Revues générales

La prise en charge du futur de la rétinopathie diabétique et de l'œdème maculaire diabétique

RÉSUMÉ : La prise en charge de l'œdème maculaire diabétique (OMD) a été révolutionnée par l'apport des traitements anti-VEGF et corticoïdes injectables par voie intravitréenne. Après leur mise à disposition, nous avons connu une période de calme relatif dans ce domaine, avec malgré les bons résultats fonctionnels obtenus, environ 30 à 50 % des patients ne parvenant pas à un assèchement complet après 1 an de traitement ou perdant en vision sur le long terme du fait de difficultés d'adhésion au traitement. En 2023, deux nouvelles molécules élargiront notre arsenal thérapeutique, le faricimab et le brolucizumab, et d'autres suivront. De même, le traitement laser dans les OMD est loin d'être obsolète et est actuellement en cours d'évaluation en présence de lésions vasculaires particulières (télangiectasies capillaires). Dans l'indication de la rétinopathie diabétique, les anti-VEGF ont également été évalués. Ils permettent, dans certains cas complexes, de faciliter la prise en charge thérapeutique mais s'accompagnent d'une réduction artificielle du stade de RD qui peut faussement rassurer et donc doivent conduire à une extrême vigilance en cas d'utilisation. Là encore, l'avenir proche nous réserve des surprises, avec une forte implication de l'intelligence artificielle.

A. GIOCANTI-AURÉGAN
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Les patients diabétiques traités au long cours pour un œdème maculaire diabétique (OMD) affichent des taux d'adhésion au traitement largement inférieurs à ceux observés au cours des autres maladies chroniques de la rétine. L'objectif du traitement de l'œdème est donc actuellement de trouver un traitement efficace, qui permette d'espacer les rendez-vous afin de maintenir le patient adhérent dans un circuit thérapeutique.

Concernant la rétinopathie diabétique (RD) proliférante, le traitement définitif par panphotocoagulation rétinienne reste d'actualité alors que les traitements injectables ne sont que suspensifs et conduisent à des complications extrêmement sévères en cas de rupture de suivi.

Prise en charge de l'œdème maculaire diabétique

En 2022, la voie pharmacologique par injection intravitréenne (IVT) reste la base de la prise en charge des patients ayant un OMD sévère affectant la vision. Les injections intravitréennes demeurent au cœur de nos pratiques. Les traitements anti-VEGF et corticostéroïdes sont actuellement les classes thérapeutiques exclusives dans cette indication.

Concernant les anti-VEGF, malgré leur efficacité dans les essais cliniques, il est difficile avec ces molécules de maintenir dans la durée des résultats optimaux dans la pratique clinique. Les meilleures réponses aux traitements anti-VEGF nécessitent souvent des injections toutes

Revues générales

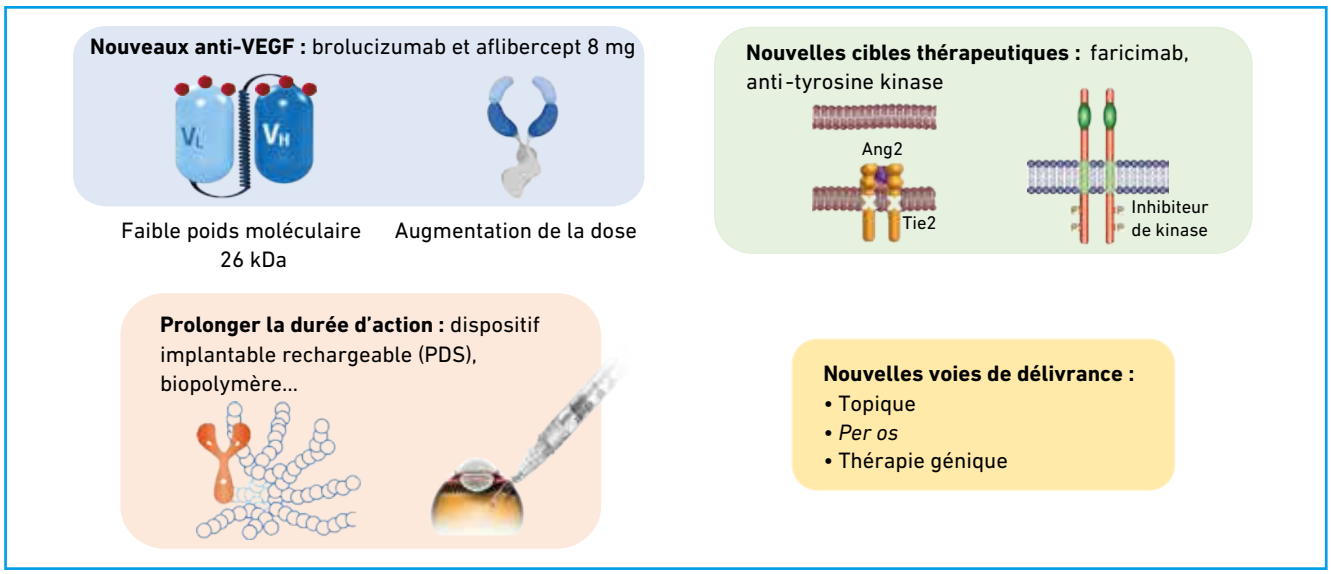

Fig. 1 : Nouvelles stratégies thérapeutiques en cours de développement.

les 4 à 8 semaines. Or, il est compliqué en pratique d'imposer à un patient diabétique une telle charge et les fréquences d'injection en pratique clinique réelle sont systématiquement inférieures aux protocoles des essais cliniques. Par ailleurs, l'adhésion au traitement est inférieure à celle des patients atteints d'autres maladies rétiniennes nécessitant des traitements réguliers. La proportion de perdus de vue est de 44 % chez les patients atteints d'OMD à 1 an, quand les taux sont deux fois inférieurs chez les patients atteints d'occlusion veineuse ou de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [1].

Les mois et années passés ont fait l'objet d'une effervescence en matière de recherche clinique et développement. Ainsi, de nouveaux agents (***fig. 1***) et systèmes d'administration sont sur le point d'intégrer notre arsenal thérapeutique. Un de leurs objectifs est d'allonger la durabilité de traitements anti-VEGF et d'espacer les injections afin de réduire le fardeau thérapeutique.

L'année 2023 marquera également l'arrivée sur le marché des traitements biosimilaires dont le premier disponible sera un biosimilaire du ranibizumab.

Les nouvelles molécules ou systèmes bientôt à notre disposition sont décrits ci-dessous.

1. Le faricimab

Le faricimab, développé par Genentech/Roche, est un anticorps bispécifique conçu pour une utilisation intraoculaire. Ses fragments de liaison à l'antigène ciblent et inhibent deux voies distinctes : le VEGF-A et l'angiopoïétine 2 (Ang-2) avec une affinité et une spécificité élevées. L'Ang-2 et le VEGF-A entraînent en synergie la fuite vasculaire et l'inflammation au cours de l'OMD, et l'inhibition de la double voie pourrait favoriser la stabilité vasculaire et améliorer les résultats de durabilité des traitements au-delà de ce que l'on peut attendre des anti-VEGF actuellement disponibles.

L'efficacité et la sécurité de la molécule ont été évaluées dans deux études de phase III : les études YOSEMITE et RHINE [2]. Le schéma thérapeutique évalué dans ces études est le suivant : 4 IVT initiales puis extension par paliers de 4 semaines sans dépasser 16 semaines. Les résultats fonctionnels retrouvent un traitement par faricimab non inférieur à l'aflibercept 2 mg concernant l'acuité visuelle et un effet asséchant supérieur. À 1 an, plus de 70 % des patients ont un intervalle d'au moins 12 semaines entre les injections et plus de la moitié ont un intervalle de 16 semaines entre deux injections. À 2 ans, plus de 60 % des patients ont un intervalle de retraitement de 16 semaines. Le faricimab a été bien toléré, avec un profil de sécurité acceptable comparable à celui de l'aflibercept. L'autorisation européenne de mise sur le marché (AMM) a été obtenue le 15 septembre 2022 pour le faricimab. Il faut compter ensuite 9 à 12 mois pour une mise sur le marché en France.

2. Le brolucizumab

Le brolucizumab est un fragment d'anticorps à chaîne unique qui présente une forte affinité pour le VEGF. Son faible poids moléculaire (26 kDa) permet de délivrer plus de médicament par injection que les anti-VEGF actuellement disponibles et offre la possibilité d'une pénétration tissulaire plus efficace.

L'efficacité et la sécurité de la molécule ont été évaluées dans deux études de phase III : les études KITE et KESTREL [3]. Une non-infériorité a été retrouvée sur le critère d'acuité visuelle comparative-

ment à l'aflibercept 2 mg. Les patients du groupe brolucizumab 6 mg reçoivent une médiane de 10 IVT dans le groupe brolucizumab *versus* 15 dans le groupe aflibercept 2 mg. L'effet asséchant semble supérieur dans le groupe brolucizumab : 54,2 % des patients avec du fluide sous- ou intrarétinien dans le groupe brolucizumab 6 mg *versus* 72,9 % dans le groupe aflibercept 2 mg à 1 an.

La tolérance est toutefois le facteur limitant de ce nouveau traitement avec une alarme sur la survenue de cas d'inflammation intraoculaire (dans 2,2 à 4,2 % des cas dans le groupe brolucizumab 6 mg *vs* 1,1 à 1,7 % des cas dans le groupe aflibercept 2 mg) et de vascularites occlusives (0,6 à 1,6 % des cas *vs* 0,5 à 0,6 % des cas). Ces cas semblent toutefois plus rares concernant l'utilisation du brolucizumab dans l'indication de l'OMD (par rapport à son utilisation dans le traitement de la dégénérescence liée à l'âge exsudative ou des œdèmes maculaires secondaires à une occlusion veineuse), ce qui a valu l'obtention de l'AMM dans cette indication uniquement pour l'instant.

Par ailleurs, l'étude KINGFISHER évaluant l'utilisation mensuelle du brolucizumab à la dose de 6 mg retrouve une incidence d'inflammation intraoculaire de 4,0 % *versus* 2,9 %, de vascularites rétiniennes de 0,9 % *versus* 0,6 % et occlusives de 0,3 % *versus* 0,6 %, dans le groupe brolucizumab *versus* aflibercept 2 mg respectivement. Aucun cas d'endophtalmie n'a été reporté. Les données de cette étude évaluant une utilisation mensuelle du brolucizumab 6 mg – donc supérieure à ce qui est prévu dans l'utilisation de cette molécule – sont plutôt rassurantes mais n'éviteront pas une information du patient sur les signes d'alarme (apparition d'une vision floue ou de myodésopsies) devant le conduire à consulter en urgence, et une surveillance clinique accrue comprenant un examen à la lampe à fente systématique en cas de signe fonctionnel ou avant toute nouvelle injection ainsi que l'examen de la périphérie rétinienne afin d'éliminer une vascularite occlusive soit par fond d'œil dilaté, soit par rétinographie ultra-grand champ.

3. Le ranibizumab-Port delivery system (PDS)

Il s'agit d'un système à type de réservoir rempli de ranibizumab implanté chirurgicalement à l'*ora serrata* et permettant des remplissages réguliers à distance de l'implantation en salle d'IVT. Dans la foulée de son approbation pour le traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge, les essais de phase III PAGODA et PAVILION évaluent son utilisation pour l'OMD et la RD, respectivement.

Ces essais comparent le ranibizumab mensuel à un PDS rempli de ranibizumab renouvelé toutes les 24 semaines. Les recrutements sont terminés, les premiers résultats seront présentés mi-2023

4. L'aflibercept à haute dose (8 mg)

Comme pour les autres agents anti-VEGF, de nombreux spécialistes de la rétine ont observé de manière anecdotique qu'une dose plus élevée d'aflibercept intravitréen semble améliorer son efficacité dans l'OMD par rapport à la dose de 2 mg approuvée.

L'étude de phase II/III PHOTON sur l'OMD compare des injections d'aflibercept 8 mg toutes les 12 ou 16 semaines (chacune dans des bras séparés) à des injections de 2 mg toutes les 8 semaines. L'aflibercept 8 mg atteint le critère d'évaluation principal avec une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée non inférieure à l'aflibercept 2 mg (à la semaine 48). 89 % des patients ont maintenu des injections à 16 semaines d'intervalle avec seulement 5 injections la première année. Les résultats de tolérance sont conformes au profil de sécurité bien établi de l'aflibercept 2 mg. L'aflibercept 8 mg apparaît comme le premier anti-VEGF à atteindre des intervalles d'injection prolongés de 16 semaines chez 89 % des patients à 1 an.

5. Injections intravitréennes de corticostéroïdes

Tous les patients ne répondent pas au traitement par anti-VEGF, les injections de corticostéroïdes sont une alternative autorisée en première intention ou après échec d'un traitement anti-VEGF.

L'implant de dexaméthasone, chez les patients dont le terrain l'autorise, en association à une surveillance de la tolérance de pression intraoculaire et du développement d'une cataracte après 2 à 3 injections, permet des intervalles de retraitement compris entre 3 et 6 mois chez la plupart des patients. On retrouve dans la littérature un intervalle de réinjection en Allemagne similaire à celui de l'Italie (6,7 mois) tandis que celui de la Suisse était similaire à celui de la France (4,9 mois) [4].

L'implant de fluocinolone est un implant permettant une délivrance prolongée d'acétonide de fluocinolone à faible dose. Parmi les patients ayant terminé les 36 mois de l'étude de phase III, le nombre médian de traitements liés à l'OMD requis par an est passé de 3,4 avant l'implantation à 1 après l'implantation d'implant de fluocinolone, soit une diminution de 70,5 % [5]. Pour ce traitement, la tolérance pressionnelle intraoculaire ainsi que l'efficacité doivent être testées avant administration par des injections préalables d'implants de dexaméthasone.

6. Traitement des télangiectasies capillaires

Des lésions vasculaires appelées télangiectasies capillaires ou Telcaps ont été identifiées au cours de l'OMD et des OM secondaires à des occlusions veineuses. Ces lésions sont présentes chez environ 60 % des patients atteints d'OMD et lorsque leur localisation est accessible à la photocoagulation, leur traitement

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Le traitement des œdèmes maculaires diabétiques sévères responsables d'une baisse de vision est basé actuellement sur des injections intravitréennes d'anti-VEGF ou de corticostéroïdes en fonction du terrain du patient.
- De nouveaux traitements injectables par voie intravitréenne seront disponibles en 2023 : le faricimab, le brolucizumab et les biosimilaires du ranibizumab.
- La présence de télangiectasies capillaires (ou TelCaps) doit être suspectée en présence d'exsudats au fond d'œil au cours d'un œdème maculaire diabétique et identifiée par OCT maculaire et angiographie au vert d'indocyanine.
- La photocoagulation des télangiectasies capillaires au cours de l'œdème maculaire diabétique pourrait permettre d'assécher certains œdèmes réfractaires et de diminuer le nombre d'injections intravitréennes.
- Le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante est la pan-photocoagulation rétinienne.
- Les anti-VEGF couplés à la réalisation d'une pan-photocoagulation rétinienne en cas de formes à très haut risque permettent la réalisation de celle-ci plus confortablement ainsi qu'une amélioration du pronostic visuel.

permettrait d'assécher certains OMD réfractaires ou de diminuer le nombre d'IVT nécessaires afin de les assécher.

Elles sont suspectées par la présence d'exsudats sur les rétinographies en couleur, où elles sont parfois à peine visibles. L'OCT permet d'identifier une lésion arrondie à paroi hyperréflective et à contenu hyporéflectif au sein d'un œdème intrarétinien. Enfin, c'est l'angiographie au vert d'indocyanine qui permet de confirmer leur existence avec un comportement hyperfluorescent persistant sur les temps intermédiaires contrairement aux microanévrysmes classiques.

Habituellement, leur taille est supérieure à 150 µm, mais parfois les Telcaps peuvent être plus petites et groupées en amas. L'évaluation de leur traitement par photocoagulation en association à des IVT d'anti-VEGF comparativement à des IVT seules est actuellement en cours dans le cadre d'une étude de phase III appelée TalaDME. Ainsi, si vous avez des patients qui présentent ces lésions et que vous souhaitez les voir bénéficier de ce protocole, vous pouvez les adresser à l'un des centres investigateurs [6]).

7. Autres traitements en développement

D'autres traitements sont actuellement en phase II ou III dans cette indication : un biopolymère couplé à un anti-VEGF afin de prolonger sa présence dans le vitré, des traitements topiques de corticostéroïdes avec une formulation permettant une augmentation de leur pénétration intraoculaire, une thérapie génique couplée à un AAV permettant une production au long cours d'anti-VEGF et des traitements anti-tyrosine kinase. Le futur est prometteur dans cette indication !

Prise en charge de la rétinopathie diabétique

1. Dépistage

L'intelligence artificielle (IA) s'intègre progressivement dans notre pratique pour le dépistage de la rétinopathie diabétique. Différents outils sont disponibles : la première société ayant obtenu le marquage FDA (Food and Drug Administration) est IDX. Aux États-Unis, les ophtalmologistes ne relisent plus les rétinographies qualifiées comme normales par l'algorithme et ainsi seuls les patients avec des anomalies diagnostiquées par l'algorithme sont adressés à l'ophtalmologiste. La sensibilité de l'IA pour le dépistage de la RD est élevée, toutefois le principal problème est l'absence à l'heure actuelle de dépistage exhaustif d'autres anomalies du fond d'œil.

En France, l'algorithme développé par OphtAI a obtenu le marquage CE dans trois pathologies avec un temps de réponse par image inférieur à 3 secondes : la RD (sensibilité de 99 %, spécificité de 87 %), la DMLA (sensibilité de 92,5 %, spécificité de 87 %) et le glaucome (sensibilité de 92,5 %, spécificité de 95,4 %). Il est utilisable en pratique courante et notamment dans le cadre du RNO (renouvellement d'optique) réalisé par les orthoptistes.

2. Diagnostic de sévérité

L'étude Evired (Evaluation intelligente de la rétinopathie diabétique) est un projet français porté l'équipe du Pr Ramin Tadayoni, à Lariboisière. Les données de 5 000 patients en cours d'inclusion dans cette étude vont permettre d'entraîner un algorithme d'intelligence artificielle. Ces données comprennent à la fois des éléments cliniques et des données d'imagerie (rétinographie grand champ, OCT-angiographie, OCT). L'étude a pour objectif de répondre à la question de la prédiction du risque évolutif vers une RD à haut risque ou un OMD. Ces données cruciales pour notre pratique permettront de modifier la classification

actuelle de la RD uniquement basée sur l'examen des rétinographies couleur des 7 champs ETDRS. Cette classification ne tient pas compte de l'existence d'anomalies périphériques situées en dehors de ces champs, du degré de non-perfusion rétinienne alors que ces données sont actuellement disponibles grâce aux nouveaux appareils d'imagerie.

3. Traitement de la rétinopathie diabétique

Le traitement de la RD proliférante a fait l'objet d'études récentes comparatives entre la classique pan-photocoagulation rétinienne (PPR) et un traitement répété par IVT d'anti-VEGF. Le rationnel de ces études vient de la diminution des signes indirects d'ischémie sur les clichés rétinographiques couleur lorsque les yeux sont régulièrement injectés par anti-VEGF ainsi que la régression des néovaisseaux avec ce traitement (***fig. 2***). Dans les études, cette diminution conduit donc à une "amélioration" artificielle du stade de sévérité de la RD, appelé stade induit de RD.

Le protocole S [7] s'est ainsi intéressé à comparer anti-VEGF et PPR dans cette indication, retrouvant une non-infériorité des injections intravitréennes d'anti-VEGF par rapport à la PPR sur le critère principal d'acuité visuelle. Cependant, les patients perdus de vue issus du groupe IVT [8] évoluent beaucoup moins bien que ceux issus du groupe PPR, avec un taux plus élevé de complications graves. Par ailleurs, les PPR réalisées dans ces études comportent 2 à 3 fois moins d'impacts que les PPR que nous réalisons en Europe et qui comprennent 4 000 à 5 000 impacts dans les formes graves.

Dans notre pratique quotidienne, le traitement de la RD proliférante ne change pas et reste la PPR. Cependant, la valeur ajoutée des IVT d'anti-VEGF au cours de la PPR est capitale dans le traitement des formes de RD proliférantes à haut risque ou de RD florides, permettant ainsi de réaliser la PPR avec plus de sérénité.

Conclusion

De nombreux nouveaux traitements ont le potentiel d'améliorer la durabilité d'assèchement rétinien chez les patients atteints d'OMD. Même s'il convient de faire preuve de prudence car de nouvelles complications peuvent accompagner les thérapies récentes, l'avenir est prometteur et notre arsenal thérapeutique pour les patients atteints d'OMD et de RD va s'élargir dès 2023.

Par ailleurs, l'IA déjà présente dans nos esprits devrait vraiment s'intégrer dans notre pratique courante, non seulement pour le dépistage des RD mais également pour la prédiction du risque évolutif des patient diabétiques.

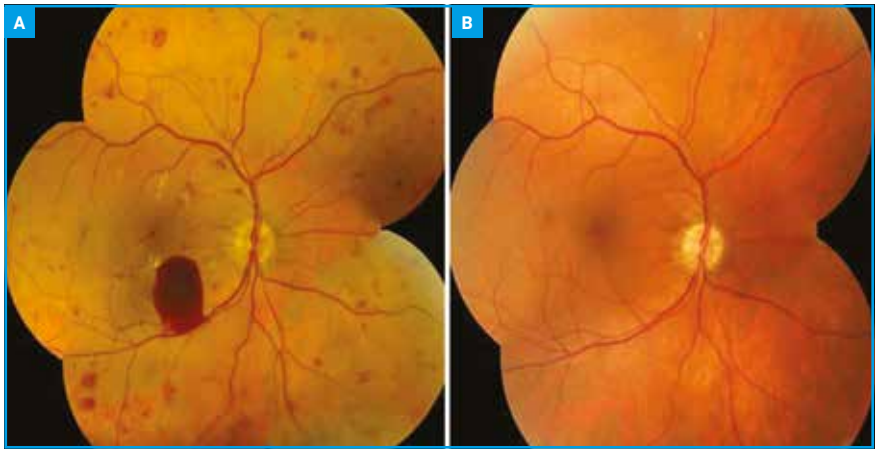

Fig. 2 : Rétinographie (extraite de [9] avant (**A**) et après (**B**) traitement mensuel par anti-VEGF pendant 3 ans. On peut noter la nette régression des signes de rétinopathie diabétique correspondant en **B** à un stade induit de rétinopathie diabétique largement moins sévère qu'en **A**.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP *et al.* Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet*, 2022;399:741-755.
3. Brown DM, Emmanuelli A, Bandello F *et al.* KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*, 2022;238:157-172.
4. Querques G, Darvizeh F, Querques L *et al.* Assessment of the Real-Life Usage of Intravitreal Dexamethasone Implant in the Treatment of Chronic Diabetic Macular Edema in France. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016;32:383-389.
5. Singer MA, Sheth V, Mansour SE *et al.* Three-Year Safety and Efficacy of the 0.19-mg Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant for Diabetic Macular Edema: The PALADIN Study. *Ophthalmology*, 2022;129:605-613.
6. TalaDME : investigateur coordinateur : Pr Michel Pâques au CHNO des 15/20 ; responsable scientifique : Dr Bénédicte Dupas.
7. Gross JG, Glassman AR, Liu D *et al.* Five-year outcomes of panretinal photocoagulation *vs* intravitreous ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:1138-1148.
8. Obeid A, Su D, Patel SN *et al.* Outcomes of eyes lost to follow-up with proliferative diabetic retinopathy that received panretinal photocoagulation *versus* intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. *Ophthalmology*, 2019;126:407-413.
9. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM *et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 2012;119:789-801.

L'auteure a déclaré être consultante pour AbbVie, Alcon, Bayer, Horus, Novartis, Roche et Théa.