

## I Revues générales

# Place des traitements préventifs de la rétinopathie diabétique

**RÉSUMÉ:** Malgré la place potentielle des traitements préventifs au cours de la rétinopathie diabétique, il n'existe pas de traitement injectable par voie intravitréenne autorisé ou réaliste à l'heure actuelle. Seul l'équilibre glycémique et tensionnel est recommandé. En effet, les traitements anti-VEGF qui ont été testés dans cette indication, même s'ils limitent le risque d'évolution vers une forme à haut risque, ne démontrent pas de bénéfice visuel à 2 ans. Et ce, au prix d'un traitement contraignant et coûteux.

L'espoir d'un traitement préventif passera peut-être par un ciblage plus précis des patients à haut risque évolutif et/ou l'utilisation de molécules à durée d'action plus prolongée permettant un fardeau thérapeutique acceptable.



**A. GIOCANTI-AURÉGAN**

Hôpital Avicenne,  
Université Paris Sorbonne Nord,  
BOBIGNY.

La rétinopathie diabétique (RD) est une pathologie longtemps silencieuse, qui nécessite donc un dépistage et reste encore à ce jour une maladie pourvoyeuse de cécité, notamment chez les patients jeunes et actifs. Le principal traitement préventif de la rétinopathie diabétique est l'équilibre glycémique et tensionnel des patients, qui permet un ralentissement de l'aggravation de la sévérité de la RD et limite l'évolution vers des formes à haut risque de perte visuelle.

### Rationnel de l'utilisation des traitements par voie intravitréenne au cours de la RD

À l'heure actuelle, il est clairement établi qu'en présence d'une rétinopathie diabétique proliférante (RDP), le traitement est la panphotocoagulation rétinienne (PPR) [1], que l'on peut éventuellement associer à des injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) dans les formes à haut risque d'évolution vers la cécité [2]. Les IVT seules d'anti-VEGF sont à proscrire

face au risque de récurrence des néovaisseaux pré-rétiniens à l'arrêt du traitement.

Quand un œdème maculaire diabétique (OMD) se développe au cours d'une RDP, les IVT d'anti-VEGF peuvent être proposées afin de traiter l'OMD et, par leur effet antiangiogénique, permettre la réalisation d'une PPR avec plus de sérénité [2]. Toutefois, en combinaison avec une PPR, un traitement par dexaméthasone de l'OMD peut également être proposé [3].

En cas de RD non proliférante (RDNP) modérée ou sévère, s'il existe un œdème maculaire associé, le traitement de l'OMD peut être proposé notamment par anti-VEGF afin de ralentir la progression de la RD vers une forme proliférante (voir plus loin). En revanche, en cas de RDNP modérée ou sévère sans œdème associé, la question d'un traitement préventif permettant de réduire l'évolution vers une RDP a récemment été évaluée dans la littérature, le rationnel étant que les zones d'ischémie rétinienne produisent du VEGF qui aggrave la RD et l'adjonction d'un traitement anti-VEGF pourrait ralentir cette progression. La PPR, qui

# Revue générale

n'est pas dénuée d'effets indésirables et notamment d'altérations du champ visuel, n'est pas recommandée à ces stades, sauf en cas de facteurs favorisant une aggravation rapide.

## Effet des IVT d'anti-VEGF sur le stade de RD

Plusieurs essais cliniques ont montré que les IVT d'agents anti-VEGF réduisent la progression de la RD et produisent des améliorations cliniquement et statistiquement significatives de la sévérité de la RD [4, 5]. Parmi les yeux atteints de RD et d'OMD traités par ranibizumab dans les études RIDE et RISE, un pourcentage significatif a montré une amélioration d'au moins 2 ou 3 stades par rapport à la sévérité initiale de la RD, mesurée par l'échelle de sévérité de la rétinopathie diabétique (DRSS) de l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Environ 20 et 4 % ont atteint une amélioration d'au moins 2 ou 3 stades, respectivement, au 3<sup>e</sup> mois et ce pourcentage a régulièrement augmenté avec le traitement mensuel. La proportion d'yeux ayant obtenu une amélioration de la RD de 2 stades ou plus avec le ranibizumab était statistiquement significative par rapport au bras traité par injections simulées lors de toutes les visites de suivi.

Les anti-VEGF, par un effet antiangiogénique, peuvent faire régresser des néovaisseaux prérétiens mais également faire diminuer les signes indirects de non-perfusion, que sont les hémorragies, les microanévrismes et les anomalies microvasculaires intrarétiniennes, sans toutefois favoriser une reperfusion dans les zones ischémiques [6]. Il est donc important de rester vigilant sur la possibilité d'une reprise évolutive de la RD à l'arrêt des IVT d'anti-VEGF.

## Traitements préventifs au cours de la RD

Deux études nous permettent d'y voir un peu plus clair sur la question d'un traitement préventif, le protocole W conduit par le DRCRnet et l'étude PANORAMA.

### 1. Protocole W

Ce protocole conduit par le DRCRnet s'est attaché à comparer un traitement par aflibercept (AFL) à un groupe contrôle dans les formes de RDNP modérées à sévères (stade 43 à 53 de l'ETDRS) [7]. Les patients ne devaient donc bien entendu pas présenter de néovascularisation prérétienne sur les 7 champs ETDRS. L'AFL était administré initialement puis à 1, 2 et 4 mois, puis tous les 4 mois pendant 4 ans, ce qui

correspond au total à 6 IVT la 1<sup>re</sup> année puis 3 IVT par an.

Les résultats sur la prévention de l'évolution vers une forme à haut risque visuel confirment un taux de passage à une forme de RDP et un taux d'évolution vers un OMD cliniquement significatifs plus faibles dans le bras AFL que dans le bras contrôle (fig. 1). En revanche, en termes d'acuité visuelle, les résultats à 2 ans sont similaires dans les deux bras et nous attendons avec impatience les résultats à 4 ans.

### 2. Étude PANORAMA

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée en double insu, évaluant l'efficacité et la sécurité d'utilisation des IVT d'AFL au cours des RDNP modérées à sévères (correspondant aux stades 47 à 53 de l'ETDRS) [8]. Sont incluses ici des formes de RD en moyenne plus sévères que dans le protocole W.

Cette étude comprend 3 bras :

- un bras 2q16 recevant 3 injections mensuelles initiales, puis une 4<sup>e</sup> injection à 2 mois d'intervalle, puis des injections répétées toutes les 16 semaines ;
- un bras 2q8 puis PRN comprenant 5 injections mensuelles initiales. Des injections étaient proposées aux patients sur un rythme q8 (toutes les 8 semaines)

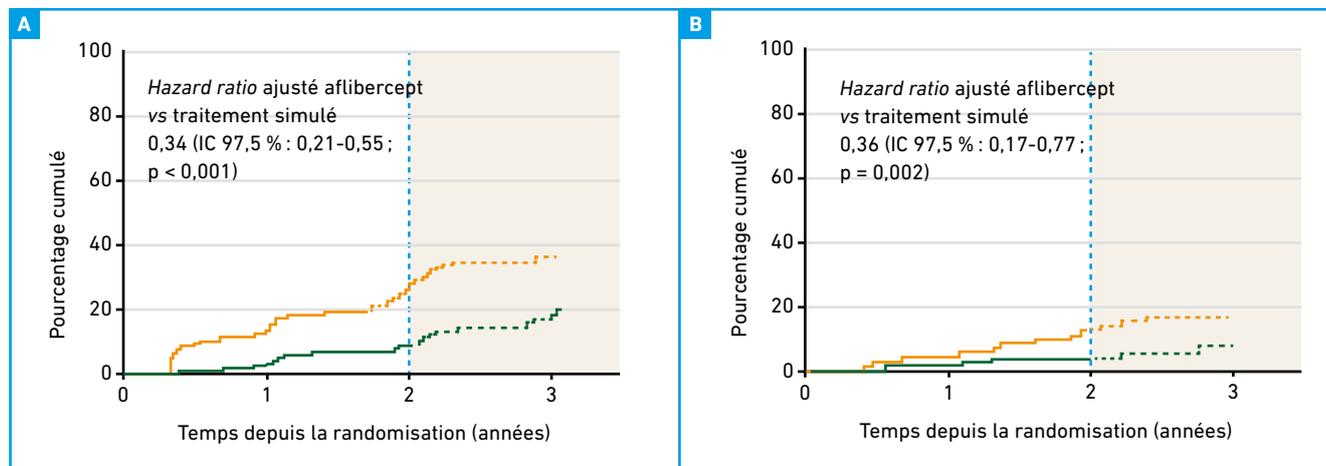
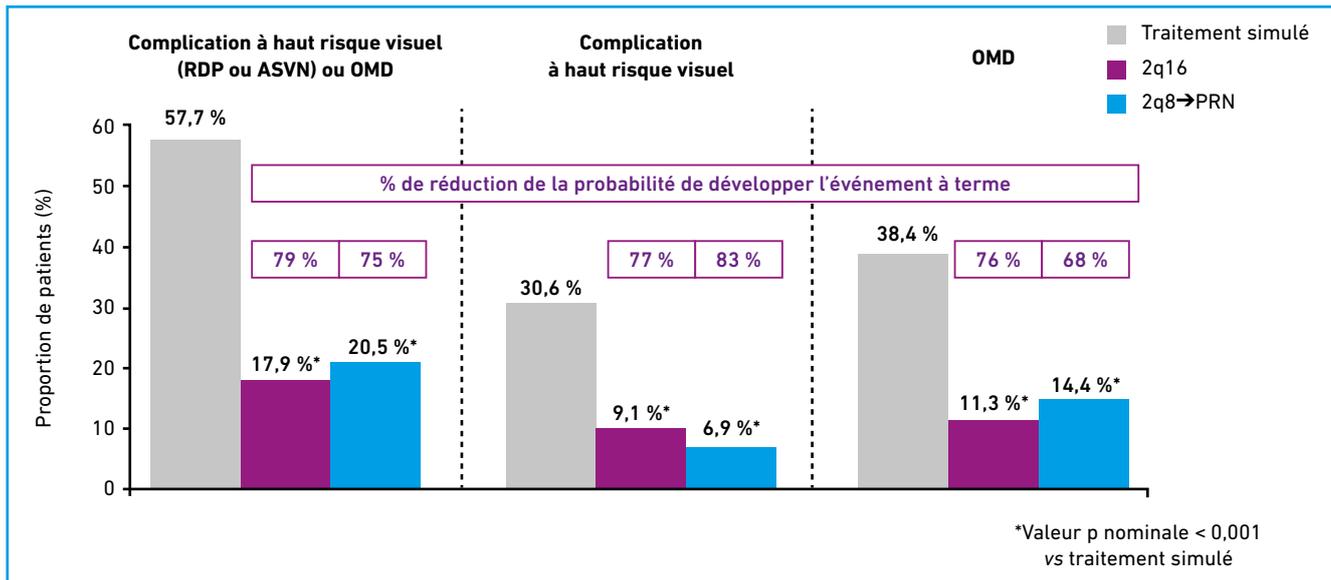


Fig. 1 : Proportion des patients qui évoluent vers une RDP (A) et un OMD (B) au cours du protocole W à 2 ans [7]. Orange : traitement simulé ; vert : aflibercept.



**Fig. 2 :** Proportion de patients qui développent une complication à haut risque visuel (RDP ou néovascularisation du segment antérieur [ASNV]) ou un OMD au cours de l'étude PANORAMA à la semaine 100 [8].

tant que le stade de RDNP n'était pas inférieur à 35 sur la classification ETDRS ;  
– un bras contrôle avec réalisation d'injections simulées.

Le critère principal de jugement était la proportion de patients qui voyaient leur RD améliorée d'au moins 2 stades sur la classification DRSS à 2 ans (semaine 100). Dans cette étude, à la semaine 100, les patients ont reçu 7,8 IVT dans le bras 2q16, 10,3 IVT dans le bras 2q8 puis PRN et 0 dans le groupe contrôle.

Sur le critère principal, la proportion de patients qui ont une amélioration de leur score DRSS  $\geq 2$  stades est plus importante chez les patients traités par AFL que dans le bras contrôle, avec de meilleurs résultats dans le bras q8 que q16 la première année. La deuxième année, dans le bras q16, on observe une stabilisation mais, dans le bras q8, la proportion de patients chute, probablement du fait d'un sous-traitement (nombre moindre d'IVT). Il est intéressant de noter toutefois que, malgré un traitement par AFL, une petite proportion de patients va développer un OMD ou une néovascularisation prére-

tinienne (**fig. 2**), suggérant une diversité des mécanismes en cause et pas uniquement VEGF-dépendants.

### Arguments pour ou contre l'utilisation des anti-VEGF dans la prise en charge des RDNP sévères

Il faut tout d'abord rappeler qu'en l'absence d'OMD, il n'y a **aucune indication et bien sûr aucune autorisation de mise sur le marché** permettant l'utilisation de ces traitements en cas de RDNP sévère. Cependant, si l'on devait lister les arguments en faveur ou en défaveur d'une telle option thérapeutique, ils seraient les suivants :

#### >>> Pour un traitement préventif :

- comme vu au cours du protocole W et de l'étude PANORAMA, le traitement anti-VEGF permet de diminuer la probabilité de développer une forme proliférante de RD et un OMD ;
- les anti-VEGF pourraient ralentir le développement et la progression de la non-perfusion rétinienne (effet particulièrement important puisque la reperfusion rétinienne semble impossible) [6] ;

- en fonction du stade de RDNP, le score de qualité de vie s'aggrave avec la sévérité de la RD, avec une chute brutale du score NEI-VFQ 25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*) dès le stade 43 de l'ETDRS ;
- les scores de la RD plus sévères sont associés à une plus forte probabilité de développer une cécité.

#### >>> Contre un traitement préventif :

- au cours de l'étude PANORAMA, 42 % des yeux du groupe contrôle ne développent pas de RDP ni d'OMD après 2 ans de suivi. Traiter tous les patients atteints de RDNP modérée à sévère semble donc déraisonnable ;
- les IVT ne sont pas dénuées de risque (notamment celui d'endophtalmie) et le coût des IVT répétées est important ;
- aucune donnée actuelle ne prouve qu'un traitement précoce (avant RDP ou OMD) permet d'obtenir de meilleurs résultats fonctionnels à long terme ;
- la compliance et un suivi prolongés sont nécessaires si l'on envisage un traitement préventif et nous savons que les patients diabétiques suivis pour OMD sont parmi les patients les moins compliants [9] au cours des maladies rétinien- nes les plus fréquentes.

## Revue générale

### POINTS FORTS

- Les injections intravitréennes d'anti-VEGF ont été évaluées comme traitement préventif au cours des formes de rétinopathies diabétiques non proliférantes modérées et sévères.
- L'aflibercept a été comparé à un groupe contrôle non traité dans cette indication.
- Le taux de développement cliniquement significatif d'une forme proliférante de rétinopathie diabétique et d'œdème maculaire est inférieur dans le groupe traité par aflibercept par rapport au groupe non traité.
- À ce jour, après 2 années de traitement par aflibercept, les résultats visuels sont comparables dans le groupe traité et dans le groupe contrôle.

### Conclusion

À l'heure actuelle, le traitement préventif par voie intravitréenne des RDNP n'est pas vraiment réaliste ni raisonnable. De plus, certains patients traités régulièrement par anti-VEGF développent tout de même une RDP ou un OMD, suggérant ainsi un mécanisme de régulation complexe. Certaines études en cours telles que l'étude EVIRED portée par l'équipe du Pr Ramin Tadayoni et cherchant à déterminer de façon plus précise un risque évolutif individualisé par patient permettront sans doute un ciblage plus précis des patients nécessitant un traitement préventif.

Enfin, la disponibilité dans les années à venir de molécules à durée d'action plus prolongée et avec des cibles thérapeu-

tiques variées permettront sans doute de se questionner à nouveau sur l'utilité des traitements préventifs au cours de la rétinopathie diabétique.

### BIBLIOGRAPHIE

1. EVANS JR, MICHELESSI M, VIRGILI G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;2014:CD011234.
2. FIGUEIRA J, FLETCHER E, MASSIN P *et al.*; EVICR.net Study Group. Ranibizumab plus panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone for high-risk proliferative diabetic retinopathy (PROTEUS Study). *Ophthalmology*, 2018;125:691-700.
3. 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 Diabetol*, 2018;55:541-547.
4. 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.
5. WYKOFF CC, EICHENBAUM DA, ROTH DB *et al.* Ranibizumab induces regression of diabetic retinopathy in most patients at high risk of progression to proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmol Retina*, 2018;2:997-1009.
6. COUTURIER A, REY PA, ERGINAY A *et al.* Widefield OCT-angiography and fluorescein angiography assessments of nonperfusion in diabetic retinopathy and edema treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Ophthalmology*, 2019;126:1685-1694.
7. MATURI RK, GLASSMAN AR, JOSIC K *et al.*; DRCR Retina Network. Effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor vs sham treatment for prevention of vision-threatening complications of diabetic retinopathy: the protocol W randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology*, 2021;139:701-712.
8. BROWN DM, WYKOFF CC, BOYER D *et al.* Evaluation of intravitreal aflibercept for the treatment of severe nonproliferative diabetic retinopathy: results from the PANORAMA randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2021;139:946-955.
9. EHLKEN C, HELMS M, BÖHRINGER D *et al.* Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol*, 2017;12:13-20.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec AbbVie, Alcon, Bayer, Horus, Novartis, Roche et Théa.