Revues générales

Place des traitements préventifs de la rétinopathie diabétique

RÉSUMÉ : Cet article suit le cheminement de la réflexion liée à la problématique de la légitimité de traiter par injections intravitréennes d'anti-VEGF les patients ayant une forme non proliférante et sans œdème maculaire de rétinopathie diabétique. Nous rapportons les résultats des deux grandes études sur ce sujet : l'étude PANORAMA et le protocole W du DRCR.net. Nous verrons à la fin de cet article comment les résultats à 4 ans du protocole W impactent la conduite à tenir face à cette problématique.

F. FAJNKUCHEN
Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS ;
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Alors que les traitements de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP) et de l'œdème maculaire diabétique (OMD) sont bien codifiés, la prise en charge des formes non proliférantes et non compliquées d'œdème de la rétinopathie diabétique fait depuis peu l'objet de débats.

Traditionnellement, ce sont les recommandations issues des travaux de l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) qui faisaient consensus [1] : l'observation et la surveillance étaient la règle pour les rétinopathies diabétiques non proliférantes (RDNP) minimes ou modérées. Quant au cas des RDNP sévères, un grand nombre de patients atteints de cette forme peut faire l'objet d'une surveillance attentive, des cas sélectionnés étant éligibles à une photocoagulation panrétinienne.

Cependant, des données récentes ont poussé certaines équipes à s'interroger sur la pertinence d'administrer des anti-VEGF à des patients ayant une RDNP sévère afin de prévenir le risque de passage en forme proliférante ou de développement d'un œdème maculaire diabétique [2, 3]. Devons-nous envisager de traiter les RDNP sévères non compliquées d'œdème maculaire par injection d'anti-VEGF ?

Rappel sur l'évolution des RDNP

En 1991, les conclusions de l'ETDRS soulignaient qu'alors que les RDNP minimes et modérées avaient un risque faible à modéré de devenir proliférantes l'année suivante (avec un risque respectif de 5 % et de 12 à 25 %), en cas de RDNP sévère environ 1 patient sur 2 était devenu proliférant 1 an après et 71 % 3 ans après.

Un sous-groupe, qualifié de RDNP très sévère, comportant au moins 2 des 3 critères de la règle 4-2-1 (hémorragies nombreuses dans tous les quadrants, anomalies veineuses, anomalies microvasculaires intrarétiniennes [AMIR] significatives), culminait même à un risque de 75 % de passer en forme proliférante dans l'année [1].

Prise en charge "traditionnelle" de la RDNP

1. Prise en charge des facteurs de risque systémique

La prise en charge des facteurs de risque systémique de la rétinopathie diabétique reste un impératif obligatoire et complémentaire de l'approche ophtalmo-

Revues générales

logique : équilibre du diabète, contrôle d'une tension artérielle, prise en charge d'une dyslipidémie… [4].

2. Place de la photocoagulation panrétinienne

On sait que lorsque la RD devient proliférante, il convient de réaliser une photocoagulation panrétinienne pour préserver la vision. Cette attitude dérive des données issues de deux études majeures : la Diabetic Retinopathy Study (DRS) [5] et l'ETDRS [1], dont les conclusions ont fait consensus dans la communauté ophtalmologique pour proposer la photocoagulation panrétinienne aux patients ayant une RDP avec un impact de protection majeure pour les RDP à haut risque.

Les études de la DRS et de l'ETDRS n'étaient pas spécifiquement désignées pour évaluer la légitimité de la panphotocoagulation rétinienne (PPR) dans la RDNP. Les données issues de ces études ont cependant constaté que, même si dans les formes de RDNP il n'y avait pas de différence sur la survenue d'une baisse d'acuité visuelle (AV) sévère entre traitement immédiat et traitement différé (appliqué lorsque des complications menaçant la vision apparaissent), il était légitime de proposer une PPR aux patients ayant une RDNP sévère dans les formes suivantes :
– traiter un des deux yeux des patients ayant une RDNP sévère bilatérale ;
– présence d'une ischémie sévère ;
– femme enceinte ou ayant une comorbidité associée pouvant accélérer l'évolution de la RD (les auteurs des études citaient l'insuffisance rénale) ;
– d'autres indications sont retenues par de nombreux praticiens : RDNP sévère chez des patients risquant d'être perdus de vue.

Prise en charge par anti-VEGF de la RDNP

Les analyses post-hoc d'études récentes ont montré que les patients ayant une RDNP recevant des injections d'anti-VEGF pour un œdème maculaire diabétique présentaient une amélioration de leur RD sur l'échelle de sévérité de la RD (DRSS) (***fig. 1***).

Dans une analyse des études RISE et RIDE, parmi les yeux présentant un niveau de sévérité ETDRS de 53 (NPDR sévère) ou moins, une IVT mensuelle de ranibizumab administrée pendant 24 mois a été associée à une amélioration ≥ 2 échelons du DRSS dans 47 % des yeux, contre 6,8 % dans le groupe contrôle [6].

De même, dans les essais VIVID-DME et VISTA-DME, une proportion significativement plus importante de patients traités par aflibercept (semaine 100 : 34,9 %) par rapport à ceux traités par laser (13 %) a atteint une amélioration ≥ 2 échelons du DRSS [7].

Cependant, les attitudes thérapeutiques liées aux injections d'anti-VEGF étaient essentiellement réactives dans la RD : le traitement n'était recommandé qu'en cas d'apparition d'un OMD central et/ou d'une RDP. Récemment, certains auteurs ont considéré qu'il pouvait être légitime, pour éviter l'installation de lésions rétiniennes irréversibles associées aux RDP et à l'OMD, d'envisager une prévention de ces complications au stade de RDNP en injectant des anti-VEGF. Cette stratégie a été évaluée dans deux grandes études : l'étude PANORAMA [2] et le protocole W du DRCR.net [3].

1. L'étude PANORAMA [2]

Il s'agit de la première grande étude prospective multicentrique ayant évalué la pertinence de proposer des IVT d'anti-VEGF à un stade non proliférant de RD.

Cet essai multicentrique mondial de phase III a inclus 402 patients naïfs de tout traitement ayant une vision de Snellen de 20/40 ou mieux. Les patients avaient une RDNP stade 47 et 53 sur l'échelle DRSS. Ils ont été répartis dans 3 groupes :
– groupe 1 : IVT d'aflibercept toutes les 16 semaines pendant 2 ans ;
– groupe 2 : IVT d'aflibercept toutes les 8 semaines la première année, puis PRN l'année 2 ;
– groupe 3 : groupe contrôle sans injection (*sham injection*).

Le critère principal était le pourcentage de patients dans chaque groupe ayant une amélioration d'au moins deux stades de la RD. Les critères secondaires étaient le pourcentage de survenue d'une menace sur l'acuité visuelle (OMD ou RDP) et l'acuité visuelle au terme de 2 ans de suivi.

Un nombre significativement plus élevé de patients dans les bras aflibercept (80 % toutes les 8 semaines et 65 % toutes les 16 semaines) a obtenu une amélioration de 2 échelons ou plus du DRSS, par rapport au bras *sham* (15 %) à 52 semaines.

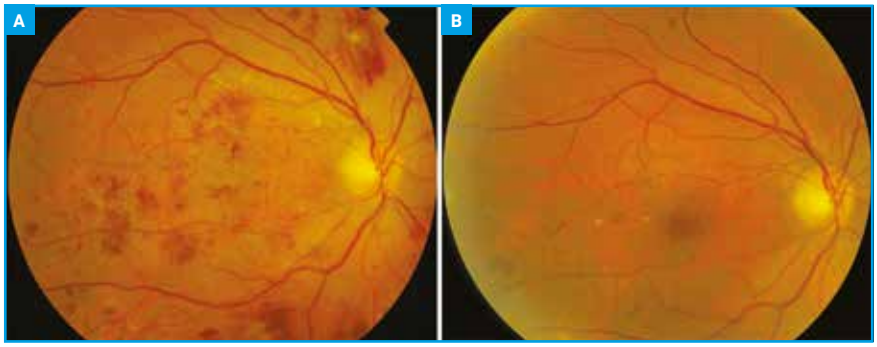

Fig. 1 : Régression des signes de la rétinopathie diabétique entre la **figure 1A et 1B** après 24 mois de traitement par ranibizumab.

Le développement de la RDP ou d'un OMD a été réduit de plus de 70 % aux semaines 52 et 100 chez les yeux ayant reçu des injections intravitréennes d'aflibercept par rapport aux injections simulées. Mais aucune différence d'acuité visuelle n'a été observée à 2 ans.

Sur la base de ces données, la FDA a approuvé en mai 2019 l'aflibercept pour le traitement de la RD, quel que soit son niveau.

2. Le protocole W [3]

Le protocole W du DRCR.net est la deuxième grande étude prospective multicentrique à avoir été menée sur ce sujet. Les participants présentaient une RDP modérée à sévère sans OMD (niveau 43 à 53, selon l'échelle de gravité de la rétinopathie diabétique [DRSS]). Ils ont été répartis comme suit :
– dans la cohorte aflibercept, 200 yeux ont reçu des injections intravitréennes de 2 mg d'aflibercept au départ et aux mois 1, 2 et 4. Ces injections ont été suivies d'injections tous les 4 mois pendant 2 ans ;
– dans le groupe témoin, 199 yeux ont reçu des injections simulées à tous les moments.

Au bout de 2 ans, la probabilité de développer un OMD avec perte de vision était de 4,1 % dans le groupe aflibercept et de 14,8 % dans le groupe témoin. La probabilité de développer une RDP à 2 ans était de 13,5 % chez ceux qui avaient reçu de l'aflibercept et de 33,2 % chez ceux qui avaient reçu des injections simulées.

En ce qui concerne l'acuité visuelle, on ne constatait pas de différence significative. Le changement moyen par rapport aux valeurs de départ était de –0,9 lettre dans le groupe aflibercept et de –2 lettres chez les témoins.

Deux articles récents ont fait la synthèse du "pour" et du "contre" la décision de traiter de façon préventive les RDNP sévères sans OMD par injections d'anti-VEGF [4, 8]. Il est essentiel de préciser que ces articles ont été écrits avant que soient connus les résultats à 4 ans du protocole W.

POINTS **FORTS**

- Les analyses post-hoc d'études récentes ont montré que les patients ayant une rétinopathie diabétique (RD) non proliférante recevant des injections d'anti-VEGF pour un œdème maculaire diabétique présentaient une amélioration de leur RD.
- Deux études ont évalué la pertinence de l'utilisation d'anti-VEGF chez les patients ayant une RDNP sans OMD : l'étude PANORAMA et le protocole W du DRCR.net.
- L'étude PANORAMA a montré qu'un nombre significativement plus élevé de patients traités par aflibercept ont obtenu une amélioration de 2 échelons ou plus du stade de leur RD par rapport au bras *sham* à 52 semaines.
- Dans le protocole W, la probabilité de développer un OMD et/ou une RDP à 2 ans était significativement inférieure chez les patients ayant reçu des IVT d'aflibercept par rapport à ceux qui avaient reçu des injections simulées.
- Mais dans ces deux études, on ne constate pas d'impact bénéfique sur l'acuité visuelle de traiter par IVT d'anti-VEGF les patients ayant une RDNP.

Les considérations suivantes sont en faveur du traitement des RDNP sévères par injections d'anti-VEGF :

- Réduction de la fréquence des atteintes menaçant la vision : le traitement a réduit de manière significative la probabilité d'apparition d'une RDP et d'un OMD impliquant le centre, situations traditionnellement utilisées pour initier des thérapies anti-VEGF ou laser.

- Ralentissement de la non-perfusion : le traitement par anti-VEGF pourrait être capable de ralentir le développement et la progression de la non-perfusion rétinienne, comme le suggère l'amélioration des stades de la RD.

- Intérêt d'une intervention précoce : de nombreuses études ont démontré qu'en cas d'OMD ou de RD une intervention plus précoce permet d'obtenir de meilleurs résultats au niveau de la population.

- Amélioration de la qualité de vie : la RDNP elle-même pourrait être associée à une réduction de la fonction visuelle et des mesures de la qualité de vie.

- Réduire la fréquence de réalisation d'une PPR : la PPR est responsable d'anomalies du champ visuel

Il existe des arguments contre l'utilisation des anti-VEGF pour traiter la RDNP des niveaux 47 et 53 sans OMD :

- Traitement inutile chez de nombreux patients : au bout d'un an dans PANORAMA, 59 % des yeux témoins n'ont pas développé de RDP ou d'OMD, par conséquent de nombreux patients seront traités alors qu'ils n'auraient peut-être pas eu besoin d'injections d'après ces critères.

Revues générales

● Risque de complications : bien que les complications soient rares, les injections intravitréennes comportent des risques, au premier plan desquels l'endophtalmie.

● Pas de bénéfice fonctionnel évident : les données issues de l'étude PANORAMA et des résultats à 2 ans du protocole W montrent que le traitement précoce, avant que les yeux ne développent une RDP ou un OMD, ne permet pas d'obtenir de meilleurs résultats fonctionnels chez les patients traités de façon préventive par rapport à ceux traités lorsque ces complications arrivent (ni de réduire la charge de traitement pour ces patients).

● Doute sur le caractère pérenne du traitement : on ne sait pas si les bénéfices sont durables ou s'il est nécessaire de poursuivre le traitement et, si oui pendant combien de temps.

● Effet sur la non-perfusion non démontré : il n'est pas évident que l'amélioration du DRSS après des injections intravitréennes d'anti-VEGF soit une véritable modification de la maladie. Dans une série de cas publiée par Couturier *et al.*, aucune reperfusion du lit capillaire n'a été trouvée dans les zones de non-perfusion en utilisant l'angiographie à la fluorescéine ultra-large champ et l'OCT-A grand champ dans les yeux ayant une RD après 3 injections anti-VEGF [9]. De la même manière, dans un article récemment publié, notre équipe n'a retrouvé aucune reperfusion en angiographie ultra-grand champ chez des patients ayant bénéficié d'IVT d'aflibercept au terme de 1 an de suivi [10].

● Charge financière et sociale importante : le coût financier et la charge sociale de cette prise en charge sont importants pour le patient et la société.

● Nouveau paradigme complexe à justifier : les patients atteints de RDNP sont en grande partie des patients asymptomatiques qui devront subir de multiples procédures continues avec un risque potentiel. Il peut s'agir d'un paradigme relativement difficile à comprendre pour les patients, par rapport aux maladies exsudatives qui altèrent la vision et pour lesquelles les avantages pour la vision peuvent être plus perceptibles pour le patient.

● Risque de perdu de vue : les patients diabétiques ont tendance à présenter des comorbidités et risquent de manquer les rendez-vous prévus en raison de problèmes médicaux et d'autres obstacles. Par conséquent, il existe un risque important de perte de vue.

Les résultats à 4 ans du protocole W viennent d'être publiés. Ils vont probablement renforcer le poids des arguments contre l'utilisation des anti-VEGF dans la RDNP non proliférante. En effet, ces résultats ont montré que l'aflibercept préventif par rapport au traitement simulé dans les yeux présentant une RDNP modérée à sévère entraîne une amélioration anatomique mais pas de gain d'acuité visuelle.

Au terme de 4 ans, 33,9 % des yeux recevant des traitements préventifs ont montré une progression de la maladie contre 56,9 % de ceux du groupe fictif, mais il n'y a pas eu de bénéfice évident sur la vision. L'acuité visuelle a diminué entre le début de l'étude et la fin de l'étude de 2,7 lettres en moyenne pour les yeux du groupe aflibercept contre 2,4 lettres pour les yeux du groupe fictif. Le nombre moyen d'injections sur les 4 années de l'étude était de 11 dans le groupe de traitement préventif et de 3 dans le groupe fictif.

Les auteurs ont conclu que l'aflibercept en tant que stratégie préventive peut ne pas être justifié de manière générale pour les patients atteints de RDNP sans OMD central [11].

Conclusion

Même si le débat n'est pas clos, les résultats à 4 ans du protocole W jettent un pavé dans la mare des partisans de l'utilisation des anti-VEGF dans les RDNP. C'est le sens même de la déclaration récente de Jennifer K. Sun, MD, MPH, présidente des initiatives sur le diabète pour le DRCR Retina Network : "*L'avantage anatomique d'un traitement anti-VEGF précoce ne se traduit pas par une amélioration de l'acuité visuelle, et il se peut donc que les injections préventives répétées pour la RDNP ne valent pas le risque et le désagrément pour le patient.*"

BIBLIOGRAPHIE

1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology*, 1991;98:766-785.
2. 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.
3. Maturi RK, Glassman AR, Josic K *et al.* Effect of intravitreous anti- vascular endothelial growth factor vs sham treatment for prevention of vision-threatening complications of diabetic retinopathy: the protocol W randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2021;139:701-712.
4. Yonekawa Y, Modi YS, Kim LA *et al.* American Society of Retina Specialists Clinical Practice Guidelines on the Management of Nonproliferative and Proliferative Diabetic Retinopathy without Diabetic Macular Edema. *J Vitreoretin Dis*, 2020;4:125-135.
5. Diabetic Retinopathy Study. Report number 6. Design, methods, and baseline results. Report number 7. A modification of the Air- lie house classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1981;21(1 pt 2):1-226.
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. Mitchell P, McAllister I, Larsen M *et al.* Evaluating the impact of intravitreal aflibercept on diabetic retinopathy pro-

gression in the VIVID-DME and VISTA-DME studies. *Ophthalmol Retina*, 2018;2:988-996.

8. Arabi A, Tadayoni R, Ahmadieh H *et al.* Update on Managementof Non-proliferative Diabetic Retinopathy without Diabetic Macular Edema; IsThere a Paradigm Shift? *J Ophthalmic Vis Res*, 2022;17:108-117.
9. 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.
10. Morel JB, Fajnkuchen F, Amari F *et al.* Ultra-Wide-Field Fluorescein Angiography Assessment of Non-Perfusion in Patients with Diabetic Retinopathy Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy. *J Clin Med*, 2023;12:1365.
11. Maturi RK, Glassman AR, Josic K *et al.*; for the DRCR Retina Network. "Four-Year Visual Outcomes in a Randomized Trial of Intravitreous Aflibercept for Prevention of Vision Threatening Complications of Diabetic Retinopathy (Protocol W)." *JAMA*,2023;329:376-385.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consultant pour les laboratoires Novartis, Bayer, Abbvie et Horus.