

Brèves

Quel anti-VEGF pour les néovaisseaux de type III de la DMLA ?

CHO HJ, HWANG HJ, KIM HS *et al.* Intravitreal aflibercept and ranibizumab injections for type 3 neovascularization. *Retina*, 2018;38:2150-2158.

Les néovaisseaux de type III de la DMLA, ou “*Retinal Angiomatous Proliferation*” (RAP), ou encore “anastomoses chorioretiniennes”, représentent 5 à 34 % des formes exsudatives de la maladie (**fig. 1**). Ces néovaisseaux se développent principalement dans la rétine neurosensorielle [1]. La pathogénie de ces néovaisseaux est encore discutée et deux mécanismes principaux pourraient être impliqués : une prolifération néovasculaire prenant son origine dans le plexus rétinien profond et l’extension intrarétinienne d’une néovascularisation de type I (initialement sous-épithéliale) [1-3].

Par ailleurs, ce type de néovaisseaux est régulièrement associé à la présence de pseudodrusen réticulés et au développement d’une atrophie géographique. Plusieurs études ont aussi montré la fréquence des amincissements choroïdiens chez les patients ayant des néovaisseaux de type III.

Le traitement des formes exsudatives de la DMLA repose principalement sur les anti-VEGF intravitréens et deux molécules sont principalement utilisées, le ranibizumab et l’aflibercept. En pratique courante, l’efficacité de ces deux molécules est considérée comme assez équivalente. Le choix d’une molécule ou d’une autre est parfois influencé par les antécédents du patient (le moindre passage systémique du ranibizumab peut inciter à l’utiliser plus facilement chez les patients ayant eu un antécédent d’infarctus ou d’AVC bien que les études princeps ayant validé l’aflibercept n’aient pas montré d’événement cardiovasculaire particulièrement fréquent ou important chez les patients étudiés [4]). Pour mémoire, le ranibizumab bloque le VEGF-A alors que l’aflibercept bloque à la fois le VEGF-A, le VEGF-B et le PGF (*Placenta Growth Factor*).

Plusieurs auteurs ont évoqué la possibilité que les anti-VEGF puissent majorer le développement d’une atrophie géographique (AG) chez les patients traités pour des néovaisseaux [5]. On considère néanmoins que la relation entre les traitements anti-VEGF et l’AG n’est pas vraiment établie et que si elle était établie elle concernerait probablement le moyen ou le long terme alors que les anti-VEGF apportent des bénéfices importants à court terme.

L’étude de l’équipe coréenne publiée dans le numéro de novembre de *Retina* est la première étude comparative de ces deux anti-VEGF vis-à-vis des néovaisseaux de type III. Bien qu’elle soit rétrospective et monocentrique, elle a l’intérêt d’un effectif relativement important et d’une analyse qui fait intervenir le mode d’action des deux molécules.

63 yeux (chez 58 patients) initialement naïfs de tout traitement présentant des néovaisseaux de type III ont été analysés rétrospectivement. Les yeux ont été traités par injections intravitréennes d’aflibercept ou de ranibizumab. Tous les patients ont été traités en utilisant une série initiale de trois injections mensuelles, suivies par des injections supplémentaires si elles apparaissaient nécessaires (PRN).

Les résultats visuels et anatomiques du traitement ont été évalués après 12 mois avec une évaluation de l’acuité visuelle, de l’épaisseur rétinienne centrale et de l’évolution de l’atrophie géographique. L’AG était évaluée sur les rétino-graphies couleurs, l’OCT-SD (Spectralis), les clichés en autofluorescence et l’angiographie à la fluorescéine. Elle était définie suivant l’apparition de zones arrondies hypopigmentées d’au moins 250 µm de diamètre entre les arcades vasculaires avec des bords abrupts et une trop bonne visibilité de la choroïde sous jacente en angiographie comme en OCT. Les déchirures de l’épithélium pigmentaire maculaire survenant au cours du traitement n’étaient pas considérées comme des plages d’atrophie géographique.

La moyenne des meilleures acuités visuelles corrigées dans le groupe traité par l’aflibercept (**21 yeux**) (logarithme de l’angle de résolution minimal) s’est améliorée de $0,71 \pm 0,42$ (équivalent de Snellen ; 20/102) à $0,54 \pm 0,39$ (20/69) après 12 mois de traitement ($p = 0,022$). De même, dans le groupe traité par ranibizumab (**42 yeux**), la moyenne des meilleures acuités visuelles corrigées s’est améliorée, passant de $0,68 \pm 0,38$ (20/95) à $0,53 \pm 0,36$ (20/67) à 12 mois. L’épaisseur rétinienne centrale a diminué dans le groupe traité par l’aflibercept de 356 ± 139 µm à 212 ± 155 µm et dans le groupe traité au ranibizumab de 348 ± 177 µm à 208 ± 161 µm ($p = 0,014$ et $p = 0,017$, respectivement).

Au terme du suivi, le nombre moyen des injections par patient n’était pas significativement différent entre les deux groupes ($4,53 \pm 1,33$ dans le groupe aflibercept contre $4,87 \pm 1,55$ dans le groupe ranibizumab).

Il n’y avait pas de différence significative entre les groupes concernant l’amélioration de l’acuité visuelle ou la diminution de l’épaisseur rétinienne centrale. Toutefois, l’atrophie géographique est apparue significativement plus fréquente dans le groupe traité par l’aflibercept (42,9 % des yeux), que dans le groupe traité par le ranibizumab (19,0 % des yeux) ($p = 0,045$).

Ainsi, le premier résultat de cette étude est l’efficacité équivalente des deux anti-VEGF en termes d’acuité visuelle et de diminution de l’épaisseur rétinienne centrale.

Les auteurs discutent les éléments qui pourraient expliquer la fréquence des atrophies géographiques dans le groupe des patients traités par aflibercept. Les néovaisseaux de type III

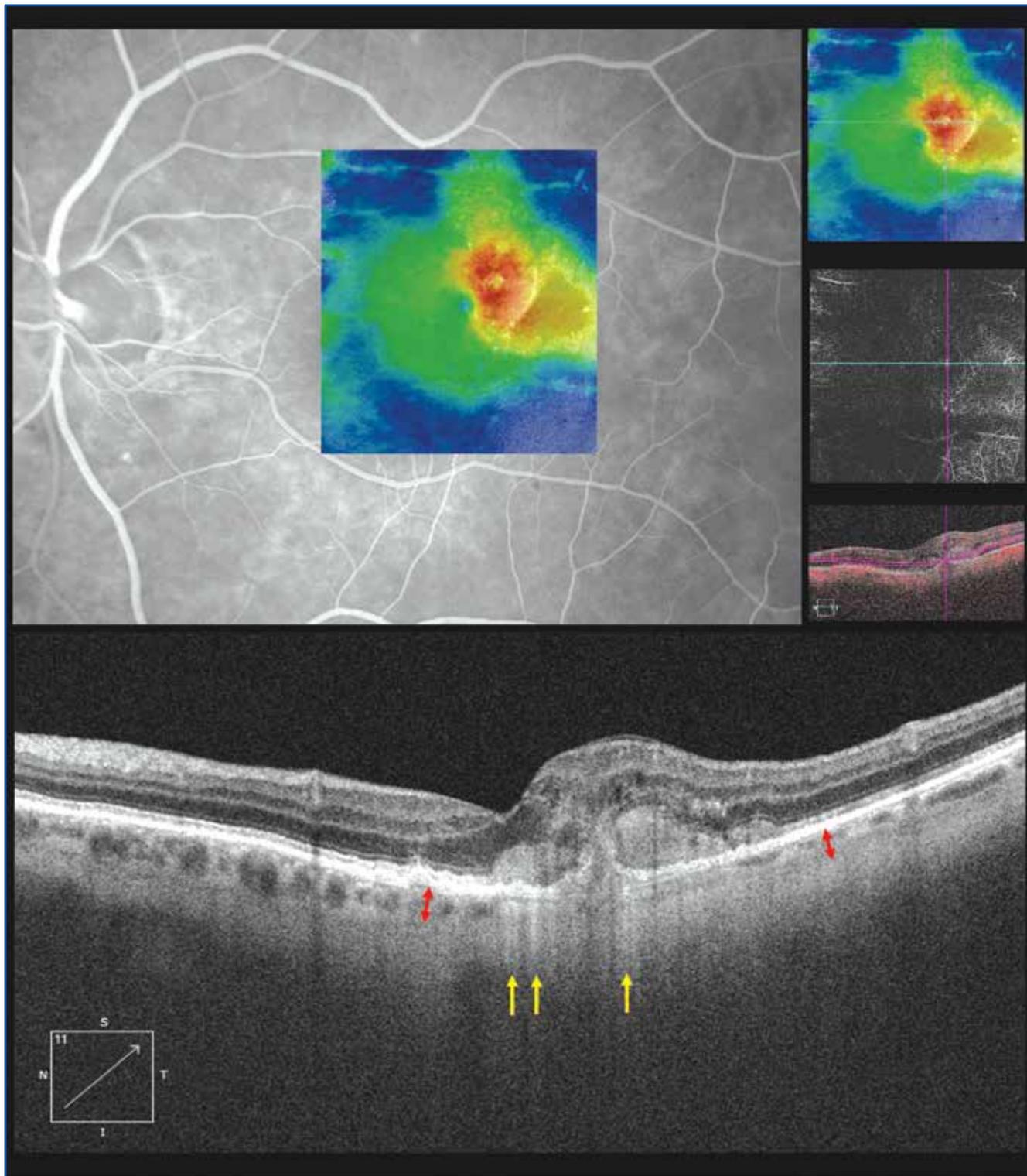


Fig. 1 : Néovaisseaux de type III. Le *mapping* de l'OCT est apposé sur le cliché intermédiaire de l'angiographie à la fluorescéine. À droite, les clichés d'OCT-angiographie (Cirrus 5 000) montrent un flux intrarétinien correspondant aux néovaisseaux. En bas, la coupe d'OCT-B permet aussi de repérer les néovaisseaux. On note le relatif amincissement choroïdien (**flèches rouges**) et l'atrophie de l'épithélium pigmentaire (**flèches jaunes**) (clichés T. Desmettre).

Brèves

représentent en eux-mêmes un facteur de risque de développement d'une AG au cours des traitements par anti-VEGF [6, 7]. L'aflibercept aurait un effet particulier sur la choroïde des patients traités. Une étude récente a montré que l'épaisseur de la choroïde diminuerait davantage après traitement par aflibercept qu'après traitement par ranibizumab [8]. Selon les auteurs, une diminution relative de la perfusion choroïdienne pourrait expliquer ce résultat sur l'atrophie géographique. Les patients qui présentent des néovaisseaux de type III ayant souvent un relatif amincissement de la choroïde pourraient être plus sensibles à l'effet de l'aflibercept sur celle-ci.

On remarquera que les critères OCT d'évaluation de l'atrophie utilisés par les auteurs n'étaient cependant pas tout à fait ceux définis par les études récentes [9], ce qui peut avoir diminué la détection des plages d'atrophie récentes. Les auteurs mesureraient ici surtout l'atrophie de l'épithélium pigmentaire (et non pas l'atrophie de la neurorétine sus-jacente).

Une remarque des auteurs concerne le rythme des traitements. Une étude a en effet montré l'intérêt des rythmes personnalisés avec l'aflibercept plutôt que des rythmes mensuels pour les néovaisseaux de type III [10] de façon à conserver l'efficacité de l'anti-VEGF en limitant le risque d'effet secondaire.

Les résultats de l'étude peuvent être relativisés. La proportion de 42,9 % d'AG à 12 mois du groupe aflibercept semble importante par rapport à ce qui est habituellement observé en pratique clinique lorsque tous les sous-types de néovaisseaux sont confondus. On peut rappeler ici les résultats de l'étude anatomo-pathologique de Green publiée en 1999, avant l'ère des anti-VEGF. L'auteur montrait que l'incidence de l'AG chez des patients ayant des cicatrices disciformes séquellaires de néovaisseaux choroïdiens de la DMLA était de l'ordre de 37 % [11].

Il s'agit d'une étude rétrospective et en outre le choix de l'anti-VEGF n'était pas fait par tirage au sort. Néanmoins, les deux groupes de patients, bien que différents par leurs effectifs, ne montrent pas de différence initiale évidente sur le type ou le stade de la lésion. L'effectif des deux groupes est relativement restreint mais il s'agit actuellement de la plus grande série publiée concernant les néovaisseaux de type III avec comparaison des résultats thérapeutiques. Enfin, les auteurs font remarquer qu'ils n'ont mesuré que l'incidence des plages d'atrophie géographique et non leur évolution au cours du suivi.

En pratique, il apparaît donc utile de confirmer ces résultats par une étude avec tirage au sort avec un effectif plus important. Si les résultats de cette étude se confirmaient, on pourrait discuter de l'utilisation du ranibizumab chez les patients avec néovaisseaux de type III relativement jeunes ayant la perspective d'un suivi à long terme. Chez des patients plus âgés, le suivi à court terme peut apparaître plus important et le choix de

l'anti-VEGF vise surtout à réduire l'exsudation. L'observation d'une atrophie géographique chez 19,0 % des patients traités par ranibizumab incite en tous cas à l'adaptation personnalisée du rythme des injections quel que soit l'anti-VEGF utilisé pour les néovaisseaux de type III.

BIBLIOGRAPHIE

1. FREUND KB, HO IV, BARBAZETTO IA *et al.* Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina*, 2008;28:201-211.
2. YANNUZZI LA, NEGRAO S, IIDA T *et al.* Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*, 2001;21:416-434.
3. TAN AC, DANSINGANI KK, YANNUZZI LA *et al.* Type 3 neovascularization imaged with cross-sectional and en face optical coherence tomography angiography. *Retina*, 2017;37:234-246.
4. SCHMIDT-ERFURTH U, KAISER PK, KOROBELNIK JF *et al.* Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*, 2014;121:193-201.
5. GEMENETZI M, LOTERY AJ, PATEL PJ. Risk of geographic atrophy in age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-VEGF agents. *Eye*, 2017;31:1-9.
6. GRUNWALD JE, DANIEL E, HUANG J *et al.* Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2014;121:150-161.
7. XU L, MREJEN S, JUNG JJ *et al.* Geographic atrophy in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2015;35:176-186.
8. KIM JH, LEE TG, CHANG YS *et al.* Short-term choroidal thickness changes in patients treated with either ranibizumab or aflibercept: a comparative study. *Br J Ophthalmol*, 2016;100:1634-1639.
9. SADDHA SR, GUYMER R, HOLZ FG *et al.* Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*, 2018;125:537-548.
10. CHEN X, AL-SHEIKH M, CHAN CK *et al.* Type 1 versus type 3 neovascularization in pigment epithelial detachments associated with age-related macular degeneration after anti-vascular endothelial growth factor therapy: a Prospective Study. *Retina*, 2016;36:S50-S64.
11. GREEN WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis*, 1999;5:27.



T. DESMETTRE

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE
London International Medical Centre,
LONDRES.