

I JIFRO – Myopie forte



F. FAJNKUCHEN
Centre d'Imagerie et
de Laser, PARIS,
Hôpital Avicenne,
BOBIGNY.

Néovaisseaux du myope fort : comment les traiter avec les anti-VEGF

La myopie forte est la première cause de néovaisseau choroïdien (NVC) chez le sujet de moins de 50 ans [1] (fig. 1). On estime que 5 à 10 % des myopes forts vont développer des NVC. Le pronostic des NVC du myope fort est redoutable : plus de 95 % de ces patients auront une acuité visuelle inférieure à 1/10 en l'absence de traitement [2]. Le handicap visuel que génère cette affection est d'autant plus sévère que l'atteinte est bilatérale dans environ 30 % des cas.

L'avènement des anti-VEGF a considérablement modifié le pronostic des NVC du myope fort. L'objectif de cet article est de rappeler ce que l'on peut attendre de ce type de traitement sur le court et le long terme, et de faire le point sur les stratégies de traitement.

Diagnostic et choix du traitement

1. Les anti-VEGF : le traitement de première intention

Les anti-VEGF sont sans équivoque le traitement exclusif en première intention des NVC du myope fort. Il n'y a pas d'autres alternatives raisonnables de première intention [3].

La photocoagulation, utilisée avant l'avènement de la PDT puis des anti-VEGF, avait de nombreux inconvénients. Elle avait peu d'indications, dans la mesure où la plupart des NVC avait une composante rétrofovéolaire ; elle comportait un taux très élevé de récurrences ; et enfin le pronostic fonctionnel était souvent compromis par

l'élargissement progressif des cicatrices de laser.

La PDT, quant à elle, ne faisait que limiter la baisse de vision et, dans les études contrôlées, n'apportait pas un bénéfice fonctionnel supérieur à la simple surveillance au terme de deux ans de suivi.

Très vite, les premières séries rapportant l'expérience des anti-VEGF dans le traitement des NVC de la myopie forte, ont imposé les anti-VEGF comme le traitement de référence en 1^{re} intention. Ce choix a ensuite été validé par deux grandes études contrôlées, ayant abouti à des AMM, l'étude RADIANCE pour le ranibizumab [4] et l'étude MYRROR pour l'affibercept [5].

2. Que peut-on attendre sur le plan fonctionnel des anti-VEGF dans la prise en charge des NVC de la myopie forte ?

Les résultats des études RADIANCE et MYRROR sont concordants, les anti-VEGF autorisent en un gain moyen voisin de 14 lettres à 12 mois, avec près de la moitié des patients qui gagnent plus de 15 lettres d'acuité visuelle à 1 an. Dans les études RADIANCE et MYRROR, les acuités visuelles initiales étaient comprises entre 2 et 3/10, si bien qu'à la fin de la première année de traitement, le seuil d'acuité visuelle de 5/10 était souvent franchi [4,5].

Un certain nombre de paramètres apparaissent prédictifs d'un plus grand gain d'acuité visuelle final : une bonne acuité visuelle initiale, un NVC de petite taille, une localisation non rétrofovéolaire,

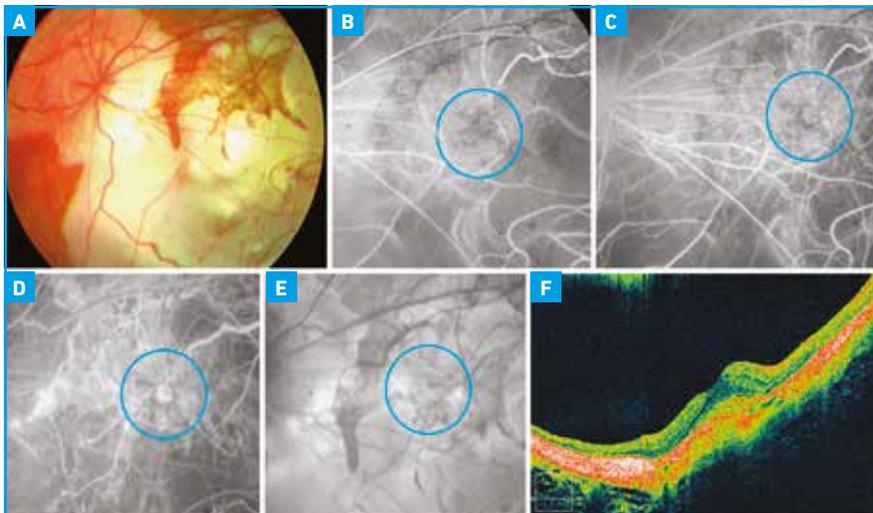


Fig. 1 : NVC de la myopie forte. Le diagnostic n'est pas toujours aisé. En rétino-graphie (A), le NVC peut passer inaperçu au sein de la choroïdose myopique. En angiographie à la fluorescéine, le NVC est de petite taille et diffuse peu (B à E). En OCT, le NVC exsude peu (F).

un jeune âge, et une absence d'atrophie associée [6].

Comment traiter les NVC de la myopie forte par des anti-VEGF : le court et moyen terme

1. Traiter tôt

En premier lieu, il convient de traiter tôt. Différentes études ont évalué l'impact sur l'acuité visuelle d'un retard à l'instauration d'un traitement.

L'étude MYRROR a comparé des patients traités par aflibercept à des patients qui ne pouvaient avoir d'injections avant la 24^e semaine (groupe contrôlé). À partir de la 24^e semaine, tous les patients pouvaient bénéficier d'IVT. Dans le groupe, où le traitement a été retardé de 24 semaines, le gain final d'acuité visuelle a été de +3,9 lettres, *versus* +13,5 lettres dans le groupe qui a été traité dès le début par aflibercept, soit une différence de près de 10 lettres [5].

De la même manière, l'étude RADIANCE a comparé des patients traités par ranibizumab à des patients qui ne pouvaient pas avoir d'IVT avant le 3^e mois, mais qui ont bénéficié initialement d'une PDT. À partir du 3^e mois, tous les patients pouvaient bénéficier d'IVT. Dans le groupe où le traitement a été retardé de 3 mois, le gain final d'acuité visuelle a été de +9,3 lettres, *versus* +13,8 à +14,4 lettres dans le groupe qui a été traité dès le début par ranibizumab, soit une différence de près de 5 lettres [4].

Enfin, une dernière étude a comparé 3 groupes, un groupe où le traitement était instauré moins de 14 jours après le diagnostic, un second où le traitement était instauré entre 15 jours et 56 jours, et un dernier groupe où le traitement était instauré après 2 mois. C'est dans le groupe où le traitement a été instauré au cours des 2 premières semaines que l'on constate le meilleur gain d'acuité visuelle final [7]. Au total, il convient

de ne pas retarder l'instauration du traitement.

2. La phase d'induction, comment traiter initialement ?

Faut-il, comme dans la DMLA, faire initialement 3 IVT ? Ou peut-on se contenter d'une seule IVT initiale ? La plupart des séries initiales utilisaient un protocole de type une seule injection initiale suivi d'un régime de réinjection en cas de récurrence (1 puis PRN). En ce qui concerne, les études de phase III (MYRROR, RADIANCE et BRILLANCE), aucune n'a utilisé un régime initial systématique de 3 injections.

En termes d'acuité visuelle, sur l'ensemble des patients, les études comparant un régime 1 puis PRN à un régime 3 puis PRN, n'ont pas trouvé de bénéfice fonctionnel à réaliser 3 injections initiales [3]. Les AMM du ranibizumab et de l'aflibercept stipulent que le traitement sera débuté par une injection unique.

Cependant en 2016, une sous analyse de l'étude RADIANCE, vient nuancer ce propos : les yeux avec de grands NVC peuvent avoir besoin de plus d'IVT à la phase initiale [6]. Ce constat a également été fait par un consensus d'experts qui a rédigé, dès 2014, des recommandations françaises sous l'égide de la Fédération France Macula (FFM) : *“Dans le contexte de la myopie forte, la FFM recommande la réalisation d'une IVT unique suivie de retraitements à la demande (PRN), basés sur les signes d'activité de la maladie. Cependant, devant des néovaisseaux très exsudatifs et/ou de grande taille, une phase d'induction de 3 IVT suivie d'un protocole PRN, pourrait constituer une alternative raisonnable. Cette situation est plus volontiers rencontrée chez les sujets de plus de 50 ans”* [8].

3. Les récurrences

Les NVC du myope fort traités par anti-VEGF récidivent peu. Dans l'étude RADIANCE, 31 % des patients n'ont

3-14 jours	15-56 jours	57-180 jours
19 %	25 %	52 %

Fig. 2 : Impact d'un retard à l'instauration du traitement sur la fréquence de la récurrence. D'après Kasahara et al. [10].

eu besoin que d'une IVT. Au cours de la première année de traitement, 50 % des patients de l'étude RADIANCE n'ont pas eu besoin de plus de 2 IVT [4], et 50 % des patients de l'étude MYRROR n'ont pas eu besoin de plus de 3 IVT [5]. De manière générale, les patients ont besoin de peu d'IVT, même si leur nombre diffère en fonction des études [9]. Dans les études de phase III, le nombre moyen d'IVT au cours de la première année est proche de 3. Certaines séries avec un long suivi rapportent parfois un nombre d'IVT très bas, allant jusqu'à seulement 1,7 IVT en 6 ans [10-12] (**fig. 2**).

Un certain nombre de facteurs prédisposent à la récurrence : une grande taille du néovaisseau, une choroïde mince, un retard à l'instauration du traitement, les populations caucasiennes semblent plus récidiver que les populations asiatiques [3,6].

Les récurrences surviennent le plus souvent précocement au cours du suivi. Dans l'étude de phase II REPAIR, 50 % des patients ont eu besoin d'une nouvelle IVT avant le 2^e mois [13]. Dans l'étude MYRROR, au premier trimestre, la médiane du nombre d'IVT est de 2, au cours des trois trimestres suivants, la médiane est de 0. Enfin dans l'étude RADIANCE, après 6 mois, seuls 37 % des patients ont besoin d'IVT. On le voit, c'est surtout au cours des 3 premiers mois, que les NVC récidivent. Par la suite, le besoin en injections diminue. Les séries comportant un long suivi confirment ce point. Dans l'étude avec le plus long suivi, 88 % des

JIFRO – Myopie forte

patients n'ont pas eu besoin d'injection au cours de la 9^e année [14] (fig. 3).

Étant donné que les NVC du myope fort récidivent peu, toutes les études de phase 3 mettent en œuvre une stratégie de type PRN après la première injection ; on surveille le patient et on ne traite que si apparaissent des signes de récurrence. Cette surveillance sera d'autant plus rapprochée que l'on sera au début du suivi, car c'est dans cette période que la probabilité de récurrence est la plus élevée. C'est ce que résument les recommandations de la FFM : “La FFM recommande un suivi mensuel les 3 premiers mois, puis un espacement de la surveillance prudent et progressif en l'absence de récurrence néovasculaire. Le patient devra toujours être informé de la nécessité de consulter en urgence en cas de baisse visuelle récente ou de nouvelles métamorphopsies” [8].

Le suivi sur le long terme

Plusieurs séries avec des suivis supérieurs à 4 ans permettent d'appréhender le devenir des patients myopes forts ayant des NVC traités par anti-VEGF. Quasiment toutes les études font le même constat, le gain d'acuité visuelle obtenu au cours de la première année se maintient la seconde et troisième année, puis décline à partir de la 4^e année, avec une différence d'acuité visuelle par rapport à la *baseline* qui n'est plus statistiquement significative. C'est ce que l'on constate par exemple dans l'étude de Pastore *et al.* [14]. Kasahara *et al.* montrent que cette baisse progressive de l'acuité visuelle est concomitante de l'installation progressive d'une atrophie qui vient compromettre les gains d'acuité visuelle [10].

En conclusion, voici le message que l'on peut donner à nos patients au regard des données préalablement exposées concernant la prise en charge des NVC du myope fort par anti VEGF : “Le traitement permet de réduire significativement le handicap visuel ; vous aurez besoin de

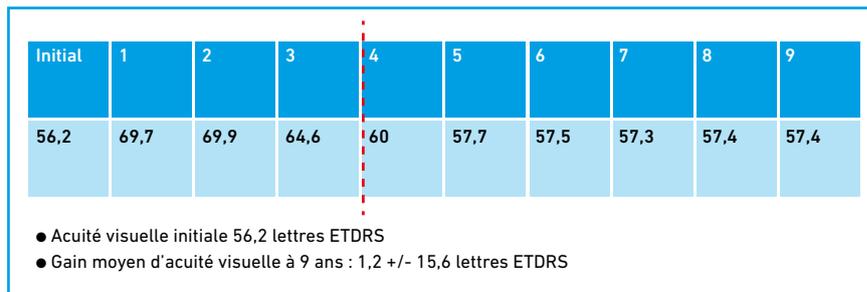


Fig. 3 : Évolution de l'acuité visuelle sur 9 ans. D'après Pastore *et al.* [14].

peu d'IVT au cours de la première année : 1 seule IVT dans 30 % des cas, 2 à 3 IVT dans la moitié des cas ; les récurrences sont plus fréquentes au cours des 3 premiers mois et moins fréquentes après 6 mois ; de manière générale, le nombre d'injections a tendance à diminuer avec le temps, et enfin la tolérance du traitement est bonne, avec une absence d'augmentation du risque de décollement de rétine”.

BIBLIOGRAPHIE

1. COHEN SY, LAROCHE A, LEGUEN Y *et al.* Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology*, 1996;103:1241-1244.
2. YOSHIDA T, OHNO-MATSUI K, YASUZUMI K *et al.* Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up. *Ophthalmology*, 2003;110:1297-1305.
3. CHEUNG CMG, ARNOLD JJ, HOLZ FG *et al.* Myopic Choroidal Neovascularization: Review, Guidance, and Consensus Statement on Management. *Ophthalmology*, 2017;124:1690-1711.
4. WOLF S, BALCIUNIENE VJ, LAGANOVSKA G *et al.* RADIANCE Study Group. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*, 2014;121:682-692.
5. IKUNO Y, OHNO-MATSUI K, WONG TY *et al.* MYRROR Investigators. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology*, 2015;122:1220-1227.
6. HOLZ FG, TUFAIL A, LEVEZIEL N *et al.* RADIANCE Study Group. Ranibizumab in Myopic Choroidal Neovascularization: A Subgroup Analysis by Ethnicity, Age, and Ocular Characteristics in RADIANCE. *Ophthalmologica*, 2016;236:19-28.
7. MOON BG, CHO AR, LEE J *et al.* Improved Visual Outcome and Low Recurrence with Early Treatment with Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor in Myopic Choroidal Neovascularization. *Ophthalmologica*, 2017;237:128-138.
8. LEVEZIEL N, QUARANTA-EL MAFTOUHIB M, LALLOUM F *et al.* Fédération France Macula. Treatment of myopic choroidal neovascularization: recommendations of the Fédération France Macula. *J Fr Ophtalmol*, 2014;37:320-328.
9. COHEN SY, NGHIEM-BUFFET S, GRENET T *et al.* Long-term variable outcome of myopic choroidal neovascularization treated with ranibizumab. *Jpn J Ophthalmol*, 2015;59:36-42.
10. KASAHARA K, MORIYAMA M, MOROHOSHI K *et al.* Six-year outcomes of intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in patients with pathologic myopia. *Retina*, 2017;37:1055-1064.
11. RUIZ-MORENO JM, MONTERO JA, ARAIZ J *et al.* Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: six years outcome. *Retina*, 2015;35:2450-2456.
12. HEFNER L, GERDING H. 6-Year Results of CNV Secondary to Pathological Myopia Treated with Ranibizumab. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2017;234:483-486.
13. TUFAIL A, NARENDHAN N, PATEL PJ *et al.* Ranibizumab in myopic choroidal neovascularization: the 12-month results from the REPAIR study. *Ophthalmology*, 2013;120:1944-1945.
14. PASTORE MR, CAPUANO V, BRUYÈRE E *et al.* Nine-Year Outcome of Ranibizumab Monotherapy for Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia. *Ophthalmologica*, 2017.

L'auteur a déclaré exercer des fonctions de consultant pour les laboratoires Allergan, Bayer et Novartis.