupes (ranibizumab vs PPR). Une amélioration était notée tout au long de l'étude dans le groupe ranibizumab (aire sous la courbe, $p < 0,001$; IC 95 % : 3-5,4 lettres).

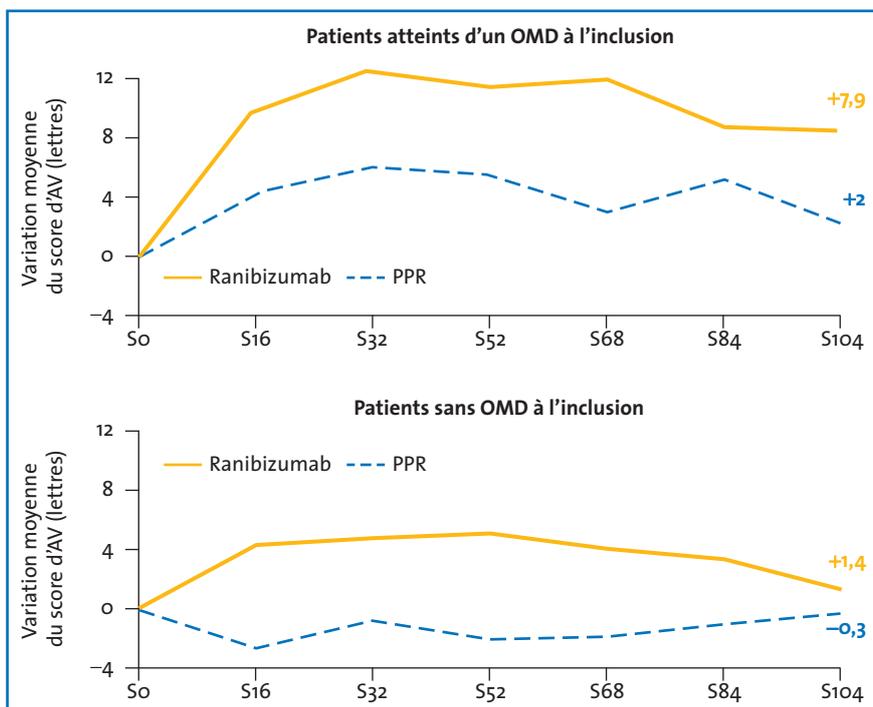


FIG. 6 : Protocole S. Gain visuel dans les sous-groupes avec et sans OMD à l'inclusion.

	Ranibizumab	PPR	
Décollement de rétine	6 %	10 %	$p = 0,08$
Vitrectomie	4 %	15 %	$p < 0,001$
Hémorragie intravitréenne	27 %	34 %	$p = 0,09$
Endophtalmie	1 cas	—	
Risque de développer OMD	9 %	28 %	$p < 0,001$

TABLEAU I.

Les complications survenues dans l'étude sont résumées dans le **tableau I**. Il n'existait pas de différence significative en termes d'effets indésirables cardiovasculaires.

Les conclusions de l'étude étaient :

- le ranibizumab avec PPR différée n'était pas inférieur à la PPR initiale en termes d'acuité visuelle;
- il permettait une réduction de l'incidence de l'OMD;
- il évitait l'altération du champ visuel;
- et il diminuait le besoin de vitrectomie tout en présentant un profil de tolérance acceptable en dehors d'un cas d'endophtalmie.

Une étude médico-économique ancillaire, réalisée aux États-Unis et présentée au congrès de L'AAO 2015 (*Subspecialty Day Meetings*), rapportait un rapport coût/efficacité de 20 000 \$ par année de traitement pour le ranibizumab contre 3 750 \$ pour deux séances de laser.

Corticoïdes

>>> L'étude du DRCRnet a également montré le rôle des IVT de triamcinolone (4 mg) pour ralentir la progression de la RD [6]. La progression de la RD était de 12 % à 3 ans en cas de RD proliférante initiale (vs 40 % pour le laser focal/*grid* seul). Cependant, l'interprétation des résultats en cas de RD non proliférante initiale était plus difficile du fait de la survenue de cataractes pendant la durée de l'étude et de la nécessité de recourir à la chirurgie [9].

>>> L'étude FAME (**fig. 7**) est une étude comparative *versus* placebo, randomisée en double aveugle, qui comparait l'implant d'acétonide de fluocinolone (0,2 et 0,5 mg) par rapport à l'injection simulée. Une analyse complémentaire avait pour objectif de déterminer la non-infériorité de l'implant d'acétonide de fluocinolone sur la progression de la

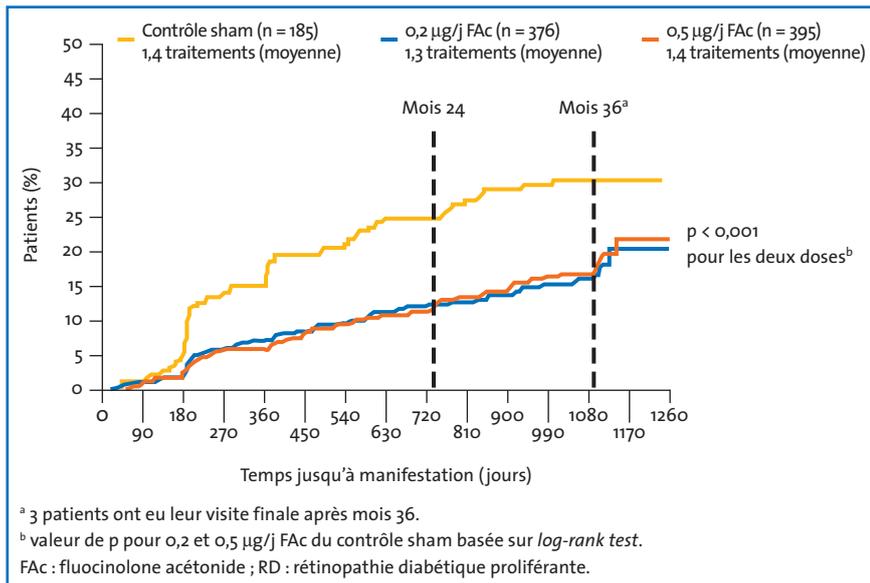


Fig. 7 : Durée de la première progression de la RD : FAME A et B.

RD vers la RD proliférante, comparée aux anti-VEGF. À l'inclusion, 60 % des patients présentaient une RD non proliférante et 40 % une RD proliférante. Le traitement de fluocinolone avec une moyenne de 1,3 injections sur 3 ans a réduit de façon significative la progression de la RD proliférante (17 % vs 31 % pour le sham [$p < 0,01$]); cette réduction est similaire à celle observée avec les traitements anti-VEGF mensuels (AAO 2015 – Charles C. Wykoff *et al.*, section XII).

>>> Dans l'étude prospective, randomisée BEVORDEX – comparant le traitement par implant de dexaméthasone en intervalle fixe tous les 4 mois (n = 46) au traitement par bevacizumab en PRN (n = 42) dans la prise en charge de l'OMD – les résultats à 2 ans ont retrouvé

un nombre d'injection de 14 pour le bevacizumab et de 5,7 pour l'implant de dexaméthasone. Concernant l'amélioration du stade de la rétinopathie diabétique, on observait une tendance en faveur de bevacizumab, mais qui n'atteignait pas le seuil de significativité statistique (AAO 2015 – Mark Gillies *et al.*, section XII).

Conclusion

Les injections intravitréennes, aussi bien d'anti-VEGF que de corticoïdes, semblent limiter la progression de la rétinopathie diabétique tout en diminuant le recours à la panphoto-coagulation rétinienne et ses effets indésirables. Une évaluation à long terme de ces résultats encourageants est nécessaire.

Bibliographie

1. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS report number 8. *Ophthalmology*, 1981;88:583-600.
2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: EARLY Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*, 1985;103:1796-1806.
3. OSHIMA Y, SAKAGUCHI H, GOMI F *et al.* Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2006;142:155-158.
4. AVERY RL, PEARLMAN J, PIERAMICI DJ *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 2006;113:1695, e1-15.
5. GONZALEZ VH, GIULIARI GP, BANDA RM *et al.* Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 2009;93:1474-1478.
6. IP MS, DOMALPALLY A, HOPKINS JJ *et al.* Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol*, 2012;130:1145-1152.
7. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2010;117:1064-1077. e35.
8. KOROBELNIK JF, DO DV, SCHMIDT-ERFURTH U *et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014; 121:2247-2254.
9. BRESSLER SB, QIN H, MELIA M *et al.* Exploratory analysis of the effect of intravitreal ranibizumab or triamcinolone on worsening of diabetic retinopathy in a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology*, 2013;131:1033-1040.

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