



# Aflibercept, photocoagulation au laser ou expectative armée pour traiter la rétinopathie diabétique sans perte d'acuité visuelle ?

### Référence

Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, DRCR Retina Network. Effect of initial management with aflibercept<sup>[1]</sup> vs laser photocoagulation vs observation on vision loss among patients with diabetic macular edema<sup>[1]</sup> involving the center of the macula and good visual acuity: a randomized clinical trial. JAMA 2019;321:1880-94. DOI: 10.1001/jama.2019.5790

### Analyse de

Maureen Lanssen,  
assistante en médecine  
générale UCLouvain

L'efficacité de différentes approches thérapeutiques pour freiner l'évolution d'une rétinopathie diabétique (diabète de type 2) a déjà été abordée dans Minerva. Dans l'étude ADVANCE (1), un traitement intensif du diabète visant une HbA1c  $\leq 6,5\%$  n'apporte pas, versus soins courants, de bénéfice significatif pour l'évolution de la rétinopathie (2). L'étude de Chew de 2010 (3) montre l'intérêt d'un traitement hypoglycémiant intensif (HbA1c cible  $< 6\%$ ) et hypolipidémiant intensif (fénofibrate ajouté à la simvastatine) mais non d'un traitement antihypertenseur intensif (PAS cible  $< 120$  mmHg) sur l'évolution de la rétinopathie à 4 ans (4). Dans l'étude DIRECT-Protect 2 (5), versus placebo, un traitement par candésartan ne montre pas d'efficacité significative pour le critère de jugement primaire, la progression d'au moins 3 grades sur l'échelle ETDRS de la rétinopathie (6). Plusieurs études, dont 2 RCTs analysées dans Minerva (7,8), apportent des preuves d'un intérêt possible du ranibizumab en injection intravitréenne mensuelle. Une plus-value versus laser semblait cependant mineure et sa place en alternative au laser restait à préciser. Son rapport coût/utilité avait été jugé inacceptable par NICE (9), ainsi qu'aux Pays-Bas et en Ecosse.

L'aflibercept (anti-VEGF ou inhibiteur du facteur de croissance endothélial vasculaire ; comme le ranibizumab) est régulièrement utilisé en pratique clinique. Il est dès lors intéressant de se poser la question de savoir si le traitement précoce d'un œdème de la macula chez un diabétique de type 1 ou 2, entreprenant le centre de la rétine (CI-DME) avec une acuité visuelle de 20/25 ou plus, retarde la perte d'acuité visuelle à 2 ans.

Dans l'essai clinique randomisé de Baker et al. (10), 702 patients (nationalité américaine et canadienne, moyenne d'âge 59 ans, 38% de femmes) ont été suivis pendant 2 ans dans 91 centres. Les yeux ont été assignés au hasard à 2 mg d'aflibercept intravitréen (n = 226) aussi souvent que toutes les 4 semaines, à une photocoagulation laser focale / quadrillée (n = 240) ou à une observation (n = 236). Aflibercept était requis pour les yeux dans les groupes de photocoagulation ou d'observation au laser dont l'acuité visuelle avait diminué par rapport à la ligne de base d'au moins 10 lettres (2 lignes sur un diagramme oculaire) à toute visite ou de 5 à 9 lettres (1-2 lignes) lors de 2 visites consécutives. Le critère de jugement principal était une diminution d'au moins 5 lettres de l'acuité visuelle par rapport au départ à 2 ans. Des événements indésirables comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou un décès vasculaire ou inconnu ont été signalés. 92% des patients ont pu être suivis sur la période de 2 ans.

Les résultats montrent que pour les yeux dont l'acuité visuelle a diminué comme de façon prédéfinie pendant le suivi par rapport à la ligne de base, l'aflibercept a été initié dans 25% du groupe de photocoagulation par laser et dans 34% du groupe observation. A deux ans, le pourcentage d'yeux avec au moins une perte d'acuité visuelle de 5 lettres était de 16% (33/205), 17% (36/212) et 19% (39/208) dans les groupes aflibercept, photocoagulation et observation respectivement. Les différences de diminutions d'au moins 5 lettres de l'acuité visuelle par rapport au départ à 2 ans ne montraient aucune différence statistiquement significative entre les trois groupes. Des événements indésirables se sont produits chez 15 (7%), 13 (5%) et 8 (3%) participants des groupes aflibercept, photocoagulation au laser et observation, les différences entre les groupes aflibercept et photocoagulation au laser versus groupe observation n'étant pas significatives.

Selon les auteurs, il s'agit du premier grand essai randomisé depuis que la Food and Drug Administration des États-Unis a approuvé les injections anti-VEGF pour usage intravitréen, conçu pour évaluer les stratégies de prise en charge de la CI-DME dans les yeux ayant une bonne acuité visuelle, ce qui est une clinique courante. Malgré le manque de données factuelles, de nombreux cliniciens initient un traitement anti-VEGF dans les yeux avec CI-DME, même lorsque l'acuité visuelle n'est que très peu ou pas affectée par crainte que les résultats visuels se détériorent rapidement si le traitement anti-VEGF est différé. Les résultats de ce protocole montrent que l'acuité visuelle moyenne dans les yeux avec CI-DME et une bonne vision reste correcte à 2 ans avec les 3 stratégies de suivi. Il faut néanmoins rappeler que les 3 groupes ne sont pas comparés séparément ; ce sont plutôt 3 stratégies de suivi qui sont comparées. Les yeux

ont fait l'objet d'un suivi attentif et l'aflibercept a été initié dans les groupes de photocoagulation et d'observation au laser si la vision diminuait d'une ligne d'acuité visuelle lors de 2 visites consécutives ou de 2 lignes ou plus lors d'une visite.

Concernant le protocole, l'acuité visuelle a été mesurée de façon optimale selon les auteurs. Si l'appartenance à un groupe de traitement n'a pu être effectuée en aveugle, les résultats des évaluations ont été masqués aux participants et les évaluateurs ne connaissaient pas le groupe d'appartenance des patients. Enfin, il faut signaler que les patients inclus dans cette étude ont été très compliants et qu'ils ont présenté un bon contrôle de la glycémie.

Par contre, nous n'avons aucune idée des autres traitements associés : statines, fibrates, antihypertenseurs. Moins de 10% des patients étaient encore des fumeurs actifs.

### Que disent les guides de pratique clinique ?

Optimiser le contrôle glycémique pour réduire le risque ou ralentir la progression de la rétinopathie diabétique est la recommandation principale de l'American Academic of Ophtalmology. Les anti-VEGF sont à utiliser en cas de perte de vision (11). Selon UpToDate (12), dans le cas d'un œdème maculaire (DME) sans altération de l'acuité visuelle, le traitement prophylactique de routine n'est pas recommandé. Pour ces patients, le traitement peut être individualisé (observation versus thérapie active) avec prise de décision partagée entre le clinicien et le patient. L'observation est appropriée pour les patients asymptomatiques avec un DME centré et une acuité visuelle de 20/25 ou mieux. Ces conclusions sont basées sur l'étude analysée ici.

## Conclusion

Dans le cadre des yeux atteints d'un œdème de la macula entreprenant le centre de la rétine (CI-DME) avec une bonne acuité visuelle, que ce soit chez les diabétiques de type 1 ou de type 2, cette étude ne montre pas de différence significative sur deux ans, en termes de perte d'acuité visuelle, que ce soit avec un traitement à base d'aflibercept administré 1x/mois, avec la photocoagulation au laser ou avec une expectative armée avec administration d'aflibercept en cas de dégradation de l'acuité visuelle.

### Références

1. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
2. Chevalier P, Wens J. Intensité du contrôle glycémique et risque cardio-(micro et macro)vasculaire. *MinervaF* 2008;7(8):124-5.
3. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group ; Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1001288
4. Chevalier P. Rétinopathie diabétique : quel traitement modifie son évolution ? *MinervaF* 25/10/2010.
5. Sjølie AK, Klein R, Porta M, et al; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1385-93. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61411-7
6. Chevalier P. Efficacité du candésartan sur la rétinopathie liée à un diabète de type 2. *Minerva F* 2009;8(9):122-3.
7. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema. Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophtalmology* 2012;119:789-801. DOI: 10.1016/j.optha.2011.12.039
8. Chevalier P, Kleinermans D. Ranibizumab pour traiter l'œdème maculaire diabétique ? *MinervaF* 2012;11(6):67-8.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ranibizumab for the treatment of diabetic macular oedema. NICE technology appraisal guidance 274. November 2011.
10. Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, 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;321:1880-94. DOI: 10.1001/jama.2019.5790
11. American Academy of Ophtalmology. AAO PPP Retina/Vitreous Committee, Hoskins Center for Quality Eye Care. Diabetic Retinopathy PPP 2019. URL: <https://www.aaopt.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp>. Consulté le 02/09/2020.
12. UpToDate. Diabetic retinopathy: Prevention and treatment. URL: [https://www.uptodate.com/contents/diabetic-retinopathy-prevention-and-treatment?search=diabetic%20retinopathy%20treatment&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2215076762](https://www.uptodate.com/contents/diabetic-retinopathy-prevention-and-treatment?search=diabetic%20retinopathy%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2215076762). Consulté le 02/09/2020.