



4^e JOURNÉE
RÉTINE & DIABÈTE

Vendredi 29 novembre 2024

Anti VEGF dans la RD proliférante : faut-il encore
en avoir peur ?
Indications et risques

Bénédicte Dupas



RETINAX

Conflits d'intérêts

Novartis

Bayer

Horus

Tilak

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

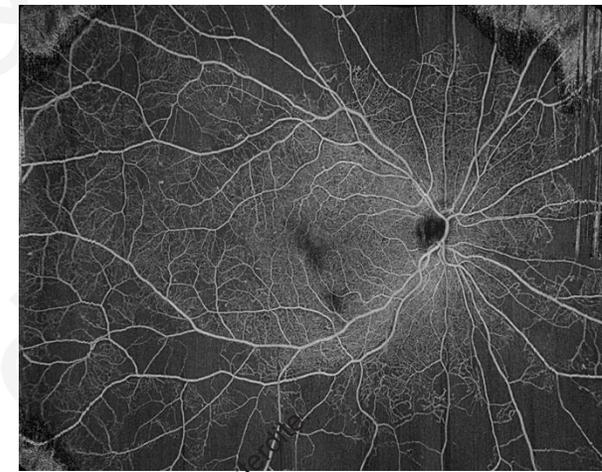
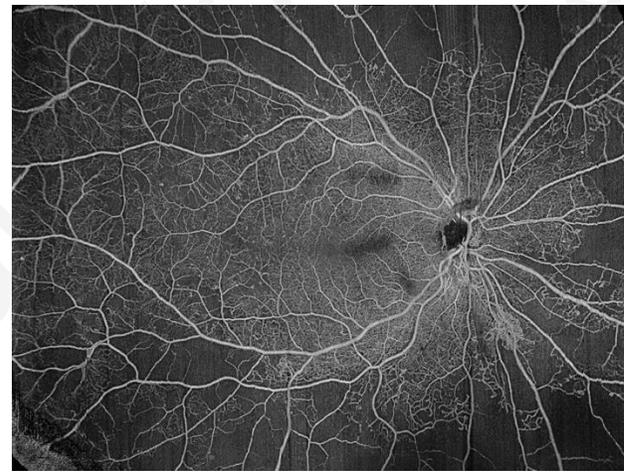
ANTI- VEGF = puissants anti angiogéniques, qui ne reperfusent pas la rétine

Anti-angiogenic Therapy for Retinal Disease

Yannis M. Paulus, M.D.¹ and Akrit Sodhi, M.D., Ph.D.^{2,*}

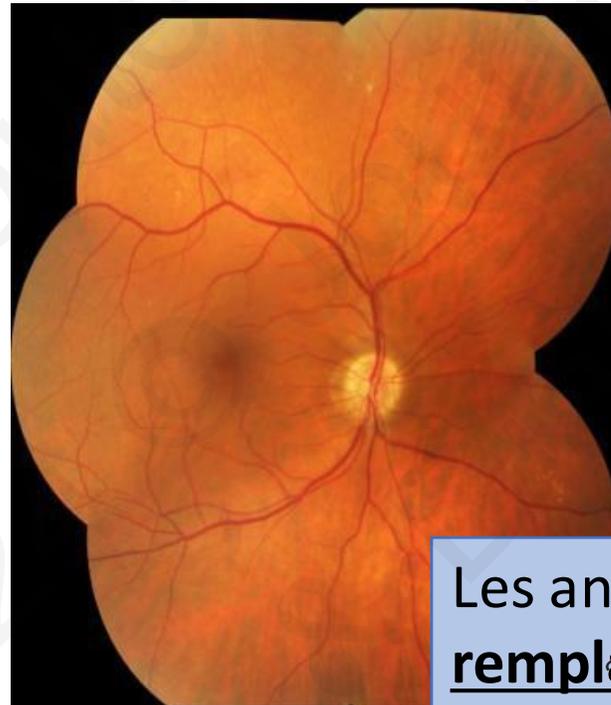
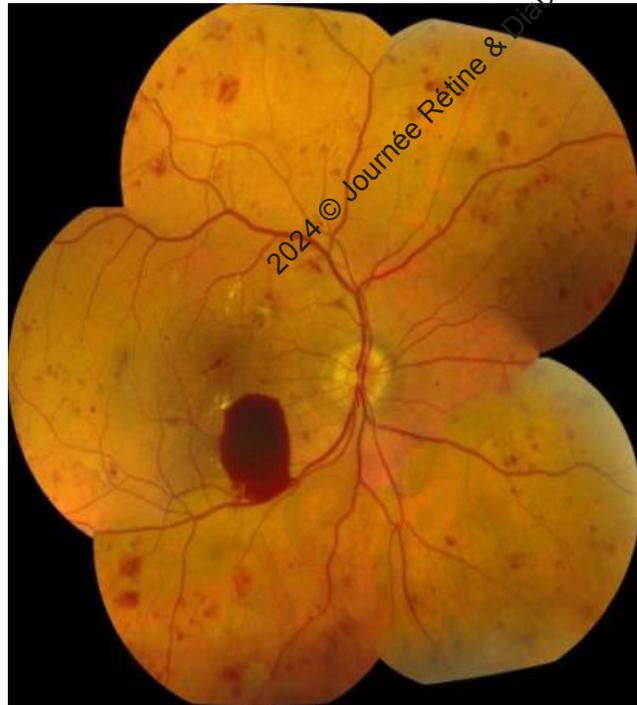
¹Kellogg Eye Center, University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, MI 48105, USA

²Wilmer Eye Institute, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21287, USA



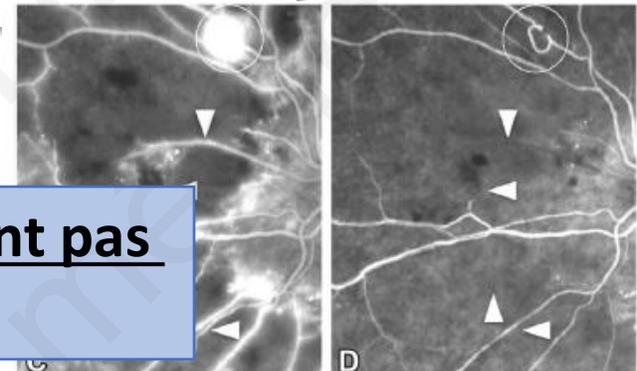
Widefield OCT-Angiography and Fluorescein Angiography Assessments of Nonperfusion in Diabetic Retinopathy and Edema Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor

Aude Couturier¹, Pierre-Antoine Rey², Ali Erginay², Carlo Lavia², Sophie Bonnin², Bénédicte Dupas², Alain Gaudric², Amin Tadayoni²



ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY CAN IMPROVE DIABETIC RETINOPATHY SCORE WITHOUT CHANGE IN RETINAL PERFUSION

SOPHIE BONNIN, MD,* BÉNÉDICTE DUPAS, MD,* CARLO LAVIA, MD,*† ALI ERGINAY, MD,* MYRIAM DHUNDASS, MD,* AUDE COUTURIER, MD,* ALAIN GAUDRIC, MD,* RAMIN TADAYONI, MD, PhD*



Les anti VEGF seuls ne peuvent pas remplacer la PPR

Anti VEGF: excellents adjuvants à la PPR dans la RDP

JAMA Ophthalmology | Original Investigation

Five-Year Outcomes of Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy A Randomized Clinical Trial

Protocol S, Gross JG, JAMA 2018

Jeffrey G. Gross, MD; Adam R. Glassman, MS; Danni Liu, MSPH; Jennifer K. Sun, MD, MPH; Andrew N. Antoniou, MD; Carl W. Baker, MD; Neil M. Bressler, MD; Michael J. Elman, MD; Frederick L. Ferris III, MD; Thomas W. Gardner, MD, MS; Lee M. Jampol, MD; Daniel F. Martin, MD; Michele Melia, ScM; Cynthia R. Stockdale, MSPH; Roy W. Beck, MD, PhD; for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network



AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY®

Ranibizumab Plus Panretinal Photocoagulation versus Panretinal Photocoagulation Alone for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy (PROTEUS Study)

Figueira, Ophthalmology, 2018

João Figueira, MD, PhD,^{1,2,3} Emily Fletcher, MB ChB, FRCOphth,⁴ Pascale Massin, MD, PhD,⁵ Rufino Silva, MD, PhD,^{1,2,3,6} Francesco Bandello, MD, PhD,⁷ Edoardo Midena, MD, PhD,⁸ Monica Varma, MD,⁹ Sobha Sivaprasad, MD, FRCOphth,¹⁰ Haralabos Eleftheriadis, MD,¹⁰ Geeta Menon, MBBS, MS,¹¹ Miguel Amaro, MD,¹² Sarah Ayello Scheer, MD, PhD,¹³ Catherine Creuzot-Garcher, MD, PhD,¹⁴ João Nascimento, MD,¹⁵ Dalila Alves, MSc,¹ Sandrina Nunes, PhD,¹ Conceição Lobo, MD, PhD,^{1,2,3} José Cunha-Vaz, MD, PhD,¹ for the EVICR.net Study Group*

A 5 ans, les anti VEGF seuls ne diminuent pas significativement (par rapport à PPR seule):

- Le taux de néovaisseaux résiduels (30%)
- La survenue d'hémorragie intra vitréenne (45%)
- Le recours à la vitrectomie (10 %)
- L' évolution vers un GNV (3%)

Il reste SOUVENT des Néovx dans une RDP après traitement

PPR seule VS PPR + 3 IVT anti VEGF puis PRN dans la RDP à haut risque de BAV (Nvx pré papillaires ou pré retiniens gde taille ou HIV)

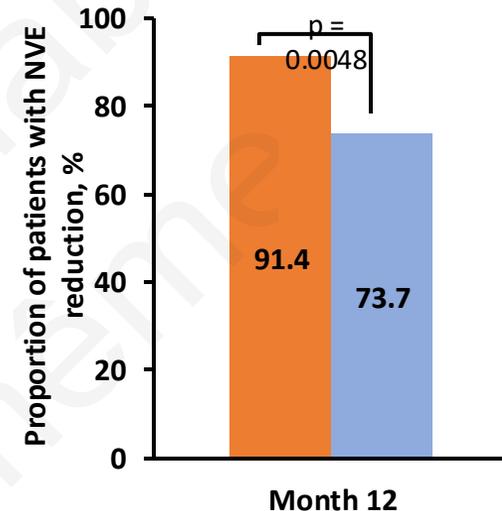
80 yeux suivis 12 mois

Nb IVT moy : 4.6 IVT sur 1 an

Régression complète des néovx :
43.9% IVT + PPR vs 25% PPR
en 3 mois en 6 mois

Réduction taille des néovx

- Ranibizumab 0.5 mg + PRP (n = 35)
- PRP monotherapy (n = 38)



Initial Therapy of Panretinal Photocoagulation vs Anti-VEGF Injection for Proliferative Diabetic Retinopathy

Amer F. Alsoudi, MD¹; Karen M. Wai, MD²; Euna Koo, MD²; et al

> Author Affiliations | Article Information

JAMA Ophthalmol. Published online August 29, 2024. doi:10.1001/jamaophthalmol.2024.3283

Etude de registre (4000 patients)

IVT AVANT PPR = moins d'évolution vers DRT ou HIV que si IVT APRES PPR

▶ Ophthalmol Ther. 2023 Sep 15;12(6):3133-3142. doi: [10.1007/s40123-023-00803-z](https://doi.org/10.1007/s40123-023-00803-z)

Combined Use of Anti-VEGF Drugs Before and During Pars Plana Vitrectomy for Severe Proliferative Diabetic Retinopathy

Xincheng Sun^{1,2}, Xianhui Qiang², Xinyu Guo², Mengjiao Wang², Hu Liu^{1,8}

Amélioration du pronostic fonctionnel avec les anti-VEGF en pré et per- opératoire

Anti VEGF et RDP



Cochrane Database of Systematic Reviews
2023

Les anti VEGF + PPR semblent **réduire le recours à la vitrectomie** par rapport à la PPR seule (RR = 0.67)

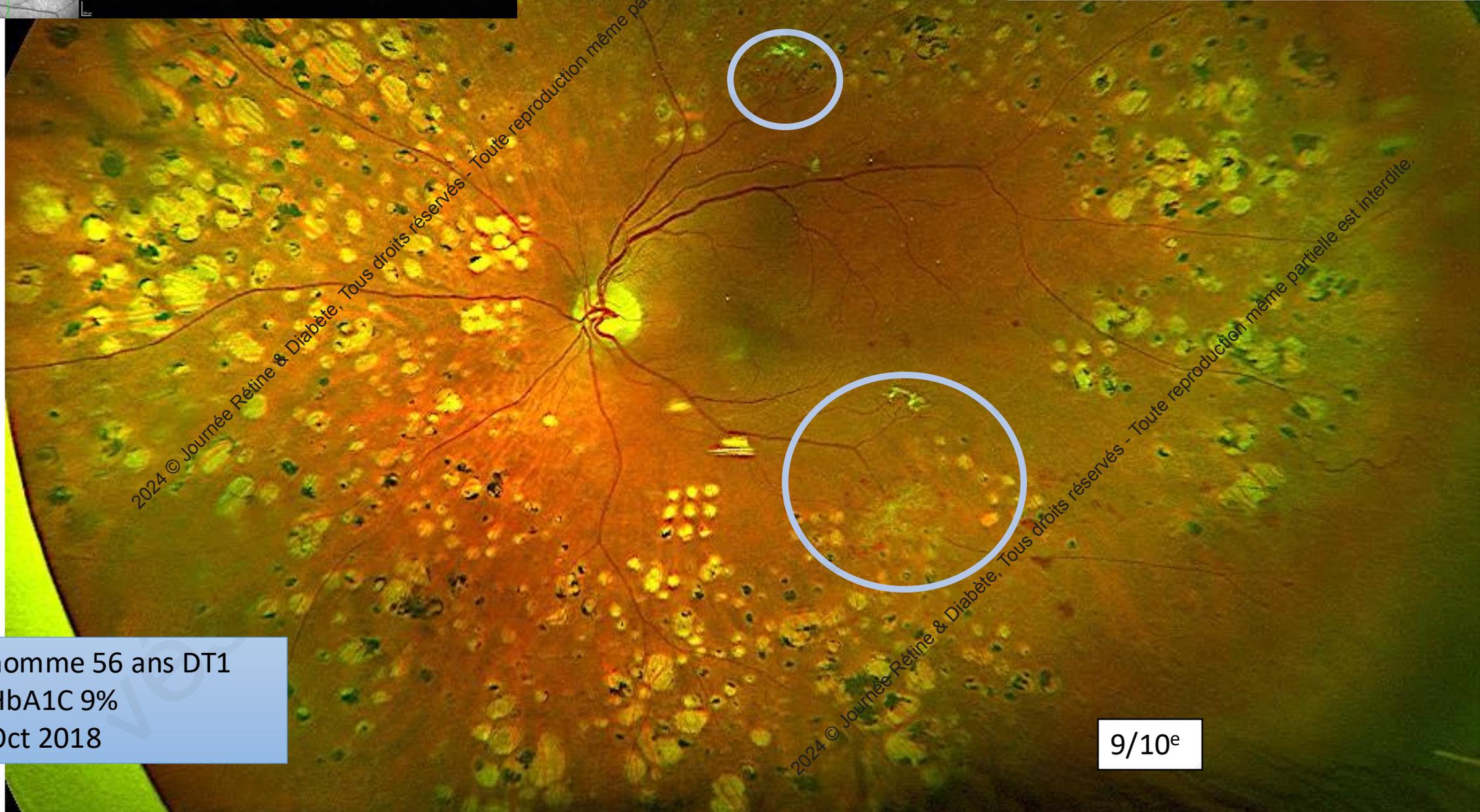
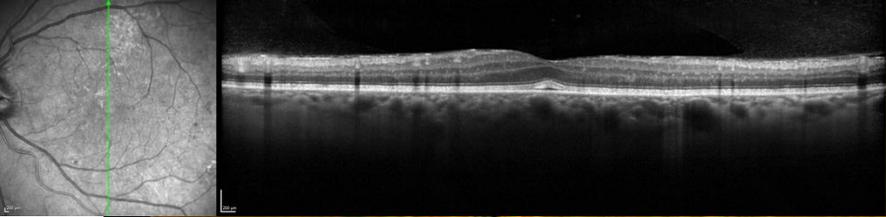
Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy (Review)

Martinez-Zapata MJ, Salvador I, Martí-Carvajal AJ, Pijoan JI, Cordero JA, Ponomarev D, Kernohan A, Solà I, Virgili G

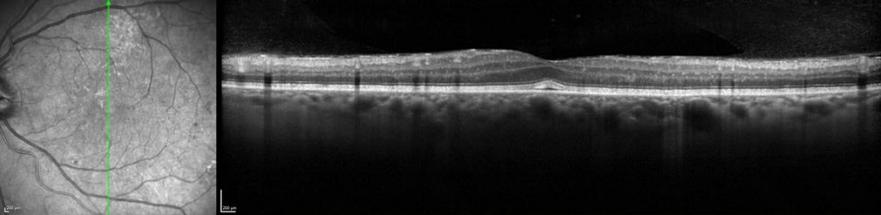
A Randomized Clinical Trial Evaluating Combination Anti-VEGF +PRP vs. Vitrectomy + Endolaser for Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy - Protocol AP



Faut-il traiter par IVT tous les néovaisseaux ?



homme 56 ans DT1
HbA1C 9%
Oct 2018



2024 © Journée Rétine & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2024 © Journée Rétine & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

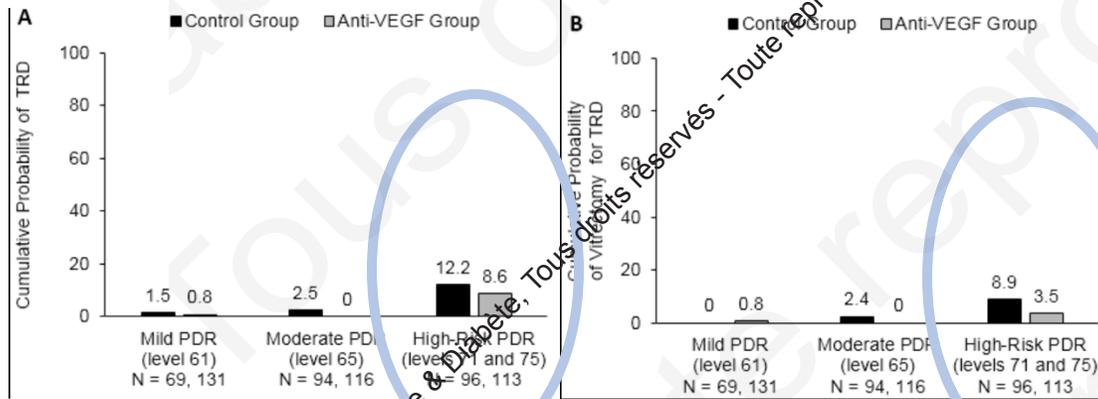
HbA1C 8.5%
Janv 2021

Tolérer le néovx résiduels tant
qu'ils n'augmentent pas en taille

9/10^e

ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY AND RISK OF TRACTION RETINAL DETACHMENT IN EYES WITH PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY: Pooled Analysis of Five DRCR Retina Network Randomized Clinical Trials

Neil M Bressler¹, Wesley T Beaulieu², Susan B Bressler¹, Adam R Glassman², B Michele Melia², Lee M Jampol³, Chirag D Jhaveri^{4,5}, Hani Salehi-Had⁶, Gisela Velez⁷, Jennifer K Sun⁸; DRCR Retina Network



Les anti VEGF **n'augmentent pas le risque de DRT** dans les RDP incluses dans les essais cliniques des RDP (protocole S, N) ou de l'OMD (Protocole I, T) par rapport aux contrôles (PPR ou sham)
Incidence à 12 mois = 4.8% vs 6.8%

JAMA Ophthalmology | Original Investigation
 Five-Year Outcomes of Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy
 A Randomized Clinical Trial
 Gross J, JAMA Ophth 2018

incidence DR à 5 ans : 15% groupe PPR vs 6% groupe IVT
 Dont DRT nécessitant V3V : 5% vs 2%

Review > Surv Ophthalmol. 2021 Nov-Dec;66(6):926-932.
 doi: 10.1016/j.survophthal.2021.03.001. Epub 2021 Mar 8.

Anti-VEGF crunch syndrome in proliferative diabetic retinopathy: A review

Yiran Tan¹, Akira Fukutomi², Michelle T Sun³, Shane Durkin³, Jagjit Gilhotra³, Weng Onn Chan³

Prévalence du crunch ne peut être estimée car grande hétérogénéité des cas /de la définition

BAV brutale entre 1 et 6 semaines post IVT anti VEGF
 Délai moyen : 13 j

Facteurs de risque : haute dose d'anti VEGF
prolifération fibrovasculaire étendue postérieure
absence de PPR

=> Suivi rapproché et adressage au chirurgien rétinologue si besoin

> Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2022 Aug;53(8):455-459.
 doi: 10.3928/23258160-20220628-01. Epub 2022 Aug 1.

Favorable Anti-VEGF Crunch Syndrome: Nonsurgical Relief of Vitreoretinal Traction in Eyes With Proliferative Diabetic Retinopathy and Tractional Retinal Detachment

Irene T Lee, Stephanie Trejo Corona, Tien P Wong, Harry W Flynn Jr, Charles C Wyckoff



=> Pas de sur-risque tractionnel des anti VEGF (hors fibrose étendue) dans une pathologie qui évolue de manière naturelle vers le DR tractionnel !

31/05/2018 15:56

Image: 4
4000
4000

T0

Hopital Lai
OPT

DOB: juin 27, 1985
27/09/2018 12:19

Image: 2
4000
4000

4 mois plus tard

04/03/2019 14:31

Image: 5
4000
4000

9 mois plus tard

Hopital L
OI

09/04/2019 10:49

Image: 2
4000
4000

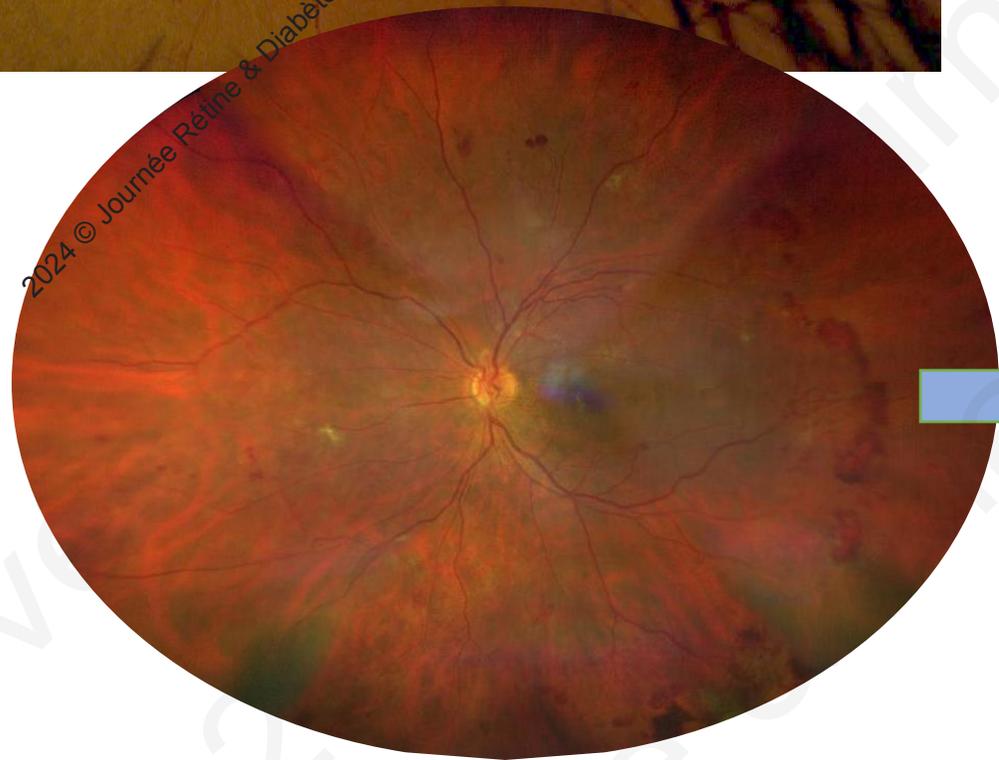
11 mois plus tard

2024 © Journée Rétine & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2024 © Journée Rétine & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



IVT + PPR



Anti VEGF dans la RDP : cadre réglementaire

APR 18, 2017

FDA approves ranibizumab for all forms of diabetic retinopathy

2017

Genentech
Retina/Vitreous

Original Investigation

Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy A Randomized Clinical Trial

Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network



Back



2018

REGENERON

May 13, 2019 at 2:45 PM EDT

FDA APPROVES EYLEA® (AFLIBERCEPT) INJECTION FOR DIABETIC RETINOPATHY

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

Sobha Sivaprasad, A Toby Prevost, Joana C Vitorino, Amy Riddell, Caroline Murphy, Joanna Kelly, James Bainbridge, Rhiannon Tudor-Edwards, David Hopkins, Philip Hykin, on behalf of the CLARITY Study Group*

Pas d'AMM en France pour anti VEGF dans la RDP sans OMD

Indication(s) in the EEA

Current:

RFB002/ranibizumab

Lucentis is indicated in adults for:

- The treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD)
 - The treatment of visual impairment due to choroidal neovascularisation (CNV)
 - The treatment of visual impairment due to diabetic macular oedema (DME)
 - The treatment of visual impairment due to macular oedema secondary to retinal vein occlusion (branch RVO or central RVO)
 - The treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR)
- Lucentis is indicated in preterm infants for:
- The treatment of retinopathy of prematurity (ROP) with zone I (stage 1+, 2+, 3 or 3+), zone II (stage 3+) or AP-ROP (aggressive posterior ROP)

Mais AMM EUROPEENNE 2019 pour le RANIBIZUMAB dans la RDP

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

Le CRAT

Hôpital Armand Trousseau PARIS

mise à jour déc 2021

IVT Ranibizumab possible quel que soit le terme de la grossesse et durant allaitement

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Indication des anti VEGF dans la RD proliférante

- PPR = gold standard pour traiter la RDP ¹
- IVT anti VEGF **en adjuvant** de la PPR en cas de :

RDP + OMD
RD(P) avec FDR d'aggravation rapide *
RD FLORIDA même au stade non proliférant
Extension des nvx sur rétinos malgré PPR
Glaucome néovasculaire
RDP chirurgicale en pré opératoire (72H avant) quel que soit l'état rétinien !!! + per et post op
PPR indiquée mais non réalisable immédiatement (ex : patient invalide, + cataracte empêchant la PPR)



- * **Facteurs d'aggravation rapide** ²
 - Grossesse
 - Rééquilibration glycémique rapide
 - analogue GLP1 / insuline ou pompe
 - chirurgie bariatrique
- 3 à 6 mois après amélioration glycémique surtout si RD préexistante, diabète ancien /très déséquilibré
- **chirurgie de cataracte (IVT pré , per et post op)**
 - Patient jeune

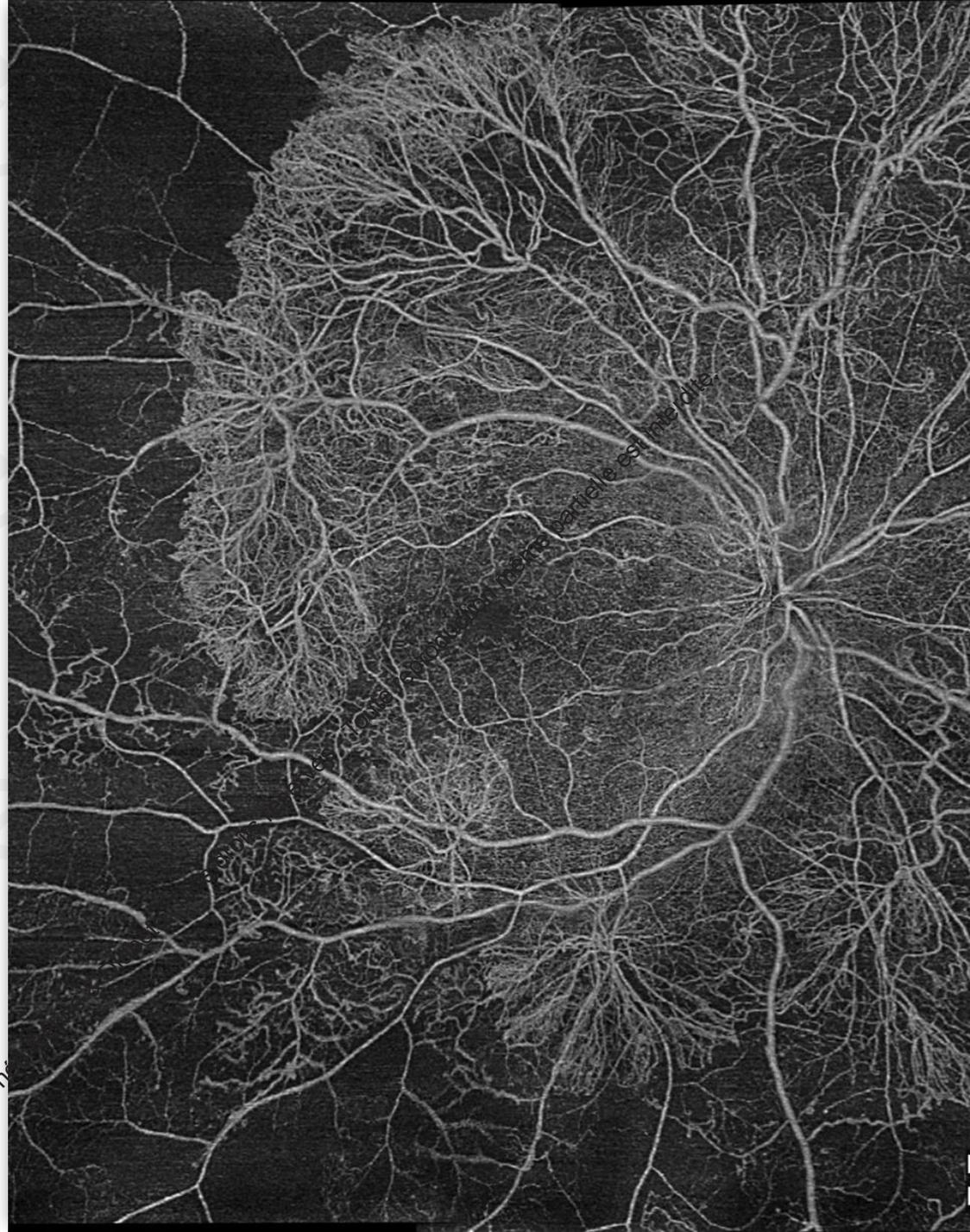
1 à 3 IVT + PRN et surveillance mensuelle ³
PPR dans les 15j qui suivent l'IVT

1- M. Zhao et al. Eye (2020) 34:609–610
2- Feldman-Billard S et al Diabetes Metab 2018
3-Gross J, Protocol S, AMA Ophth 2018

Take home message : IVT et RDP

Les anti VEGF font désormais partie de l'arsenal thérapeutique de la RDP en **ADJUVANT à la PPR**

- notamment dans les formes rapidement évolutives
 - d'autant plus que les néovaisseaux **ne sont pas encore fibrosés**
 - et qu'il existe un OMD associé
- C'est le **TERRAIN** et la croissance des néovx qui guident, plus que la **TAILLE**
- Le crunch syndrom est rare..... mais le cas par cas reste de mise, avec surveillance rapprochée initiale
- Adresser à un chirurgien rétinologue au moindre doute





2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Merci de votre attention

Tel sénior rétine Larib : 06 63 62 43 21



RETINAX



CENTRE
OPHTALMOLOGIQUE
SORBONNE
ST MICHEL

 F-CRIN Network