Le dossier – Un nouveau regard sur la périphérie rétinienne dans le diabète

Les traitements pharmacologiques de la rétinopathie diabétique : mise au point actualisée

RÉSUMÉ : La périphérie rétinienne du patient diabétique doit être au centre de nos préoccupations tant les risques d'aggravation sont élevés et les complications sévères (hémorragies intravitréennes, décollement de rétine tractionnel, glaucome néovasculaire). Le traitement de référence de la rétinopathie diabétique proliférante est la photocoagulation panrétinienne. Mais l'avènement des anti-VEGF va peut-être modifier cette hégémonie.

En effet, les anti-VEGF semblent démontrer des performances intéressantes en termes de stabilisation ou de régression de la sévérité de la rétinopathie diabétique, ou en termes de complications liées à la rétinopathie diabétique proliférante. Cependant, ces résultats sont obtenus au prix de très nombreuses injections. S'il est encore trop tôt pour conseiller de changer de paradigme entre PRP et IVT, il est nécessaire de suivre avec attention les progrès dans ce domaine.

S. BAILLIF
Centre Hospitalo-Universitaire de Nice, Hôpital Pasteur 2.

La photocoagulation panrétinienne (PRP) est le traitement de référence de la rétinopathie diabétique proliférante. Cependant, depuis 2010 et la publication du protocole I [1], l'idée de traiter la rétinopathie diabétique par injection intravitréenne (IVT) d'anti-VEGF s'est répandue. Cette attitude thérapeutique est actuellement approuvée par la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine qui a attribuée une autorisation de mise sur le marché (AMM) au ranibizumab 0,3 mg dans le traitement de toute forme de rétinopathie diabétique avec ou sans œdème maculaire diabétique associé. L'aflibercept dispose aussi d'une AMM dans le traitement de la rétinopathie diabétique associée à un œdème maculaire. Aucune AMM concernant un traitement pharmacologique intravitréen de la rétinopathie diabétique n'est disponible en Europe. Faut-il souhaiter obtenir une AMM dans cette indication dans nos contrées ? La question se pose et la réponse n'est pas univoque.

Classification de la rétinopathie diabétique

Avant toute analyse des études cliniques traitant de ce sujet, il est important de comprendre en quoi consiste la classification ETDRS de la rétinopathie diabétique servant de support (ETDRS-DRSS pour *Diabetic Retinopathy Severity Score*). Cette classification est très différente de la classification de la Société Française du Diabète que nous utilisons quotidiennement (***fig. 1***). En effet, la DRSS est plus complexe et comporte plus de stades (***tableau I***). Ainsi, les rétinopathies diabétiques non proliférantes et proliférantes sont chacune divisées en 6 stades contre 3 dans notre classification (***fig. 2***). Ce qui signifie qu'en cas d'amélioration de la rétinopathie diabétique

Le dossier – Un nouveau regard sur la périphérie rétinienne dans le diabète

Rétinopathie diabétique non proliférante
RD non proliférante minime
RD non proliférante modérée
RD non proliférante sévère (ou RD préproliférante)

Rétinopathie diabétique proliférante
RD proliférante minime
RD proliférante modérée
RD proliférante sévère
RD proliférante compliquée

± Maculopathie diabétique

Fig. 1 : Classification de la rétinopathie diabétique selon la Société Française du Diabète (anciennement alfédiam).

Classification ETDRS	Classification ETDRS modifiée	Définition
10, 12	Pas de rétinopathie diabétique	
14 A-C, 14z, 15, 20	RDNP très minime	Micro anévrismes (MA) seulement
35 A-F	RDNP minime	MA + exsudats durs, nodules cotonneux, et/ou hémorragies rétiniennes minimes
43 A-B	RDNP modérée	MA + quelques AMIR ou hémorragies rétiniennes sévères, ou boucles veineuses dans 1 quadrant
47 A-D	RDNP modérément sévère	AMIR plus nombreux, hémorragies rétiniennes sévères, ou boucles veineuses dans 1 quadrant
53 A-E	RDNP sévère	Hémorragies rétiniennes sévères dans 4 quadrants, ou boucles veineuses dans au moins 2 quadrants, ou AMIR modérément sévères dans au moins 1 quadrant
60	RDP minime	Fibrose isolée NVPR<1/2 DA
65	RDP modérée	NVPR≥1/2 DA NVPP<1/4 -1/3 DA
71, 75	RDP à haut risque	NVPP≥1/4 -1/3 DA NVPR ou NVPP associés à une hémorragie intravitréenne/ prérétinienne
81	RDP compliquée	FO non visible, macula non décollée
85	RDP compliquée	FO non visible, macula décollée
90	Non gradable	

Tableau I : ETDRS-*Diabetic Retinopathy Severity Score*. **RD :** rétinopathie diabétique. **NP :** non proliférante. **P :** proliférante. **NV :** néo vaisseau ; **PR :** prérétinien. **PP :** prépapillaire. **FO :** fond d'œil. **DA :** disc area pour surface papillaire.

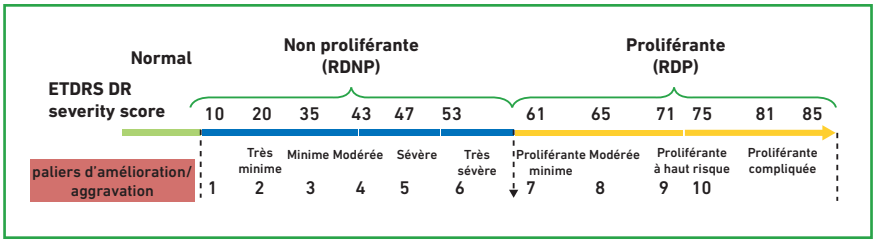

Fig. 2 : Représentation schématique des stades de la classification ETDRS-DRSS.

DRSS de 3 stades, cela ne correspond absolument pas à une amélioration de 3 stades dans notre classification française, donc absolument pas à un passage par exemple d'une rétinopathie diabétique proliférante à une rétinopathie diabétique non proliférante modérée ou minime !

Traitement de la rétinopathie diabétique par anti-VEGF : analyses post-hoc

Les premières études présentant les effets positifs d'un traitement par anti-VEGF sur la rétinopathie diabétique périphérique sont les études RISE, RIDE et OLE [2] pour le ranibizumab ; et les études VIVID et VISTA [3] pour l'aflibercept. L'objectif principal de ces études n'était absolument pas d'examiner la rétinopathie périphérique. Ce sont donc des analyses post hoc qui sont disponibles, avec tous les biais méthodologiques qu'elles peuvent comporter. Toujours est-il que RISE et RIDE confirment qu'un traitement par injection intravitréenne mensuelle de ranibizumab 0,3 ou 0,5 mg durant 36 mois (soit 36 injections) permet une amélioration supérieure ou égale à 2 stades ETDRS dans 39 % des cas à 36 mois. Une amélioration supérieure ou égale à 3 stades ETDRS de la rétinopathie diabétique est observée dans 15 et 13 % des cas respectivement à 36 mois.

Le groupe placebo bénéficiant d'injections simulées du mois 1 au mois 24, puis d'injections de ranibizumab 0,5 mg du mois 24 au mois 36 présente aussi une amélioration de la rétinopathie diabétique mais dans une moindre proportion que les groupes traités dès le début du protocole par ranibizumab.

La phase d'extension OLE étudie les patients RISE et RIDE pendant 2 années supplémentaires avec des injections de ranibizumab 0,5 réalisées à la demande (PRN). OLE montre que le stade de la rétinopathie diabétique reste inchangé

du mois 36 au mois 48, chez 66,3 % des patients (n = 285) bénéficiant encore d'injections de ranibizumab (en moyenne 3,8 injections par an). Le stade de rétinopathie diabétique reste aussi inchangé pour 54,9 % des 82 patients n'ayant bénéficié d'aucune IVT supplémentaire de ranibizumab durant l'année d'extension.

Les résultats sont similaires avec l'aflibercept. En effet, dans les études VIVID et VISTA, les patients répartis dans les groupes 2Q4 (une IVT d'aflibercept par mois durant 3 ans) et 2Q8 (5 IVT d'aflibercept mensuelles puis une IVT tous les 2 mois jusqu'à 3 ans) ont présenté une amélioration de leur rétinopathie diabétique supérieure ou égale à 2 stades EDTRS à 3 ans dans 29,9 % et 34,4 % des cas pour VISTA ; contre 44,3 % et 47,8 % des cas pour VIVID.

Plus récemment, l'analyse secondaire des résultats de l'étude TREX-DME [4] montre que des résultats équivalents sont atteints avec un schéma thérapeutique de type *Treat and Extend*. En effet, dans cette étude, 25 à 40 % des patients ont présenté une amélioration d'au moins 2 stades de leur rétinopathie diabétique à 1 an, maintenu à 2 ans avec en moyenne 10,7 IVT à 1 an et 18,9 IVT à 2 ans (ranibizumab 0,3 mg).

Ces 6 études sont extrêmement intéressantes mais les résultats doivent être pondérés par trois points. Premièrement, il est utile de répéter qu'il s'agit d'études non construites dans le but d'étudier la rétinopathie diabétique. Ainsi, la sévérité de la rétinopathie diabétique n'est pas stratifiée entre les groupes. Le critère de jugement principal est un critère d'acuité visuelle. Ces études manquent donc de puissance et de précision sur le sujet précis de la rétinopathie périphérique.

Deuxièmement, l'estimation de la rétinopathie diabétique s'est faite à partir de rétinographies couleur, ce qui est logique étant donné que la classification ETDRS DRSS utilisée est une classification clinique reposant sur l'examen du fond d'œil. Or, les injections intravitréennes d'anti-VEGF peuvent "lisser" les anomalies rétiniennes visibles cliniquement : sont-elles moins visibles ou ont – elles disparues, la question se pose. Il est à noter que la perfusion rétinienne périphérique en angiographie n'a pas été évaluée dans ces études.

Ensuite, si 30 à 50 % des patients améliorent leur rétinopathie diabétique de plus de 2 stades, cela signifie que les patients restants présentent une amélioration de 1 stade DRSS uniquement, voire une absence d'amélioration ou même une aggravation de leur rétinopathie diabétique. Ainsi, dans la phase d'extension OLE de RISE et RIDE, les patients n'ayant plus été traités par ranibizumab durant l'année supplémentaire ont présenté une aggravation de leur rétinopathie périphérique de 1, 2 et 3 stades DRSS dans 13,4 ; 18,3 et 9,8 % des cas respectivement. Ceux ayant reçu des IVT de ranibizumab durant cette période (en moyenne 3,8 injections sur 12 mois), ont vu leur rétinopathie diabétique s'aggraver de 1, 2 et 3 stades dans respectivement 15,1 ; 5,3 et 4,2 % des cas. Il est intéressant d'examiner ces chiffres pourtant obtenus après 36 IVT mensuelles.

Traitement de la rétinopathie diabétique par anti-VEGF : études prospectives

Le protocole S [5] du DRCR.net a étudié, de manière prospective, durant deux ans, 394 patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante avec ou sans œdème maculaire. Le premier groupe de patients était traité par IVT de ranibizumab 0,5 mg (4 IVT mensuelles puis selon un mode PRN). Le second groupe était traité par PRP, mais pouvait bénéficier d'IVT de ranibizumab en cas d'œdème maculaire associé. Les auteurs concluent à la non infériorité du ranibizumab *versus* PRP en termes d'acuité visuelle. De même, le groupe IVT a présenté moins d'hémorragies intravitréennes (27 % *versus* 34 %) et moins de recours à la vitrectomie (4 % *versus* 15 %). Cependant, les résultats sont à pondérer du fait de la présence d'œdème maculaire dans les deux groupes. Ainsi, le groupe IVT a bénéficié en moyenne de 10,8 IVT, et le groupe PRP de 3,7 IVT.

L'étude CLARITY [6], publiée dans le *Lancet*, a évalué prospectivement deux groupes de patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante sans œdème maculaire. Le premier groupe (n = 116) a été traité par 3 IVT mensuelles d'aflibercept suivies d'une prise en charge en PRN. Le deuxième groupe (n = 116) a été traité par PRP. Au bout d'une année de suivi et de traitement, le groupe aflibercept a démontré des résultats supérieurs à ceux du groupe PRP en termes d'acuité visuelle. De plus, le groupe traité par aflibercept a présenté moins d'œdème maculaire secondaire (3 % *versus* 8 %), moins d'hémorragie intravitréenne (9 % *versus* 18 %), et moins de recours à une vitrectomie (1 % *versus* 6 %). Le taux de régression néovasculaire (analysé à partir de rétinographies) était de 64 % dans le groupe aflibercept *versus* 34 % dans le groupe PRP. Ces résultats ont été obtenus avec seulement 4,4 ± 1,7 IVT d'aflibercept sur l'année.

Les résultats de ces études sont prometteurs car obtenus avec moins d'injections. Mais, là encore, deux objections peuvent être présentées. La première réside dans la réalisation de la PRP qui n'est pas standardisée ni reproductible d'un pays à un autre. En effet, les pays anglo- saxons ne réalisent pas le même nombre d'impacts avec la même densité de spots que ce que nous réalisons habituellement. Ainsi la surface de rétine traitée n'est pas identique et peut expliquer les résultats défavorables des groupes PRP. Par exemple, la PRP dans l'étude CLARITY ne concernait initialement que les zones de non-perfusion rétinienne, et non pas la totalité de la rétine périphérique.

Le dossier – Un nouveau regard sur la périphérie rétinienne dans le diabète

D'autre part, le suivi de ces patients est court : moins de deux ans. Or, un patient diabétique doit être suivi beaucoup plus longtemps (toute sa vie). Qu'advient-il au-delà de 5, 10 ou 15 ans ? Nous avons un recul très favorable avec la PRP. Réalisée une fois, elle ne nécessite que très rarement une prise en charge ultérieure. Les patients traités par anti-VEGF pour leur rétinopathie diabétique devront poursuivre régulièrement leur suivi, voire des injections intravitréennes itératives pendant de très nombreuses années.

Traitement de la rétinopathie diabétique par IVT de corticostéroïdes

Les données concernant l'impact des traitements intravitréens de corticostéroïdes sur la progression de la rétinopathie diabétique périphérique sont moins nombreuses que celles concernant les anti-VEGF. L'étude DR-Pro-DEX [7], rétrospective, de cohortes, a suivi deux années durant, un groupe de 60 patients présentant un œdème maculaire traité par implant de dexaméthasone associé à une rétinopathie diabétique périphérique non proliférante (groupe DEX). Un groupe contrôle était constitué de 49 patients sans œdème maculaire diabétique observés durant la même période. À deux ans, 5 % des patients du groupe DEX ont évolué vers un stade de rétinopathie diabétique proliférante contre 87,8 % dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$). Aucun patient du groupe contrôle n'a présenté d'amélioration du stade de sa rétinopathie diabétique contrairement à 41,7 % des patients du groupe DEX ($p < 0,0001$). La sévérité de la rétinopathie diabétique a été évaluée sur des rétinographies et angiographies à la fluorescéine.

Ces résultats corroborent les résultats de l'analyse post-hoc de FAME [8], rapportant un effet bénéfique de l'acétonide de fluocinolone intravitréen sur la progression de la rétinopathie diabétique. Ainsi, en 3 ans, 28,6 % des patients contrôle ont développé une rétinopathie diabétique proliférante contre 16,2-17,2 % des patients traités par acétonide de fluocinolone.

Des études supplémentaires sont bien évidemment nécessaires afin de pouvoir quantifier l'effet des corticostéroïdes dans la rétinopathie diabétique périphérique.

Conclusion

Les traitements pharmacologiques de la rétinopathie diabétique sont prometteurs et trouveront surement leurs indications. L'amélioration de la rétinopathie diabétique et la moindre occurrence de complications (hémorragies intravitréennes) sont à souligner. Mais elles se font au prix d'injections multiples et d'un suivi sans relâche qui promet d'être étendu. La PRP, lorsqu'elle est réalisée correctement, a montré son efficacité depuis des décennies. Elle reste encore le traitement de référence de la rétinopathie diabétique proliférante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network *et al.* Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2010;117:1064-1077.
2. 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.
3. Heier J, Korobelnik JF, Brown D *et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*, 2016;123:2376-2385.
4. Payne J, Clark WL, Bruce BB *et al.* Retinopathy regression with treat and extend ranibizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2018. sous presse.
5. Sivaprasad S, prevost AT, vasconcelos JC *et al.* Clinical efficacy of intravitreal aflibercet versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*, 2017.
6. Gros JG, Glassman AR, Jampol LM *et al.* Panretinal photocoagulation vs intravitreous ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2015;314:2137-2146.
7. Iglicki M, Zur D, Busch C *et al.* Progression of diabetic retinopathy severity after treatment with dexamethasone implant : a 24-month cohort study the "DR-Pro-DEX study". *Acta Diabetologica*, 2018;55:541-547.
8. Wykoff CC, Chakravarthy U, Campochiaro PA *et al.* Long-term effects of intravitreal 0.19 mg fluocinolone acetonide implant on progression and regression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 2017;124:440-449.

L'auteure a déclaré exercer des fonctions de consultant pour les laboratoires Allergan, Bayer et Novartis.