

Qu'avons-nous appris des dernières études du DRCR net sur la rétinopathie diabétique ?

RÉSUMÉ : Les protocoles cliniques du DRCR net nous permettent d'adapter nos pratiques au cours du suivi et du traitement de la rétinopathie diabétique (RD). Les études les plus récentes mettent en exergue l'importance de l'imagerie ultra-grand champ dans cette indication et notamment l'angiographie à la fluorescéine pour affiner le risque évolutif des patients. Par ailleurs, la photobiomodulation n'apparaît pas comme une option thérapeutique des œdèmes maculaires diabétiques (OMD) sans baisse visuelle, mais dans cette indication, les injections intra-vitréennes d'aflibercept n'offrent pas non plus de résultat visuel supérieur à deux ans comparativement à une simple surveillance. Enfin, dans la prévention de l'évolution de la RD, en cas de rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) sans OMD, là encore les injections d'aflibercept n'améliorent pas les résultats visuels à quatre ans.

→ A. GIOCANTI-AURÉGAN

Service d'ophtalmologie, hôpital Avicenne, Université Sorbonne Paris Nord, BOBIGNY.

Le réseau de recherche clinique nord-américain DRCR net – Diabetic Retinopathy Clinical Research Network – conduit de grands protocoles nommés alphabétiquement qui répondent chacun à une question concernant la prise en charge de la rétinopathie diabétique. Les données les plus récentes issues de ces protocoles sont résumées ci-dessous.

Impact des lésions à prédominance périphérique évaluées en imagerie ultra-grand champ (UGC) au cours de la rétinopathie diabétique (protocole AA)

Cette étude [1] a pour objectif d'évaluer l'impact de la présence de lésions rétinienues à prédominance périphérique (LPP) sur le risque évolutif de la rétinopathie

diabétique (RD). Il s'agit d'une étude prospective et longitudinale sur quatre ans. Une angiographie ultra-grand champ initiale était réalisée et le suivi des patients était annuel par rétinographie ultra-grand champ (UGC). 77 % des patients ont complété un suivi de quatre ans. Dans cette étude, les LPP sont définies comme des lésions de RD situées en dehors des sept champs ETDRS. Elles sont évaluées sur la rétinographie couleur UGC et sur l'angiographie à la fluorescéine UGC. L'objectif était de définir si la détection de LPP étaient associées à une aggravation du pronostic de la RD au cours du temps indépendamment du stade initial de RD.

En effet, si la classification de l'ETDRS est basée sur l'évaluation de seulement 30 % de la rétine par l'étude des sept champs ETDRS, l'imagerie UGC permet actuellement d'accéder à environ 82 % de la rétine et de démasquer des lésions plus périphériques situées hors de ces sept champs et appelées LPP. L'angiographie UGC permet également d'identifier ces LPP (*fig. 1*).

Le critère principal de jugement de cette étude était la proportion de patients qui aggravaient leur score de sévérité de la RD de deux stades ou plus entre l'inclusion et quatre ans de suivi, ou qui recevaient un traitement de la RD. La présence de LPP était évaluée sur les rétinographies couleur UGC et sur l'angiographie à la fluorescéine UGC. Cette étude a inclus 544 yeux de 367 participants. Les caractéristiques de la population retrouvent un sexe-ratio de 0,5, 85 % de diabétiques de type 2, et une prédominance de Caucasiens. L'HbA1C moyenne était de 7,9 % à l'inclusion. La distribution des différents stades de RD est présentée dans le **tableau 1**. Initialement, les LPP étaient présentes chez 41 % des yeux en se basant sur les clichés en couleur et 46 % en se basant sur l'angiographie fluorescéine. L'évaluation entre ces deux modalités d'imagerie était discordante dans 36 % des cas.

Les résultats du protocole AA montrent que les LPP évaluées sur des rétinographies en couleur UGC ne sont pas associées à un pronostic de la RD plus

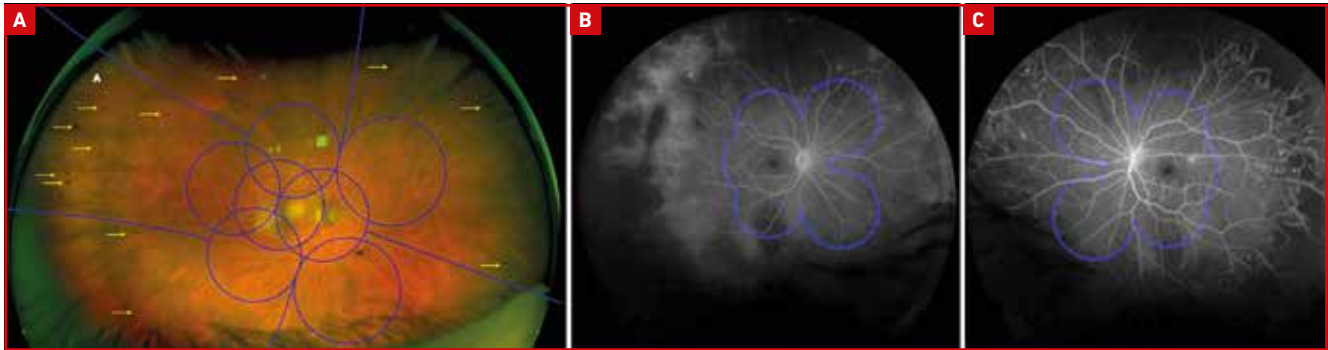


Fig. 1 : **A.** Illustration de la présence de LPP sur une rétinographie ultra-grand champ en couleur. Ces anomalies sont détectées en dehors des sept champs ETDRS. **B, C.** Diagnostic des LPP en angiographie à la fluorescéine UGC : pas de LPP (**B**), présence de LPP (**C**).

Niveau de sévérité de la rétinopathie diabétique dans les 7 champs ETDRS à partir des rétinographies ultra grand champ	n = 544 yeux
RDNP minime (35)	32 %
RDNP modérée (43)	27 %
RDNP modérément sévère (47)	15 %
RDNP sévère et très sévère (53)	26 %

Tableau I : Répartition des stades de sévérité initiaux de rétinopathie diabétique au cours du protocole AA.

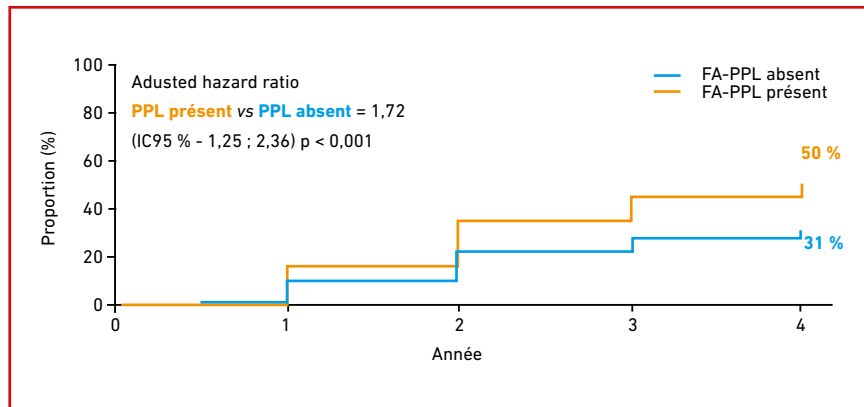


Fig. 2 : Risque évolutif de la rétinopathie diabétique en fonction de la présence initiale de LPP en angiographie à la fluorescéine UGC.

sévère. Par contre, les LPP détectées par angiographie à la fluorescéine UGC sont associées à un risque évolutif supérieur vers une forme proliférante (**fig. 2**).

En conclusion, le risque d'aggravation de la RD était significativement associé à la présence de LPP détectées par l'angiographie à la fluorescéine UGC avec un risque 1,7 fois supérieur d'évolution vers une RD proliférante à quatre ans.

Photobiomodulation dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique (protocole AE, phase II)

Les injections d'anti-VEGF ou d'implant de corticoïdes sont actuellement indiquées en cas de baisse visuelle associée à un œdème maculaire diabétique (OMD) sévère mais imposent des injections répétées augmentant le fardeau

thérapeutique des patients diabétiques avec un risque infectieux et un coût important. Le protocole AE [2] avait pour objet d'évaluer une alternative thérapeutique : la photobiomodulation (PBM). Celle-ci permet d'obtenir un effet biologique par irradiation en utilisant des longueurs d'ondes comprises entre 630 et 900 nm (entre le rouge et le proche infra-rouge). Dans la littérature, un effet bénéfique potentiel de ce traitement au cours de l'OMD est suggéré [3] : amélioration de la cicatrisation, réduction de l'apoptose, du stress oxydatif, de la leucostase et de l'expression de l'ICAM1, protéine impliquée dans la perméabilité capillaire chez l'animal diabétique.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet de la PBM *versus* placebo dans l'indication des OMD sévères (i.e. comportant un épaississement rétinien central) avec bonne acuité visuelle sur l'épaisseur rétinienne centrale (ERC). L'étude a inclus des patients souffrant d'OMD sévère avec acuité visuelle $\geq 20/25$, naïfs ou très peu traités précédemment (pas plus d'un laser et/ou quatre IVT, au moins douze mois avant l'inclusion). Le critère principal (épaisseur rétinienne centrale) était évalué à court terme (quatre mois). Les patients ont été randomisés (1:1) en deux bras, PBM *versus* placebo. Les modalités de traitement par PBM utilisant l'appareil PhotoOpTx (**fig. 3**), utilisé à domicile par les patients étaient les suivantes :

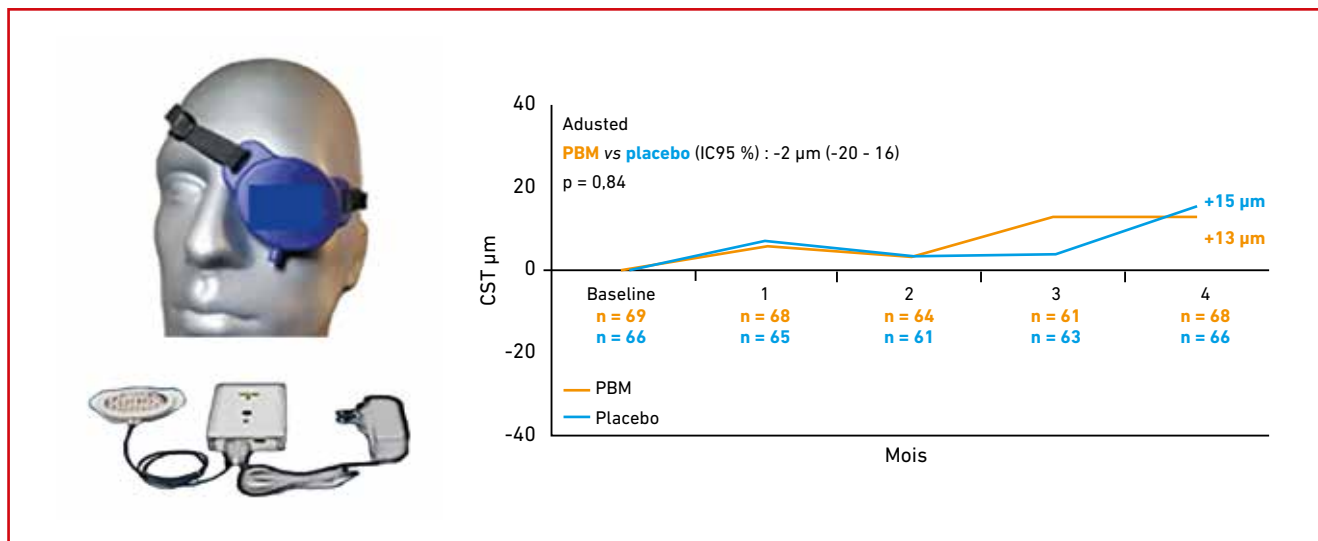


Fig. 3 : Matériel de PBM utilisé au cours de l'étude, résultats visuels comparant PBM et placebo.

traitement bi-quotidien de 90 secondes, le système associant un détecteur de compliance. Les traitements actifs émettent une longueur d'onde de 670 nm à la dose de 4,5 J/cm² avec une irradiance < 50 mW/cm². L'appareil utilisé dans le groupe placebo a un aspect identique et émet dans le spectre de la lumière blanche avec une puissance faible, largement en-dessous des seuils générant des effets anatomiques rétinien. 135 patients ont été inclus, 68 dans le bras PBM et 66 dans le groupe placebo, 98 % ont complété l'étude à huit mois.

Les résultats ne retrouvaient pas de différence anatomique à quatre mois entre les deux groupes, concernant l'épaisseur rétinienne centrale, ni le volume rétinien maculaire. La compliance était excellente au cours de cette étude. La tolérance était excellente, seul un éblouissement important était noté.

Au total, la PBM est un traitement sûr, bien toléré, mais sans effet anatomique supérieur au placebo dans l'indication de l'OMD sévère sans baisse de vision associée. Le DRCR net ne conduira pas de phase III dans ces conditions. Ces résultats ne préjugent pas d'un effet potentiel avec des paramètres différents.

Intérêt d'un traitement préventif de la rétinopathie diabétique (protocole W)

Le protocole W étudie sur quatre ans l'intérêt d'un traitement préventif de la rétinopathie diabétique afin de limiter l'évolution vers une rétinopathie diabétique proliférante ou un œdème maculaire diabétique. Cette étude randomisée [4, 5] compare deux bras : un bras injecté par aflibercept (trois injections initiales puis tous les quatre mois, et possibilité à partir du 24^e mois de ne pas faire d'IVT si ≤ RDNP minime) et un bras contrôle non injecté. 200 patients ont été inclus dans chaque bras avec des caractéristiques initiales bien équilibrées entre les deux groupes, environ 75 % des patients ont achevé le suivi.

À quatre ans, la probabilité de développer une rétinopathie diabétique proliférante (RDP) ou un œdème maculaire diabétique (OMD) sévère associé à une baisse visuelle était de 34 % dans le bras aflibercept *versus* 57 % dans le bras contrôle (hazard ratio ajusté = 0,40 ; 97,5 % CI : 0,28-0,57 ; p < 0,001). Le gain moyen d'acuité visuelle entre l'inclusion et quatre ans était de -2,7 *versus* -2,5 lettres ETDRS respectivement dans les deux bras, sans différence significative. Parmi

ces yeux, la proportion qui évoluait vers une RDP ou vers un OMD était inférieure dans le groupe traité par IVT d'aflibercept par rapport au groupe contrôle. Aucun événement indésirable supplémentaire n'est décrit dans cette étude concernant l'aflibercept, qui présente une bonne sécurité d'utilisation selon les auteurs.

En conclusion, à quatre ans, le traitement préventif par aflibercept n'est pas associé à un bénéfice visuel par rapport au groupe contrôle. L'aflibercept ne semble donc pas être une bonne stratégie de prévention pour les patients atteints de RDNP sans œdème maculaire diabétique. Par ailleurs, ces résultats incitent à la méfiance, puisque malgré un traitement par aflibercept régulier, 34 % des patients développent une RDP ou un OMD sévère.

Faut-il traiter les œdèmes maculaires diabétiques avec acuité visuelle conservée ? (protocole V)

L'objectif de ce protocole [6] est d'évaluer le bénéfice d'un traitement précoce de l'œdème maculaire diabétique avec une acuité visuelle conservée, fixée à ≥ 20/25.

POINTS FORTS

- Le risque évolutif à quatre ans de la RD est significativement associé à la présence de lésions à prédominance périphérique détectées par l'angiographie à la fluorescéine UGC initiale.
- La photobiomodulation est un traitement secure, bien toléré, mais sans effet comparativement au placebo dans l'indication de l'OMD sévère sans baisse visuelle.
- Un traitement précoce par aflibercept d'un OMD avec acuité visuelle $\geq 20/25$ n'a pas d'impact sur l'acuité visuelle à deux ans comparativement à une photocoagulation laser, ou une surveillance seule. En présence d'une épaisseur rétinienne centrale (ERC) initiale $\geq 300 \mu\text{m}$, un stade initial de rétinopathie diabétique ETDRS ≥ 47 (modérément sévère ou +), ou d'un traitement de l'œil controlatéral, le risque d'initier un traitement par aflibercept au cours des deux années à venir est statistiquement supérieur.
- Le traitement préventif par aflibercept n'est pas associé à un bénéfice visuel par rapport au groupe contrôle pour la prévention de l'évolution des RDNP sans œdème maculaire diabétique.

Cette étude clinique randomisée incluait 702 patients répartis en trois groupes homogènes : injections d'aflibercept, photocoagulation laser, ou simple surveillance. Le critère principal de jugement était le taux de patients perdant cinq lettres ou plus de vision à deux ans. L'étude retrouvait un pourcentage similaire dans les trois groupes : traitement par aflibercept (16,6 %), traitement laser (17 %) et observation seule (19 %). La meilleure acuité visuelle corrigée était également identique dans les trois groupes à deux ans : 86 L, 85,3 L et 84,2 L respectivement.

Des éléments intéressants ressortent de l'analyse des sous-groupes, et notamment celle du groupe observation. Dans ce dernier, 2/3 des patients ne nécessiteront pas de traitement au cours des deux années de l'étude et 1/3 bénéficiera d'un traitement par IVT du fait d'une dégradation visuelle. Les facteurs de risque associés à cette probabilité d'être traité sont les suivants : une épaisseur rétinienne centrale (ERC) initiale $\geq 300 \mu\text{m}$, un

stade initial de rétinopathie diabétique ETDRS ≥ 47 (modérément sévère ou +), un traitement de l'œil controlatéral en cours ou planifié.

En conclusion, un traitement précoce des OMD à acuité visuelle conservée par aflibercept n'a pas d'impact sur l'acuité visuelle à deux ans comparativement à une photocoagulation laser, ou une simple surveillance. En présence d'une épaisseur rétinienne centrale (ERC) initiale $\geq 300 \mu\text{m}$, un stade initial de rétinopathie diabétique ETDRS ≥ 47 (modérément sévère ou +), ou d'un traitement de l'œil controlatéral, le risque d'initier un traitement au cours des deux années à venir est statistiquement supérieur.

BIBLIOGRAPHIE

1. MARCUS DM, SILVA PS, LIU D *et al.* DRCR Retina Network. Association of Predominantly Peripheral Lesions on Ultra-Widefield Imaging and the Risk of Diabetic Retinopathy Worsening Over Time. *JAMA Ophthalmol*, Published online August 18, 2022. doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.3131
2. KIM JE, GLASSMAN AR, JOSIC K *et al.* for the DRCR Retina Network. A randomized trial of photobiomodulation therapy for center-involved diabetic macular edema with good visual acuity (Protocol AE). *Ophthalmol Retina*, 2022 Apr;6(4):298-307. doi: 10.1016/j.oret.2021.10.003. Epub 2021 Oct 8
3. TANG J, HERDA A, KERN T. Photobiomodulation in the treatment of patients with non-center-involving diabetic macular oedema. *BJO*, 2014. vol 98, issue 8:1013-1015.
4. BAKER CW, GLASSMAN AR, BEAULIEU WT *et al.* DRCR Retina Network. Effect of Initial Management With Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019;321:1880-1894
5. GLASSMAN A, BAKER C, BEAULIEU T *et al.* DRCR Retina Network. Assessment of the DRCR Retina Network Approach to Management With Initial Observation for Eyes With Center-Involved Diabetic Macular Edema and Good Visual Acuity: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, 2020;138:341-349.
6. MATURI RK, GLASSMAN AR, JOSIC K *et al.* DRCR Retina Network. Four-Year Visual Outcomes in the Protocol W Randomized Trial of Intravitreal Aflibercept for Prevention of Vision-Threatening Complications of Diabetic Retinopathy. *JAMA*, 2023;329:376-385. doi:10.1001/jama.2022.25029
7. Liens d'intérêts: consultante pour AbbVie, Bayer, Novartis, Théa, Horus, Apellis.



A. GIOCANTI-AURÉGAN
Service d'ophtalmologie,
hôpital Avicenne,
Université Sorbonne Paris
Nord, BOBIGNY.