

Revue générale

Optimiser la prise en charge de nos patients atteints d'œdème maculaire diabétique

RÉSUMÉ : Pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique, dans ce contexte de COVID-19, les groupes d'experts français et internationaux recommandent de privilégier un schéma proactif fixe pour les patients déjà traités et la thérapie offrant la meilleure durée d'action pour les patients naïfs de tout traitement. Parmi les thérapeutiques disponibles pour l'OMD, le groupe EURETINA recommande les injections d'anti-VEGF en première intention et en particulier l'aflibercept pour des acuités visuelles inférieures à 69 lettres.

L'amélioration du suivi des patients OMD et de leur observance passe également par une alliance thérapeutique entre praticien et patient, éventuellement grâce à l'utilisation de techniques adaptées.



F. AMOROSO

Service d'Ophtalmologie,
CHIC de CRÉTEIL.

Le contexte de pandémie de COVID-19 perturbe les pratiques quotidiennes et la rigueur nécessaire au suivi et au traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD). Les recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) en avril 2020 ont catégorisé les pathologies ou situations selon leur degré d'urgence. L'OMD, selon l'atteinte visuelle, a été classé comme situation semi-urgente ou non urgente [1]. Le groupe d'experts internationaux de la *Vision Academy* a reconnu la vulnérabilité des patients diabétiques face aux complications de la COVID-19 et a recommandé d'envisager le report (non prolongé, < 4-6 mois) de rendez-vous des patients non monophthalmes et sans perte d'acuité visuelle (AV) importante [2].

La pandémie de COVID-19 a mis à rude épreuve les systèmes de santé nationaux et internationaux. Les patients diabétiques n'ont pas été épargnés. Nous avons vu les rétinopathies s'aggraver et les œdèmes maculaires augmenter considérablement, avec une dégradation

significative de l'acuité visuelle. Compte tenu de la période historique que nous vivons, une prise en charge rapide et efficace de nos patients diabétiques est d'autant plus importante.

La détection précoce de l'OMD et l'instauration rapide du traitement sont essentielles pour préserver la vision chez les patients diabétiques, ainsi que le choix de régimes de traitement et de molécules efficaces. Sans traitement, jusqu'à 79 % des patients perdront 3 lignes ou plus de vision en 3 ans selon la gravité de l'OMD [3]. Compte tenu du mauvais pronostic à long terme de l'OMD, un traitement immédiat dès le diagnostic est recommandé [4].

Dans cette période où la prise en charge de nos patients OMD a été et est particulièrement perturbée, il nous paraît important de revenir sur le(s) traitement(s) de première intention et les enjeux à prendre en compte pour offrir à nos patients une prise en charge efficace et durable, évitant ainsi des pertes d'acuité visuelle sévères et irréversibles.

Revue générale

La prise en charge rapide et efficace

L'European Society of Retina Specialists (EURETINA) recommande les injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) comme traitement de première intention chez les patients atteints d'OMD. Ces molécules bloquent la formation des vaisseaux et empêchent les fuites dans la rétine, ralentissant ainsi la progression de la maladie [5].

Deux molécules anti-VEGF (aflibercept et ranibizumab) sont actuellement recommandées et approuvées en Europe pour le traitement de l'OMD [3, 6, 7]. Le choix de l'anti-VEGF dépend de l'évaluation du score de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de base [4]. L'aflibercept ou le ranibizumab peuvent être administrés aux patients dont le score MAVC de base est ≥ 69 [4]. Cependant, l'aflibercept est la molécule de choix pour les patients dont le score MAVC est < 69 [4], avec une supériorité démontrée sur le ranibizumab au cours de la première année de traitement [8, 9]. Les corticostéroïdes (implants de dexaméthasone ou d'acétonide de fluocinolone), destinés à réduire l'inflammation, peuvent être des molécules de relai intéressantes pour traiter l'OMD [4].

Flexibilité et durabilité : les critères de choix de notre stratégie thérapeutique

Dans ce contexte pandémique, la SFO ainsi que la Vision Academy ont recommandé de prioriser l'utilisation de schémas proactifs fixes, type q8 ou *Treat & Extend* (T&E), avec la conservation du dernier intervalle connu pour les patients déjà traités ou bien le choix d'une thérapie anti-VEGF avec la plus longue durée d'action pour les patients naïfs de tout traitement. Ces schémas proactifs ont fait la preuve de leur **transposabilité** en vraie vie au travers d'études observationnelles, comme

dans l'étude française APOLLON. Cette étude a permis de montrer la transposabilité des résultats d'efficacité, fonctionnelle et anatomique, de l'aflibercept en schéma fixe q8, comparables à l'étude pivot VIVID avec un nombre restreint d'injections (**fig. 1**).

À 12 mois, les patients avaient obtenu une amélioration moyenne globale de la MAVC allant jusqu'à 7,8 lettres selon l'échelle ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) avec une moyenne de 7,6 IVT [10]. L'analyse en sous-groupes de cette étude montre que les bénéfices sont particulièrement importants pour les patients naïfs de traitement et également l'importance des 5 premières injections mensuelles pour l'obtention d'un gain d'acuité visuelle maximal. Les résultats à 2 ans de l'étude APOLLON ont montré une amélioration de l'acuité visuelle maintenue par rapport à la valeur initiale de la MAVC, allant jusqu'à 6,5 lettres dans la population naïve de traitement avec une moyenne de 11,3 injections administrées [11].

Pour une prise en charge optimale à long terme du patient OMD, un des enjeux majeurs dans nos pratiques est de favoriser l'observance du patient et de l'accompagner au mieux. Un des facteurs qui favorisent l'observance est

l'**ajustement du schéma de traitement** aux besoins du patient. L'étude VIOLET a comparé 3 schémas d'IVT d'aflibercept (tous les 2 mois en q8, à la demande en *pro re nata* [PRN] ou T&E) chez des patients atteints d'OMD qui avaient déjà été traités par aflibercept en q8 pendant la 1^{re} année. Cette étude a rapporté que les gains visuels obtenus après 1 an étaient maintenus tout au long de la 2^e année avec tous les schémas, avec un plus petit nombre d'injections et de visites de contrôle avec le régime T&E (5,6 et 8,0 respectivement) par rapport au régime PRN (6,3 et 14,4 respectivement, **fig. 2**) [12].

Par ailleurs, les molécules anti-VEGF actuelles offrent désormais un recul d'utilisation et une sécurité reflétée par les données de vraie vie et le résumé des caractéristiques du produit (RCP), régulièrement mis à jour à la demande des autorités de santé, pour offrir le meilleur ratio bénéfice/risque aux patients.

Les défis de l'observance et du soutien à long terme

L'observance semble être un problème particulier avec le patient diabétique et joue pourtant un rôle clé dans le succès du traitement par IVT, comme en

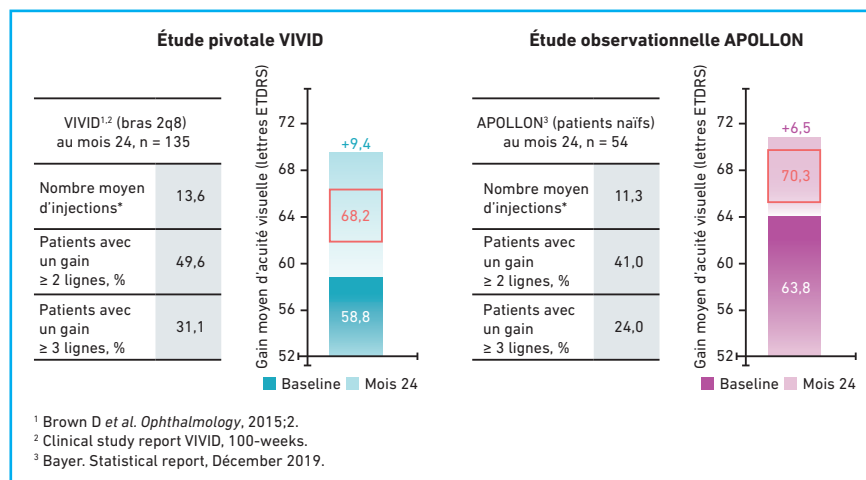


Fig. 1 : Transposabilité des résultats obtenus en vraie vie (étude APOLLON) par rapport à l'étude pivotale VIVID. 2q8 : 2 mg toutes les 8 semaines; ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*.

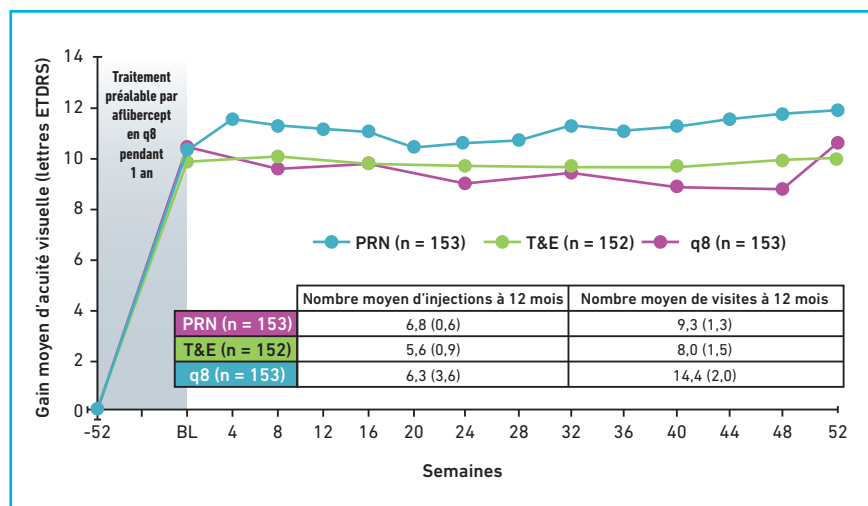


Fig. 2 : Résultats de gain d'acuité visuelle et nombre d'IVT pour l'étude VIOLET. BL: baseline; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; PRN: pro re nata; q8: toutes les 8 semaines; T&E: treat and extend.

témoigne la corrélation entre les résultats visuels et le nombre d'injections reçues [13-15]. L'étude rétrospective de Kiss *et al.* a montré la corrélation positive et la linéarité entre le nombre d'injections d'anti-VEGF et le nombre de lettres gagnées à l'échelle ETDRS sur la première année chez les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et d'OMD [13]. Une étude de cohorte rétrospective menée auprès de 708 patients traités par des anti-VEGF en Allemagne a également montré que la non-observance était significativement plus fréquente chez les patients avec OMD par rapport aux patients avec DMLA ou occlusion veineuse rétinienne ([OVR], 44 vs 32 et 25 %, respectivement; $p < 0,01$ entre les groupes) [16].

Les raisons d'une mauvaise observance du traitement anti-VEGF intravitréen sont multifactorielles [17-19]. En effet, le parcours de soins du patient diabétique est lourd et inclut de nombreux rendez-vous médicaux supplémentaires par an qui ont un impact négatif sur la qualité de vie et sont une charge financière pour les patients, des comorbidités (priorité au traitement pour d'autres comorbidités), des coûts de traitement et une mauvaise réponse au traitement [13, 17, 18, 20, 21].

Une bonne communication médecin-patient semble favoriser l'observance chez les patients diabétiques [22]. Une revue systématique a suggéré qu'une meilleure compréhension de la maladie par le patient aidait [19]. Former le personnel pour enseigner l'observance et pour soutenir et encourager les patients, plutôt que de les blâmer, semble aussi être bénéfique [23]. L'instauration d'une alliance thérapeutique entre professionnels de santé et patient est un enjeu majeur pour impliquer le patient dans sa prise en charge : faire adhérer le patient à son traitement, c'est lui donner les chances de gérer sa pathologie. Établir les conditions d'une alliance thérapeutique suppose d'appréhender les "représentations".

Une bonne communication entre les médecins traitants de différentes spécialités et avec le patient semble également favoriser l'observance des examens de la vue chez les patients diabétiques [24]. Étant donné qu'il a été démontré que les SMS contribuent à améliorer le contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 [25], un simple SMS rappelant aux patients les rendez-vous à venir pourrait également aider à réduire les rendez-vous manqués.

Conclusion

Dans un contexte pandémique encore d'actualité, il est capital d'identifier les points importants pour offrir une meilleure prise en charge à nos patients diabétiques, à risque face au virus, sans pour autant les déprioriser. Dans ce contexte de COVID-19, les groupes d'experts français et internationaux recommandent de privilégier un schéma proactif fixe pour les patients déjà traités et la thérapie offrant la meilleure durée d'action pour les patients naïfs de tout traitement. Parmi les thérapeutiques disponibles pour l'OMD, le groupe EURETINA recommande les injections d'anti-VEGF en première intention et en particulier l'aflibercept pour des AV inférieures à 69 lettres.

L'amélioration du suivi des patients OMD et de leur observance passe également par une alliance thérapeutique entre praticien et patient, éventuellement grâce à l'utilisation de techniques adaptées.

BIBLIOGRAPHIE

1. SFO. Avril 2020. www.sfo-online.fr/sites/www.sfo-online.fr/files/medias/documents/categorisation_du_degre_durgence_v2.pdf (consulté le 03/10/2020).
2. www.visionacademy.org/vision-academy-community/COVID-19-materials (consulté le 03/10/2020).
3. GANGNON RE, DAVIS MD, HUBBARD LD *et al.* A severity scale for diabetic macular edema developed from ETDRS data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008;49:5041-5047.
4. 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.
5. BOYER S, HOPKINS JJ, SOROF J *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2013;4:151-169.
6. Bayer, AG 2020.

Revue générale

7. Novartis Europharm Limited (2020). Summary of product characteristics: Lucentis 10 mg/ml solution for injection.
8. WELLS JA, GLASSMAN AR, AYALA AR *et al.*; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*, 2015;372:1193-1203.
9. WELLS JA, GLASSMAN AR, AYALA AR *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology*, 2016;123:1351-1359.
10. KOROBELNIK JF, DAIEN V, FAURE C *et al.* Real-world outcomes following 12 months of intravitreal aflibercept monotherapy in patients with diabetic macular edema in France: results from the APOLLON study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020;258:521-528.
11. TADAYONI R, GIOCANTI-AURÉGAN A, DOT C *et al.* Use of aflibercept for the treatment of diabetic macular edema in routine clinical practice: 2-year results from the APOLLON study. SFO, 2020.
12. GARWEG, JG, SIVAPRASAD S, ŠTEFANICKOVA J *et al.* A Phase 3b, randomized study to compare three dosing regimens of intravitreal aflibercept in diabetic macular edema beyond the first year of treatment: primary outcomes of the VIOLET study. EURETINA, 2019.
13. KISS S, LIU Y, BROWN J *et al.* Clinical utilization of anti-vascular endothelial growth-factor agents and patient monitoring in retinal vein occlusion and diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*, 2014;8:1611-1621.
14. BEST AL, FAJNKUCHEN F, NGHIEM-BUFFET S *et al.* Treatment Efficacy and compliance in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab in a real-life setting. *J Ophthalmol*, 2018; 4610129.
15. EHLKEN C, HELMS M, BOHRINGER D *et al.* Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol*, 2018;12:13-20.
16. CHEN YP, WU AL, CHUANG CC *et al.* Factors influencing clinical outcomes in patients with diabetic macular edema treated with intravitreal ranibizumab: comparison between responder and non-responder cases. *Sci Rep*, 2019; 9:10952.
17. KRAMBEER C, JANSEN M, KERMANY DS *et al.* Compliance trends for patients with diabetic macular edema and exudative macular degeneration in the United States vs. European Union. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:924.
18. WEISS M, SIM DA, HEROLD T *et al.* Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in daily practice. *Retina*, 2018; 38:2293-2300.
19. ANGERMANN R, RAUCHEGGER T, NOWOSIELSKI Y *et al.* Treatment compliance and adherence among patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration treated by anti-vascular endothelial growth factor under universal health coverage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019;257: 2119-2125.
20. ROSE MA, VUKICEVIC M, KOKLANIS K. Adherence of patients with diabetic macular oedema to intravitreal injections: A systematic review. *Clin Exp Ophthalmol*, 2020 [online ahead of print].
21. SPOONER K, CHANG A, HONG T. Intravitreal injections & the burden of treatment for macular oedema. *Mivision, the ophthalmic journal*, 2020.
22. WALLICK CJ, HANSEN RN, CAMPBELL J *et al.* S. Comorbidity and health care resource use among commercially insured non-elderly patients with diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2015;46:744-751.
23. LINETZKY B, JIANG D, FUNNELL MM *et al.* Exploring the role of the patient-physician relationship on insulin adherence and clinical outcomes in type 2 diabetes: Insights from the MOSAIC study. *J Diabetes*, 2017;9:596-605.
24. BURKHART PV, SABATE E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh*, 2003;35:207.
25. STOREY PP, MURCHISON AP, PIZZI LT *et al.* Impact of physician communication on diabetic eye examination adherence: Results from a retrospective cohort analysis. *Retina*, 2016;36:20-27.

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