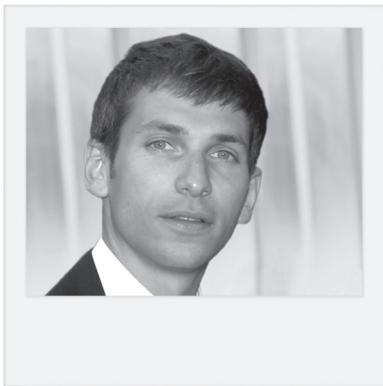


Faut-il limiter la fréquence des injections d'anti-VEGF par crainte de majorer les phénomènes d'atrophie de l'épithélium pigmentaire ?

RÉSUMÉ : Les anti-VEGF sont utilisées lorsqu'une lésion néovasculaire est active, dans le but de freiner la croissance des néovaisseaux et de réduire les phénomènes exsudatifs associés. Les anti-VEGF ont été incriminés dans le développement de l'atrophie chorioretinienne en cas d'administration prolongée. Plusieurs études récentes ont montré qu'il existerait une association entre l'utilisation des anti-VEGF et la présence ou l'apparition de lésions atrophiques. Cependant, aucune étude prospective randomisée n'a, à ce jour, permis de montrer que la progression de l'atrophie était plus importante chez les patients traités par anti-VEGF par rapport aux patients naïfs de tout traitement. Le risque de développer des lésions atrophiques ne doit donc pas faire renoncer au traitement.



→ **B. WOLFF**¹, **V. GUALINO**²,
G. MICHEL¹,
M. MAUGET-FAÏSSE³

¹ Cabinet de la Maison Rouge,
STRASBOURG.

² Clinique Honoré Cave,
MONTAUBAN.

³ Service du Pr Sahel, Fondation
Ophtalmologique Rothschild, PARIS.

Les anti-VEGF ont été incriminés dans le développement de l'atrophie chorioretinienne en cas d'administration prolongée.

L'objet de cet article est de faire le point sur la relation entre l'utilisation des anti-VEGF et l'apparition ou l'aggravation de l'atrophie chorioretinienne dans la DMLA, l'atrophie constituant le stade ultime du vieillissement rétinien [1].

Introduction

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) de type atrophique représente la forme la plus fréquente des DMLA.

L'atrophie chorioretinienne est très souvent retrouvée au cours de l'évolution de cette maladie. Elle se caractérise

par un amincissement rétinien progressif prédominant au niveau de la couche des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire (EP). Une diminution de l'épaisseur de la choroïde est aussi souvent observée.

Dans les formes "précoces" de la DMLA, la résorption progressive du matériel sous-rétinien et sous-épithélial constituant les drusen réticulés et séreux laisse place à des zones d'atrophie des photorécepteurs [2].

Dans les formes "intermédiaires" (sans atrophie centrale) et les formes "tardives" (avec atrophie centrale), les travaux de Holz *et al.* [3] ont montré que l'autofluorescence permettait d'observer l'élargissement dans le temps des zones d'atrophie hypoautofluorescente (**fig. 1**). Rappelons que le risque de progression de l'atrophie a été estimé à plus de 55 % dans la *Beaver Dam Eye*

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

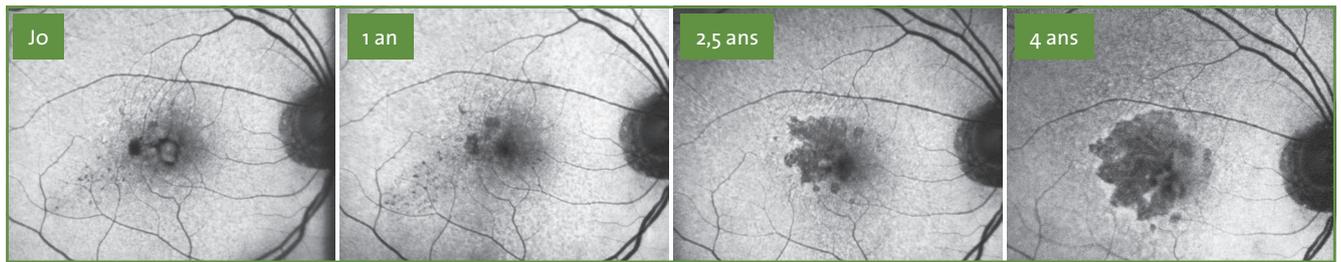


FIG. 1: Progression des zones d'atrophie chez une patiente traitée par anti-VEGF en raison d'une anastomose chorioretinienne.

Study [4] chez des patients naïfs de tout traitement.

La forme exsudative, plus bruyante sur le plan sémiologique, se caractérise par la survenue de néovaisseaux choroïdiens, entraînant des hémorragies sous-rétiniennes et une réaction exsudative sous- et intrarétinienne.

Les deux formes, atrophique et exsudative, coexistent très souvent. Kumar *et al.* [5] ont démontré qu'il existait une progression des zones d'atrophie avec le temps chez les patients présentant une DMLA exsudative. Actuellement, la DMLA exsudative est traitée par injections répétées d'anti-VEGF dont le rôle est d'éviter une perte visuelle sur le long cours. Le mécanisme d'action des anti-VEGF a pour but de freiner la croissance des néovaisseaux et de réduire les phénomènes exsudatifs associés (détachement séreux rétinien, logettes cystoïdes...).

Les anti-VEGF induisent-ils ou aggravent-ils l'atrophie ?

• En théorie

>>> **Rôle du VEGF dans la rétine :** les études sur le VEGF montrent que celui-ci a non seulement des propriétés angiogéniques mais aussi neurotrophiques et neuroprotectrices [6]. Il exerce son action neuroprotectrice en inhibant l'apoptose. Sa neutralisation pourrait donc entraîner un possible risque délétère sur toute la rétine.

>>> **Action sur la choriocapillaire et l'épithélium pigmentaire des anti-VEGF :** une étude récente de Julien *et al.* [7], réalisée chez le singe, a montré que l'aflibercept et le ranibizumab (à un moindre niveau) entraînaient une cascade d'événements cellulaires au niveau de la choroïde et de l'EP (hémolyse, complexes protéiques, hypertrophie des cellules de l'EP) pouvant conduire à la mort cellulaire et secondairement à la formation de lésions atrophiques.

• En pratique

>>> **Dans quelle proportion observe-t-on une aggravation de l'atrophie chorioretinienne ?**

Les anti-VEGF sont utilisées lorsqu'une lésion néovasculaire est active. L'absence de traitement entraîne rapidement une baisse visuelle sévère avec le risque d'apparition d'une cicatrice fibrogliale et/ou atrophique. L'intérêt du traitement est, de ce fait, indubitable.

Des études récentes ont permis d'observer une progression de l'atrophie chez les patients traités par anti-VEGF :

- l'étude CATT [8] comparant le bevacizumab au ranibizumab a montré que chez 15-20 % des patients traités, on notait l'apparition de lésions atrophiques après 2 ans de suivi ;
- l'étude IVAN [9] comparant également les deux précédentes molécules a trouvé un taux d'apparition de lésions atrophiques dans environ 30 % des cas après 2 ans ;

– enfin, l'étude HARBOR [10] regroupant plus de 1 000 patients a observé ce phénomène dans 29 % des cas à 2 ans pour des doses de 0,5 mg de ranibizumab.

>>> **Existe-t-il des facteurs de risque d'évolution vers l'atrophie après traitement anti-VEGF ?**

Le risque d'apparition ou de progression des lésions atrophiques est probablement différent selon le type de néovascularisation choroïdienne. Ainsi, les anastomoses rétinocoroïdiennes et les néovaisseaux de type 2 (autrefois appelés "visibles") auraient un risque accru de développer des zones d'atrophie par rapport aux néovaisseaux de type 1 (ou "occultes") [11].

L'étude HARBOR a également montré que la présence de kystes intrarétiniens et d'atrophie dans l'œil adelphe prédisposait au développement de zones d'atrophie chez les patients traités par ranibizumab. À l'inverse, un détachement séreux rétinien pourrait constituer un facteur protecteur vis-à-vis de l'atrophie.

>>> **La dose d'anti-VEGF influe-t-elle sur le développement de l'atrophie ?**

Les études CATT, IVAN et HARBOR ont, toutes les trois, retrouvé une incidence de l'atrophie plus marquée chez les patients traités par un protocole mensuel par rapport à ceux ayant bénéficié d'un traitement à la demande (PRN). En revanche, à la dose de 2 mg,

il n'y avait pas de différence entre le PRN et le traitement mensuel.

Une augmentation de la dose de ranibizumab (2 mg vs 0,5 mg) ne semble donc pas augmenter le risque de progression de l'atrophie. Les études n'ont par ailleurs pas mis en évidence de risque plus marqué pour une molécule anti-VEGF par rapport aux autres.

Ces études semblent donc montrer qu'il existe une association entre l'utilisation des anti-VEGF et la présence ou l'apparition de lésions atrophiques. Cependant, aucune étude prospective randomisée n'a, à ce jour, permis de montrer que la progression de l'atrophie était plus importante chez les patients traités par anti-VEGF par rapport aux patients naïfs de tout traitement.

>>> Dans notre pratique courante

De nombreuses études cliniques se basent sur des schémas de traitement proactifs. Le fait qu'un traitement mensuel augmente l'incidence de l'atrophie par rapport à un traitement PRN incite à la prudence vis-à-vis des protocoles de traitements proactifs afin d'éviter tout traitement inutile.

Cependant, l'objectif d'assécher la rétine lors d'un traitement par anti-VEGF doit rester une priorité, même si l'on voit apparaître ou grandir des territoires d'atrophie. Il est important de souligner que les résultats fonctionnels des études de "vraie vie" (lumière, lueur...), dans lesquelles les patients sont souvent moins traités, sont toujours inférieurs à ceux des études au protocole de traitements mensuels.

Il faut aussi noter que, dans certains cas, l'apparition d'une lésion atrophique peut correspondre à la cicatrisation de la lésion néovasculaire. Cette forme d'atrophie ne doit donc pas inciter à sous-traiter, car l'atrophie constitue la finalité du traitement.

POINTS FORTS

- ➔ Les anti-VEGF sont utilisées lorsqu'une lésion néovasculaire est active.
- ➔ Une augmentation ou l'apparition de zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire ont été observées chez les patients traités par anti-VEGF au long cours.
- ➔ Une progression des zones d'atrophie est également observée sans traitement.
- ➔ L'objectif d'assécher la rétine lors d'un traitement par anti-VEGF doit rester une priorité.

Conclusion

L'atrophie chorioretinienne observée au cours des traitements anti-VEGF peut correspondre à l'évolution naturelle de la DMLA, ou à une action iatrogène des anti-VEGF. Aucune étude n'a été, à ce jour, paramétrée pour mesurer de façon fiable le risque de développer ou augmenter des zones d'atrophie chorioretinienne au cours d'un traitement par anti-VEGF. Rappelons aussi que les mesures de l'atrophie dans les différentes études randomisées n'utilisent jamais les clichés en autofluorescence (examen de référence pour évaluer l'atrophie).

Le risque de développer des lésions atrophiques ne doit donc pas faire renoncer au traitement. Il est préférable pour un patient d'avoir une rétine sèche qu'œdémateuse. L'utilisation concomitante dans l'avenir de traitements pour la forme atrophique de la DMLA, ou de traitements neurotrophiques, devrait contrecarrer ou atténuer cette évolution actuellement inévitable. La recherche du nombre optimal d'injections pour chaque patient reste probablement la meilleure attitude.

Bibliographie

1. MAGUIRE P *et al.* Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*, 1986;102:621-625.
2. ALTEN F *et al.* Current knowledge on reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2015;99:717-722.
3. HOLZ FG *et al.* Fundus autofluorescence imaging in dry AMD: 2014 Jules Gonin lecture of the Retina Research Foundation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015;253:7-16.
4. KLEIN R *et al.* The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 1997;104:1804-1812.
5. KUMAR N *et al.* Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2013;33:1605-1612.
6. GÓRA-KUPILAS K *et al.* The neuroprotective function of vascular endothelial growth factor (VEGF) *Neuropathol*, 2005;43:31-39.
7. JULIEN S *et al.* Different effects of intravitreally injected ranibizumab and aflibercept on retinal and choroidal tissues of monkey eyes. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:813-825.
8. GRUNWALD JE *et al.* Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2014;121:150-161.
9. CHAKRAVARTHY U *et al.* Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*, 2013;382:1258-1267.
10. SADDI S *et al.* Development of Atrophy in Neovascular AMD Treated with Anti-VEGF Therapy: Results of the HARBOR Study. AAO 2014.
11. XU L *et al.* Geographic atrophy in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2014 Nov 10. [Epub ahead of print]

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.