



Rétinopathie diabétique périphérique : les anti-VEGF vont-ils remplacer la PPR ?

Franck Fajnkuchen

Au cours des dernières années, des expériences cliniques isolées, puis des séries publiées ont suggéré que les anti-VEGF pouvaient avec efficacité faire régresser les signes de rétinopathie diabétique (RD). À tel point, qu'aux USA, des extensions d'indication ont récemment été obtenues successivement (en février et mars 2015) pour le ranibizumab et l'aflibercept dans la prise en charge de la RD associée à l'OMD. S'agit-il des prémices de la fin de la photocoagulation pan rétinienne (PPR) ?

Quels sont les éléments prouvant l'efficacité des anti-VEGF sur l'évolution de la rétinopathie diabétique ?

Les anti-VEGF ont été évalués initialement chez le patient diabétique dans la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique (OMD). Les études sur ce sujet ont confirmé son efficacité dans cette indication. Il a paru très tôt pertinent d'évaluer si en plus d'avoir une efficacité sur l'OM, les anti-VEGF pouvaient efficacement contrôler la progression de la rétinopathie diabétique (RD). Trois études principales ont permis de répondre à cette question : les études Rise-Ride [1,2], les études Vivid-Vista [3] et le protocole I du DRCR.net [4].

Dans les études Rise and Ride, les patients diabétiques ayant un OMD ont bénéficié d'un régime mensuel d'IVT de ranibizumab. Ces patients ont été comparés à un groupe contrôle (groupe sham injection) n'ayant pas eu d'IVT. On constate dès le 3^e mois, une amélioration de la RD périphérique qui régresse d'un stade, et après un an de traitement mensuel, la médiane du stade de la RD s'est améliorée de deux stades. De plus, à un an, les patients n'ayant pas eu d'IVT de ranibizumab, sont trois fois plus nombreux à développer une RD proliférante que ceux bénéficiant d'un traitement mensuel par ranibizumab : 33,8% versus 11,2-11,5%.

Dans les études Vivid-Vista, les patients ayant un OMD ont bénéficié d'injections intravitréennes d'aflibercept et ont été comparés à un groupe témoin ayant bénéficié d'un

traitement par laser. Les patients traités par aflibercept ont une amélioration de deux stades de la RD périphérique dans 33,3 à 33,8% des cas avec un régime mensuel d'IVT, et dans 27,7% à 29,1% des cas, en cas d'injections tous les deux mois. On constate une telle amélioration dans seulement 7 à 14% des cas dans le groupe laser.

Enfin, dans l'étude du DRCR.net protocole I, les patients n'ont pas bénéficié d'un régime fixe d'injections mais d'un régime de type PRN pour contrôler leur OMD.

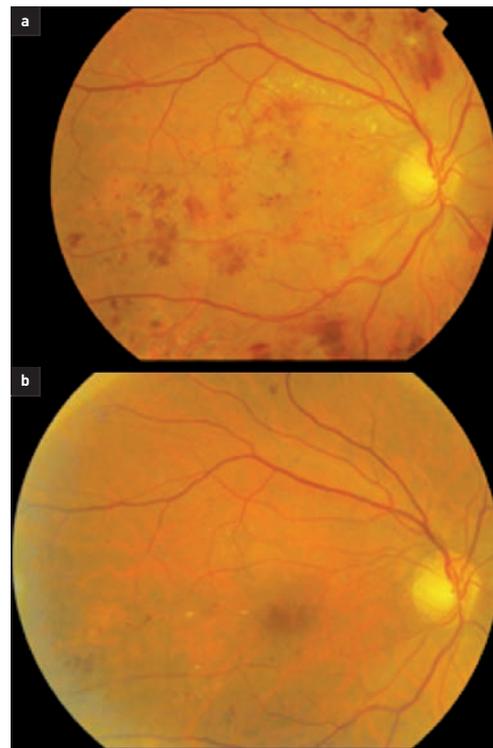


Figure 1. Régression des signes de la rétinopathie diabétique entre la figure 1a et 1b après 24 mois de traitement par ranibizumab.

Centre d'Imagerie et de Laser, Paris ; Hôpital Avicenne, Bobigny

Clinique

On observe de la même manière un effet bénéfique des injections d'anti-VEGF sur la progression de la RD périphérique. En effet, seuls 7% des patients ayant bénéficié d'IVT de ranibizumab ont une progression vers une RD proliférante, contre 23% dans le groupe des patients ayant bénéficié d'un traitement par laser.

On voit donc à la lumière de ces études, que les anti-VEGF utilisés pour traiter un OMD ont également une efficacité sur la progression de la RD (figure 1). Sous traitement injectable, la progression vers la RD proliférante est nettement diminuée, il en résulte une diminution de la fréquence de réalisation d'une photocoagulation périphérique.

Quels sont les éléments prouvant l'efficacité des anti-VEGF pour traiter la rétinopathie diabétique proliférante ?

On vient de souligner que les anti-VEGF permettaient d'améliorer le stade de la RD périphérique et qu'ils limitaient le passage au stade de la RD proliférante. Sont-ils capables de traiter une RD proliférante déjà constituée ? C'est la question à laquelle s'est donnée pour mission de répondre le protocole S du DRCR.net [5].

Cette étude, dont les résultats ont récemment été publiés [5], a cherché à évaluer si les anti-VEGF pouvaient efficacement contrôler une RD proliférante déjà constituée, en comparant deux groupes de patients. Un groupe traité par injections de ranibizumab 0,5 mg, l'autre groupe de patients traités par PPR. Le critère principal de cette étude était la variation de l'acuité visuelle à deux ans. Parmi les critères secondaires, citons le pourcentage de développement d'un OMD, le retentissement sur le champ visuel des traitements, la fréquence de la néovascularisation et de réalisation d'une vitrectomie.

Les auteurs du protocole S rappellent, dès l'introduction de l'article, que la PPR est le traitement de référence de la RD périphérique mais qu'elle expose à des effets secondaires gênant tels que la réduction du champ visuel et la survenue d'un OMD. De plus, les auteurs soulignent que 5% de patients continuent à avoir une baisse d'acuité visuelle sévère malgré le traitement laser. Ils s'interrogent sur le fait de savoir si les anti-VEGF peuvent être aussi efficaces que le laser tout en étant pourvoyeurs de moins d'effets secondaires.

Au terme de deux ans de suivi, les anti-VEGF ne sont pas inférieurs au laser en termes d'acuité visuelle. Les patients dans le groupe ranibizumab ont, de façon sta-

tistiquement significative, moins d'altérations du champ visuel que les patients du groupe laser, un recours moindre à la vitrectomie (4% versus 15%, tableau 1) et moins d'incidence d'OMD sous traitement (9% versus 28%).

La différence est statistiquement significative en faveur du ranibizumab pour la fréquence de la vitrectomie. Protocole S du DRCR.net.

Les auteurs concluent que le ranibizumab pourrait constituer, au moins sur un suivi de 2 ans, une alternative raisonnable à la PPR dans la prise en charge d'une RD proliférante. Cependant, les auteurs nuancent ce propos dans le corps de l'article : ils suggèrent que, chez les patients ayant un OMD, chez qui un traitement par anti-VEGF est programmé, il peut être envisagé de traiter une éventuelle RD proliférante associée à l'OMD par anti-VEGF sans réaliser de PPR, étant donné la capacité du ranibizumab de traiter à la fois l'œdème et la prolifération. Mais les auteurs poursuivent : le coût, l'adhérence au traitement et au suivi, et la préférence du patient sont autant de point à considérer.

Tableau 1. Fréquence des complications de la néovascularisation.

	PPR	Ranibizumab
Hémorragie intravitréenne	34%	27%
Décollement de rétine	10%	6%
Glaucome néovasculaire	3%	2%
Néovaisseaux iriens	1%	1%
Vitrectomie	15%	4%

Quels sont les éléments qui font préférer la PPR aux anti-VEGF ?

Plusieurs éléments limitent actuellement l'utilisation des anti-VEGF dans la RD proliférante :

- **Le cadre réglementaire.** Pour le moment, il n'y a pas d'AMM pour les anti-VEGF dans la prise en charge de la RD proliférante. Aux États-Unis, les extensions d'indications concernent uniquement les patients ayant conjointement une RD proliférante et un OMD, et ne concernent pas les patients sans OMD.

- **La charge du traitement par IVT.** Lorsque l'on décide de traiter un patient par PPR, on réalise habituellement le traitement en moins de quatre séances. Dans le protocole S, les patients recevaient 7 à 9 IVT de médiane d'injections la première année.

- **Les anti-VEGF sont un traitement suspensif à la différence de la PPR**, qui traite, de manière générale, de façon définitive le problème de la prolifération. Que se passe-t-il à l'arrêt du traitement anti-VEGF ? La prolifération va-t-elle réapparaître ? Et à quelle vitesse ?

- **Le risque de perdus de vue.** Comme on l'a dit, la PPR peut limiter les complications de la néovascularisation en quelques semaines et si ensuite, le patient est perdu de vue, la situation reste sous contrôle. Sous anti-VEGF, le risque des perdus de vue est plus problématique, car le traitement est de nature suspensive.

- **Le traitement par anti-VEGF ne fonctionne pas chez tous les patients**, 18% des patients bénéficiant d'IVT mensuelles évoluent tout de même vers une forme proliférante.

Et bien entendu, comme le souligne les auteurs, **la charge du traitement** et la problématique du coût sont à considérer.

Au final, il est probablement trop tôt pour conclure à la fin de la PPR. Plus qu'une alternative, les anti-VEGF doivent probablement être considérés actuellement comme un traitement adjuvant en ce qui concerne la RD périphérique.

Références bibliographiques

1. Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, Wong P, Ehrlich JS. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(9):1145-52.

2. Ip MS, Domalpally A, Sun JK, Ehrlich JS. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology.* 2015;122(2):367-74.

3. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV *et al.* Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology.* 2015;122(10):2044-52.

4. Bressler SB, Qin H, Melia M *et al.* ; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Exploratory analysis of the effect of intravitreal ranibizumab or triamcinolone on worsening of diabetic retinopathy in a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(8):1033-40.

5. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, Jampol LM *et al.* Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(20):2137-46.