



Les anti-VEGF modifient-ils la prise en charge de la rétinopathie diabétique ?

Charles-Henry Rémignon, David Bellocq, Laurent Kodjikian

La rétinopathie diabétique est la principale cause de cécité dans la population active des pays développés. La Diabetic Retinopathy Severity Scale (DRSS), validée par l'étude princeps ETDRS [1], reconnaît plusieurs niveaux : absente (score de 10), micro-anévrismes isolés (score de 20), rétinopathie non proliférante minime (score de 35), modérée (score de 43), modérément sévère (score de 47), sévère (score de 53) ou proliférante (score de 61 et plus selon le degré : minime, à haut risque, compliqué). Le pronostic visuel est engagé dans ces derniers cas. L'ETDRS a révélé que près de la moitié des patients avec une rétinopathie diabétique proliférante évolueront vers une perte de vision sévère (acuité visuelle inférieure à 5/200) sans traitement.

La rétinopathie diabétique (RD) est une maladie micro-vasculaire avec ischémie rétinienne relative, propice à un environnement proangiogénique. L'angiogenèse est en grande partie médiée par le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).

Des études chez l'homme ont montré que les yeux avec une rétinopathie diabétique proliférante (RDP) présentaient des taux intravitréens plus élevés de VEGF que les yeux sains [2].

La photocoagulation panrétinienne (PPR) est le traitement historique de référence en matière de RDP, comme l'a montré l'étude ETDRS. La PPR réduit le taux de perte de vision sévère de plus de 50%. La destruction thermique de la rétine ischémique diminue le signal d'angiogenèse, favorise la régression de la néovascularisation et abaisse le risque d'hémorragie ou de développement de voiles tractionnels. Cependant, les limites de la PPR sont bien connues : coopération du patient, milieux clairs, vision périphérique définitivement perdue, nyctalopie et déclin transitoire de l'acuité visuelle (AV), un œdème maculaire pouvant se développer ou s'aggraver après la PPR. Des ruptures de la membrane de Bruch associées au laser peuvent entraîner une néovascularisation choroïdienne ainsi que des lésions des nerfs ciliaires postérieurs avec mydriase et perte d'accommodation. Dans la liste des effets secondaires possibles s'ajoutent : effusion uvéale, décollement séreux rétinien, hémorragie intravitréenne, crise de fermeture de l'angle.

Le protocole T, en étudiant l'œdème maculaire diabétique (OMD), a démontré que les 3 anti-VEGF : bévécizumab (Avastin®, Genentech Inc., San Francisco, CA, États-Unis),

ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Bâle, Suisse) et aflibercept (Eylea®, Bayer, Leverkusen, Allemagne) permettaient un gain important d'AV, sans différence significative entre les 3 groupes à la deuxième année (nombre médian d'IVT sur 2 ans de 15, 16 et 15 respectivement dans les groupes aflibercept, bévécizumab et ranibizumab (p global = 0,08, gain moyen d'AV +12,8 lettres avec l'aflibercept, +10,0 avec le bévécizumab et +12,3 avec le ranibizumab).

De récentes études visent à préciser la place des anti-VEGF dans la prise en charge de la RDP sans photocoagulation de la rétine périphérique.

Le but de cet article est de discuter les résultats encourageants de l'utilisation d'anti-VEGF dans la RDP et de souligner les limites du traitement par anti-VEGF qui nécessitent une sélection et une surveillance rigoureuse des patients, le temps qu'une PPR complète puisse être réalisée.

Études cliniques : anti-VEGF et RDP

Protocole S : ranibizumab vs PPR dans la RDP, résultats à 5 ans [3]

394 yeux ont été randomisés : 191 dans le groupe ranibizumab et 203 dans le groupe PPR. Les yeux du groupe ranibizumab ont reçu une IVT à l'inclusion, puis à un rythme mensuel pendant 6 mois, avec report autorisé des IVT aux semaines 16 et 20 en cas de résolution de la néovascularisation. Après 6 mois, les IVT pouvaient être différées si la néovascularisation était résolue ou stable après 2 injections consécutives, avec reprise des IVT en cas de dégradation. En cas d'échec avéré des IVT pour contrôler la néovascularisation, la PPR était autorisée.

Les yeux du second groupe ont bénéficié d'une PPR

Dossier

«à l'américaine» (1 200-1 600 impacts de 500µ, des arcades à l'équateur, ne traitant pas l'extrême périphérie, et à 3000µm de la fovéa en temporal, en 1 à 3 visites sur 8 semaines) à l'inclusion. Une PPR complémentaire était réalisée en présence d'une augmentation de la néovascularisation.

La vitrectomie pour hémorragie du vitré n'était réalisée qu'après un délai minimal de 8 semaines. Les IVT de ranibizumab en cas de survenue d'un OMD étaient effectuées à la discrétion de l'investigateur. Environ 60% des patients dans chaque groupe ont poursuivi le suivi jusqu'à la cinquième année, soit un taux de perdus de vue de 40%. Le critère de jugement principal était la variation d'AV.

L'interprétation des résultats à long terme de cette étude doit être faite avec prudence.

Aucune différence statistiquement significative n'a été identifiée sur l'évolution moyenne de l'AV à 5 ans : +3,1 lettres vs +3,0 dans les groupes ranibizumab et PPR, respectivement [différence moyenne ajustée 0,6 [IC 95%, -2,3 à 3,5] ; $p=0,68$]. Les scores de qualité de vie étaient similaires. Chez ces patients, le taux d'apparition d'un glaucome néovasculaire (GNV) ou d'une rubéose irienne était très faible dans les 2 groupes. Le taux d'OMD (38% versus 22%) et de décollement de rétine (15% versus 6%) était plus élevé dans le groupe PPR que dans le groupe ranibizumab.

Près de la moitié des yeux des 2 groupes ont développé une hémorragie intravitréenne.

La perte campimétrique périphérique était initialement plus prononcée dans le groupe PPR, mais cette différence tendait à se réduire entre la deuxième et la cinquième année : variation campimétrique moyenne de -300 points dans le groupe ranibizumab ($n=41$) vs -527 dans le groupe PPR, soit une différence ajustée de 208 dB, IC 95%, 9-408.

Dans le bras ranibizumab, les yeux ont reçu en moyenne 7 IVT la première année, puis en moyenne 3 IVT chaque année par la suite.

Bien que le nombre total d'injections ait été réduit à partir de la première année, environ 75% des yeux du groupe ranibizumab ont encore reçu au moins 1 injection annuelle pendant 4 ans, avec 63% en ayant reçu au moins 1 au cours de la cinquième année.

Cette diminution du rythme d'injection a pu s'opérer tout en conservant l'AV et l'amélioration clinique du stade de RD (réduction d'au moins 2 grades de RD à 5 ans dans 46% des yeux du groupe ranibizumab).

Sur une période de 5 ans, 26 yeux (14%) du groupe ranibizumab ont bénéficié d'une PPR. La moitié de ces 26 yeux ont initié la PPR après 2 ans.

Inversement, plus de la moitié des yeux du groupe PPR (71 yeux, 58%) ont reçu au moins 1 IVT de ranibizumab pour la prise en charge d'un OMD.

Ces résultats montrent que le ranibizumab et la PPR sont tous 2 des options viables dans la prise en charge de la RDP, qui ne doivent pas s'opposer. Un patient sans

PPR doit être attentivement surveillé pour qu'une PPR puisse être proposée à temps.

Le taux de perdus de vue de 40% (33% après exclusion des décès) impose une sélection très rigoureuse des patients et expose au risque de voir se développer des complications très sévères chez les patients perdus de vue n'ayant pas bénéficié de PPR dans les temps.

CLARITY : aflibercept vs PPR dans la RDP [4]

CLARITY est un essai de phase IIb, en simple insu, de non-infériorité, comparant l'aflibercept vs PPR dans la RDP indemne d'OMD à l'inclusion.

Les patients du bras aflibercept ont été traités par IVT trimestrielle d'aflibercept (2 mg/0,05 mL) et réévalués cliniquement toutes les 4 semaines avec IVT supplémentaire possible. Ceux du bras PPR ont bénéficié d'une PPR «à l'américaine» à l'inclusion et étaient réévalués tous les 8 semaines pour compléter la PPR au besoin. Le critère de jugement principal était la variation de l'AV à 52 semaines.

L'aflibercept s'est révélé non inférieur à la PPR, avec une différence de +3,9 lettres ETDRS (IC 95%, 2,3-5,6) favorisant l'aflibercept à 2 ans. Une régression de la néovascularisation rétinienne à 2 ans a été observée dans 81% des yeux traités à l'aflibercept et dans 78% de ceux traités à la PPR. 64% des yeux traités par aflibercept présentaient une régression totale de la néovascularisation vs 34% de ceux traités par PPR (IC 95%, 16-42, $p < 0,0001$).

Le groupe aflibercept présentait une amélioration plus importante de la rétinopathie selon le score de gravité de la rétinopathie ETDRS ($p=0,016$).

Les patients du groupe PPR présentaient plus d'hémorragies intravitréennes (18% vs 9%, $p=0,034$) et plus d'OMD (29% vs 11% à 2 ans).

Les patients du bras aflibercept présentaient davantage d'inflammations (8% vs 3%, $p=0,075$) et de pathologies de surface oculaire (4% vs 0%, $p=0,060$).

Ces résultats sont en accord avec ceux du protocole S.

Anti-VEGF et RDP compliquée d'une hémorragie intravitréenne : protocole N [5]

Le protocole N a étudié le taux de vitrectomie après IVT d'anti-VEGF pour une hémorragie intravitréenne. 261 yeux avec une RDP compliquée d'une hémorragie intravitréenne empêchant toute PPR ont été randomisés en 2 bras : 125 patients sous ranibizumab (0,5 mg) vs 136 sous placebo (sérum physiologique en IVT). Dans ces 2 bras, une IVT était réalisée à l'inclusion, à la semaine 4 et à la semaine 8.

Ce protocole ne montrait pas de différence significative dans les taux de vitrectomie pour une RDP compliquée d'une hémorragie intravitréenne à 16 semaines entre IVT de solution saline vs ranibizumab (17% vs 12% respectivement, $p=0,37$). On notait un plus grand nombre

Rétinopathie diabétique

de PPR complètes sans recours à la vitrectomie dans le groupe ranibizumab (44 vs 31%, $p=0,05$), et les résultats sur l'AV étaient également en faveur du groupe ranibizumab (22 ± 23 lettres) par rapport au groupe placebo (16 ± 31 lettres, $p=0,04$).

Anti-VEGF en traitement préopératoire adjuvant à une vitrectomie pour une RDP compliquée d'un décollement de rétine tractionnel : PACORES [6]

L'étude PACORES a inclus 214 yeux randomisés avec un décollement de rétine (DR) tractionnel concernant ou menaçant la macula : 112 dans le groupe bévacyzumab (1 IVT de bévacyzumab 3 à 5 jours avant la chirurgie) et 112 dans le groupe placebo (IVT sham). Cette étude souligne que le bévacyzumab en traitement préopératoire adjuvant 3 à 5 jours avant une vitrectomie à la *pars plana* pour un DR tractionnel compliquant une RDP semble réduire les saignements peropératoires, améliorer la visualisation du champ opératoire et réduire les complications per- et postopératoires : respectivement :

- déchirures iatrogènes chez 35 yeux (34,3%) vs 66 (58,9%) ; $p=0,001$;
- saignements peropératoires de grade 2 chez 32 yeux (31,3%) vs 58 (51,7%), $p=0,001$;
- endodiathermie chez 28 yeux (27,4%) vs 75 (66,9%) ; $p=0,0001$;
- durée moyenne d'intervention chirurgicale de $71,3 \pm 32,1$ minutes vs $83,6 \pm 38,7$; $p=0,061$.

Cependant, les taux de réapplication rétinienne étaient similaires entre les 2 groupes : 96/102 yeux (94,12%) dans le bras bévacyzumab, et 98/112 (87,5%) dans le groupe placebo ; $p=0,097$.

Le gain d'AV était également similaire ; respectivement, AV moyenne initiale : 20/100 et 20/125, et finale à 12 mois : 20/60 et 20/60 ; $p=0,004$.

Dans la RDP, après une IVT d'anti-VEGF, il existe un risque rhégmatoïde, par rétraction des voiles de fibrose vitréorétinienne. Ainsi, lorsqu'une indication de vitrectomie est posée, la réalisation d'une IVT adjuvante d'anti-VEGF impose un geste chirurgical dans la semaine suivant l'IVT (idéalement dans les 3 jours).

Rôle des anti-VEGF dans la RDNP sévère

L'étude PANORAMA et le protocole W sont 2 études en cours ayant pour but de préciser spécifiquement le rôle de l'aflibercept vs sham dans les cas de rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) sévère.

Effet des anti-VEGF sur la non-perfusion rétinienne

Les effets des anti-VEGF sur la non-perfusion rétinienne ne sont pas encore clairs, les résultats des études étant contradictoires à ce sujet.

Dans une étude récente [7], 3 IVT mensuelles d'anti-VEGF dans des yeux atteints d'une RDNP ou d'une RDP

Dossier

associées à un OMD étaient réalisées. Le score DRSS s'améliorait sur photographies couleurs ultra grand champ avec régression des hémorragies et microanévrismes, et néovaisseaux, sans qu'aucune reperfusion capillaire ni diminution apparente des zones de non-perfusion en angiographie à la fluorescéine en ultra grand champ ne soit constatée.

Ce score DRSS est pourtant considéré comme un substitut dans l'estimation de la perfusion rétinienne. Les anti-VEGF diminuent la perméabilité endothéliale, sont vasoconstricteurs et antiangiogéniques. Le nombre de « red points » sur les clichés de rétinophotos est un signe indirect de la fermeture capillaire en cours mais ne constitue donc plus un critère de gravité pertinent de la RD après un traitement anti-VEGF. Ces résultats sont conformes à d'autres études qui ont montré que la diminution de l'OMD après anti-VEGF ne s'accompagnait pas d'une reperfusion capillaire (en OCT-A) [8].

L'absence de reperfusion sous traitement anti-VEGF implique, du moins à court terme, qu'en cas d'arrêt du traitement, le risque d'aggravation d'une RDNP sévère à une RDP persiste.

De même, dans le cas où la RDP reviendrait au stade de RDNP, le risque de récurrence néovasculaire serait toujours présent.

Il s'agit d'un problème grave, car le nombre de perdus de vue est conséquent dans les études.

L'effet à long terme des anti-VEGF ne peut être extrapolé.

Conclusion

Le protocole S a démontré que le ranibizumab seul n'était pas inférieur à la PPR en terme de préservation de l'AV, sous réserve d'un grand nombre de perdus de vue à 5 ans (environ 40%) et sous réserve également d'un protocole de PPR sous-dosée ne traitant pas d'emblée l'extrême périphérie. Ce protocole nous rappelle que, malgré le traitement, environ 30% des yeux atteints d'une rétinopathie continueront de s'aggraver.

Les anti-VEGF permettent également de refroidir la rubeose irienne et les cas de GNV, mais ne dispensent en aucun cas dans ces situations d'une PPR complète.

À la lumière de ces études, les recommandations de l'American Academy of Ophthalmology (AAO) ont été modifiées. Elles indiquent qu'il existe désormais un niveau de preuve suffisant de la place des anti-VEGF en alternative à la PPR chez les patients atteints d'une RDNP sévère et dans la RDP, notamment dans le cas d'un OMD associé, en précisant que ces patients devront bénéficier d'une surveillance attentive de la progression de la maladie. Ce comité souligne le rôle des anti-VEGF lorsqu'il existe un trouble important des milieux, ou si l'état général du patient n'est pas compatible avec une intervention chirurgicale.

La hausse de la pression intraoculaire post-IVT, non seulement transitoire mais parfois persistante à plus long terme [9], peut faire discuter l'utilisation d'anti-VEGF en l'absence d'un OMD concomitant chez les patients atteints d'un glaucome. La surveillance campimétrique des sujets glaucomateux avec une PPR serrée est une autre problématique connue. Les effets indésirables graves tels que l'endophtalmie sont rares, mais cumulatifs avec le nombre d'IVT.

Les anti-VEGF ont bien une place dans l'arsenal thérapeutique de la RDP et ont amélioré la prise en charge de certaines formes sévères, mais leur utilisation doit être prudente et non exclusive, en gardant constamment à l'esprit le risque de rebond à l'arrêt. La PPR reste le *gold standard* dans la prise en charge de la RDNP et de la RDP. Les anti-VEGF permettent de temporiser la situation, différant l'urgence, nous accordant le temps de réaliser une PPR complète dans des conditions optimales, et nous permettant de traiter un OMD concomitant avant la réalisation de la PPR.

Des domaines d'études supplémentaires sont encore imparfaitement explorés : la durée du traitement par anti-VEGF dans la RDP, l'évolution de la non-perfusion rétinienne sous anti-VEGF à long terme.

L'avènement de nouvelles technologies laser, telle la PPR rapide semi-automatisée, et de nouveaux anti-VEGF modifieront peut-être le rapport de force dans les années à venir.

Références bibliographiques

- [1] Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol. 1985;103(12):1796-806.
- [2] Wang X, Wang G, Wang Y. Intravitreal vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor 1a in patients with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 2009;148(6):883-9.
- [3] Gross JG, Glassman AR, Liu D *et al*. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2018;136(10):1138-48.
- [4] Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC *et al*. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept 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;389(10085):2193-203.
- [5] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. JAMA Ophthalmol. 2013;131(3):283-93.
- [6] Arevalo JF, Lasave AF, Kozak I *et al*. Preoperative intravitreal bevacizumab for tractional retinal detachment secondary to proliferative diabetic retinopathy: prospective randomized clinical trial of the pan-american collaborative retina study (PACORES) group. Am J Ophthalmology. 2019;pii:S0002-9394(19)30227-2. doi: 10.1016/j.ajo.2019.05.007
- [7] Bonnin S, Dupas B, Lavia C *et al*. Anti-vascular endothelial growth factor therapy can improve diabetic retinopathy score without change in retinal perfusion. Retina. 2019;39(3):426-34.
- [8] Karst SG, Deak GG, Gerendas BS *et al*. Association of changes in macular perfusion with ranibizumab treatment for diabetic macular edema: a subanalysis of the RESTORE (extension) study. JAMA Ophthalmol. 2018;136(4):315-21.
- [9] Cui QN, Gray IN, Yu Y, VanderBeek BL. Repeated intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factors and risk of intraocular pressure medication use. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019;doi:10.1007/s00417-019-04362-7.