Revues générales

Les anti-VEGF améliorent-ils la perfusion périphérique ?

RÉSUMÉ : L'arrivée des anti-VEGF a révolutionné le traitement et le pronostic de l'œdème maculaire de la rétinopathie diabétique (RD) et des occlusions veineuses rétiniennes (OVR), mais ne doit pas faire oublier pour autant la périphérie rétinienne. En effet, les injections d'anti-VEGF vont modifier l'aspect du fond d'œil, faisant diminuer les lésions élémentaires de la RD et disparaître les hémorragies dans les OVR. Cependant, cette modification ne signifie pas nécessairement reperfusion, et le rôle des anti-VEGF dans la perfusion rétinienne périphérique reste débattu et apparaît le plus souvent suspensif.

Si l'hypothèse d'une amélioration de la perfusion a été longtemps soutenue, les données les plus récentes de la littérature suggèrent à l'inverse que les anti-VEGF ne modifient pas la perfusion périphérique de la RD, tout du moins à court terme. Dans les formes œdémateuses d'OVR, il pourrait y avoir un effet protecteur des anti-VEGF au début de la maladie et en traitement mensuel, mais qui diminuerait en traitement PRN. Dans les formes sévères d'OVR ischémiques, les anti-VEGF ne semblent pas pouvoir stopper la progression de la non-perfusion.

S. NGHIÊM-BUFFET
Centre d'Ophtalmologique Imagerie et de Laser, PARIS,
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Les anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) ont largement démontré leur efficacité dans l'œdème maculaire (OM) de la rétinopathie diabétique (RD) et des occlusions veineuses rétiniennes (OVR), grâce à des études randomisées permettant ainsi d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et le remboursement dans ces indications. Cependant, le rôle des anti-VEGF sur la perfusion rétinienne reste encore débattu. Si l'hypothèse d'une amélioration de la perfusion a été longtemps soutenue, les données les plus récentes de la littérature suggèrent à l'inverse que les anti-VEGF ne modifient pas la perfusion périphérique.

Rôle théorique des anti-VEGF dans l'amélioration de la perfusion périphérique

En cancérologie, certains travaux ont montré que les agents anti-angiogéniques, en bloquant le VEGF systémique, pouvaient améliorer transitoirement la perfusion tumorale en permettant un remodelage de la vascularisation tumorale aberrante vers une structure vasculaire normale mieux organisée et moins perméable, rendant ainsi la tumeur plus sensible à l'oxygène et aux chimiothérapies [1, 2].

Beaucoup plus récemment, il a été démontré chez la souris que l'augmentation des niveaux de VEGF entraînait une obstruction des vaisseaux rétiniens par leucostase, responsable alors d'une occlusion vasculaire et d'une hypoxie. La suppression du VEGF pouvait ensuite réduire cette leucostase, levant ainsi l'obstruction et permettant une reperfusion des vaisseaux occlus [3].

Quels sont les arguments en faveur d'une amélioration de la perfusion périphérique par les anti-VEGF dans la littérature ?

1. Dans la rétinopathie diabétique

Certains articles retrouvent une amélioration de la sévérité de la RD, un

Revues générales

ralentissement de la non-perfusion, voire même une reperfusion dans la rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP). Plusieurs analyses *post-hoc* des études randomisées sur les anti-VEGF ont conclu à une amélioration de la RD périphérique sous traitement anti-VEGF, permettant au ranibizumab [4, 5] et à l'aflibercept [6, 7] d'obtenir l'autorisation de la *Food and Drug Administration* (FDA) pour le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP) chez les patients présentant un œdème maculaire diabétique (OMD). Plus récemment, l'autorisation du ranibizumab a été étendue par la FDA en avril 2017 au traitement de la RD périphérique même en l'absence d'OMD associé, suite aux résultats de l'étude du Protocol T du DRCR.net [8].

Tous ces études montrent effectivement une amélioration du stade de la RD évaluée selon la classification ETDRS, basée sur des photographies en couleur du fond d'œil (*Diabetic Retinopathy Severity Scale* [DRSS]). Ainsi, une diminution du nombre de lésions élémentaires (hémorragies, microanévrismes, néovaisseaux) a été observée dans 25 à 38 % des cas et la régression totale des néovaisseaux prérétiniens dans 22 à 30 % des cas (***fig. 1 à 3***).

Cependant, la disparition de lésions élémentaires de la RD sous anti-VEGF ne signifie pas nécessairement reperfusion rétinienne périphérique. Et dans toutes ces études, l'angiographie à la fluorescéine n'a pas été utilisée de façon systématique standardisée pour quantifier la non-perfusion rétinienne.

Dans une sous-analyse de RISE and RIDE, Campochiaro *et al.* ont montré que les injections mensuelles de ranibizumab peuvent ralentir sans prévenir de façon constante l'occlusion capillaire chez les patients avec un OMD [9]. Ainsi, le pourcentage de patients sans zone de non-perfusion centrale entre *baseline* et 24 mois a diminué dans le groupe *sham*, alors qu'il est resté assez stable dans les groupes traités par ranibizumab. Le pourcentage de patients dont les zones de non-perfusion au pôle postérieur se sont étendues entre *baseline* et 24 mois a augmenté dans les 3 groupes, mais de façon significativement plus rapide dans le groupe *sham*.

Certains articles ont analysé l'évolution de la non-perfusion dans la RD traitée avec anti-VEGF par angiographie à la fluorescéine en ultra-grand champ (UGC). Dans une étude rétrospective, Levin *et al.* ont analysé la reperfusion rétinienne de façon qualitative et quantitative sur 16 yeux avec RD traités avec anti-VEGF [10]. 75 % des yeux ont montré une reperfusion à la fois dans les 7 champs ETDRS mais aussi plus en périphérie. Cependant, sur les angiographies, il semble exister des biais dans l'interprétation des images liés à l'alignement et aux projections de l'UGC, ainsi que des biais de contraste.

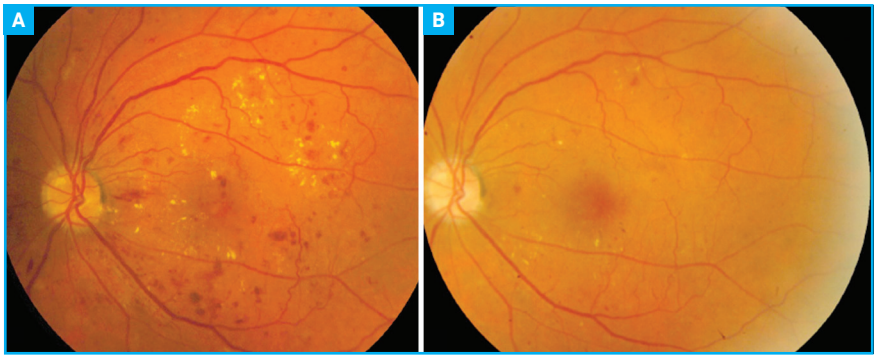

Fig. 1 : Diminution des lésions élémentaires de la RD au pôle postérieur au cours du traitement d'un OMD (clichés en 50°). **A :** avant anti-VEGF. **B :** après anti-VEGF (avec l'aimable autorisation du Dr Frank Fajnkuchen).

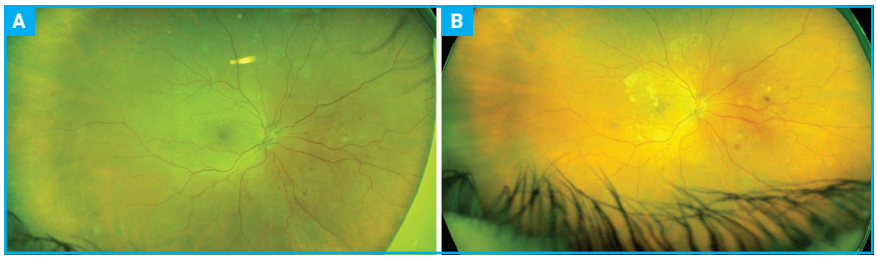

Fig. 2 : Diminution des lésions élémentaires de la RD en rétine périphérique au cours du traitement d'un OMD (clichés en UGC Optos). **A :** avant anti-VEGF. **B :** après anti-VEGF.

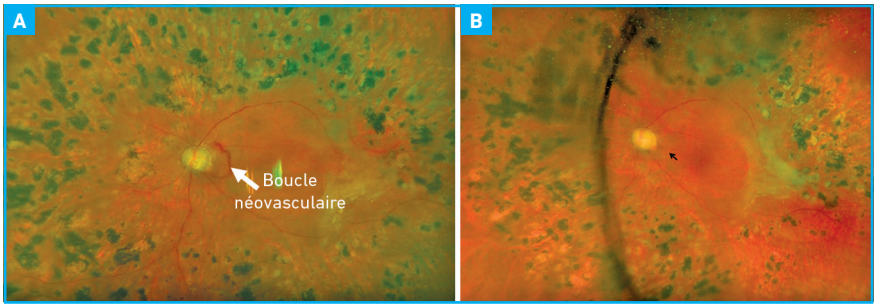

Fig. 3 : Disparition des néovaisseaux prérétiniens après injection d'anti-VEGF. **A :** avant anti-VEGF. **B :** après anti-VEGF (avec l'aimable autorisation du Dr Audrey Giocanti).

2. Dans les occlusions veineuses rétiniennes

Plusieurs études sur les anti-VEGF ont trouvé que le blocage du VEGF par ranibizumab pouvait réduire la progression de la non-perfusion rétinienne, voire même l'améliorer.

Une première sous-analyse des études BRAVO et CRUISE a mesuré les zones de non-perfusion sur les angiographies à la fluorescéine limitées aux champs postérieurs standards ETDRS, avant et après 6 mois de traitement par ranibizumab [11]. Rappelons ici que les formes ischémiques sévères ne pouvaient être inclues dans ces études. À *baseline*, il n'y avait pas de différence entre les groupes mais, à 6 mois, le pourcentage de patients avec occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) sans zone de non-perfusion était significativement plus élevé (82 et 84 %) dans les groupes traités par ranibizumab que dans les groupes *sham* (67 %). Une reperfusion a même été observée dans 6 à 8 % des patients traités par ranibizumab *versus* 1 % dans les groupes *sham*.

Dans l'étude RELATE, Mir *et al.* [12] ont évalué l'évolution des zones de non-perfusion rétinienne chez des patients traités par ranibizumab à 2 dosages différents (0,5 et 2 mg) pour OM compliquant une OVR (OVCR et occlusion de branche veineuse [OBV]). La perfusion rétinienne était étudiée sur des angiographies à la fluorescéine UGC (Optos). Après 6 mois d'injections mensuelles, une diminution des zones de non-perfusion rétinienne a été observée chez près de 30 % des patients atteints d'OBV et 50 % des patients atteints d'OVCR, et cela indépendamment de la dose de ranibizumab. Environ 5 à 7 % des patients ont toutefois présenté une augmentation des zones de non-perfusion. Pendant les 30 mois suivants, les patients étaient randomisés avec un protocole PRN d'injections de ranibizumab seules ou associées à une photocoagulation panrétinienne (PPR). Après 6 mois de traitement par PRN, seulement 5 % des patients atteints d'OBV et 0 % des patients atteints d'OVCR ont présenté une amélioration des zones de non-perfusion, tandis que 25 % des patients atteints d'OVR et 60 % des patients atteints d'OVCR ont présenté une augmentation des zones de non-perfusion rétinienne.

Selon les auteurs, il semblerait donc que la suppression totale du VEGF (injections mensuelles) diminuerait les zones de non-perfusion mais pas la suppression partielle du VEGF (protocole PRN). Cependant là encore, dans cet article, il existe des biais dans l'interprétation des images liés à l'alignement et aux projections de l'UGC, ainsi que des biais de contraste.

Quels sont les arguments en faveur de l'absence d'amélioration de la perfusion rétinienne dans la RD et les OVR par les anti-VEGF ?

Certaines études ne retrouvent pas d'amélioration de la perfusion rétinienne dans la RD et dans les OVR.

1. Dans les occlusions veineuses rétiniennes

L'étude RAVE a évalué de façon prospective les effets du ranibizumab dans les OVCR ischémiques. Dans cette étude, les patients étaient traités de façon intensive (9 IVT puis PRN). Malgré ce régime, la prévalence du GNV n'a pas été réduite (50 %), mais le délai d'apparition de la rubéose a été retardé à 2 ans en moyenne et à l'arrêt des injections [13]. Des angiographies UGC ont été réalisées à l'aide de la lentille de Staurenghi lens (Ocular Staurenghi 230 SLO Retina Lens) avec un angiographe SLO (Heidelberg HRA Spectralis) à *baseline* et sur 3 ans [14]. Tous les patients (n = 12) ont montré une progression des zones de non-perfusion avec, à *baseline*, une surface de rétine perfusée d'en moyenne 106 surfaces papillaires (37-129), soit 46,5 % de la surface rétinienne totale (19,1-56,4 %). L'extension de la non-perfusion a été d'environ 8,1 % (4,3-12,4 %), soit environ 15 surfaces papillaires (12-35). Les auteurs concluent que, dans cette population particulière, la non-perfusion a progressé malgré des injections répétées de ranibizumab, tout en insistant sur les difficultés d'analyse des zones de non-perfusion avec l'utilisation de l'UGC.

L'étude WAVE (*wide-field angiography guided targeted retinal photocoagulation combined with anti-VEGF intravitreal injections for the treatment of ischemic retinal vein occlusion*) a étudié le rôle potentiel de la photocoagulation au laser des zones de non-perfusion rétinienne pour réduire la charge du traitement par injections d'anti-VEGF chez des patients présentant des OVR ischémiques. Les auteurs n'ont pas trouvé que l'utilisation du laser allégeait le nombre d'injections [15]. Dans cette étude, ils se sont aussi intéressés à la non-perfusion rétinienne maculaire, montrant qu'elle était fréquente à *baseline* (5,04 mm^2 dans le groupe ranibizumab [n = 5] et 8,30 mm^2 dans le groupe bithérapie [n = 15]) mais qu'elle restait assez stable après 12 mois de suivi (progression en moyenne de 0,36 mm^2 dans le groupe ranibizumab et 0,53 mm^2 dans le groupe bithérapie [p =0,77]) [16]. À 12 mois, une extension importante de la non-perfusion était observée dans 3 yeux (12 %). Aucune reperfusion n'a été observée dans cette étude.

Il faut noter que, dans le protocole, tous les patients avaient déjà reçu en moyenne 10 injections d'anti-VEGF à l'inclusion. On peut penser que, si les anti-VEGF permettent une certaine reperfusion, celle-ci serait survenue avant l'inclusion dans l'étude WAVE et que l'absence de reperfusion serait alors liée aux dommages trop évolués liés à l'hypoxie dans ces zones non perfusées.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Les anti-VEGF diminuent les lésions élémentaires de la RD et améliorent le score de la RD, mais la perfusion rétinienne périphérique n'est pas améliorée à court terme après 3 injections d'anti-VEGF.
- La survenue de néovaisseaux prérétiniens reste possible dans la RD traitée par anti-VEGF et la surveillance de la périphérie rétinienne reste indispensable.
- Dans les OVR, il pourrait y avoir un effet protecteur des anti-VEGF au début de la maladie en traitement mensuel, mais qui diminuerait en traitement PRN.
- Dans les OVCR sévères, les anti-VEGF ne semblent pas pouvoir stopper la progression de la non-perfusion.

2. Dans la rétinopathie diabétique

Dans les études RISE and RIDE, environ 2,4 à 9 % des yeux ayant reçu un traitement mensuel par ranibizumab ont tout de même développé une RDP sur 36 mois [4]. Il existe donc toujours un risque de progression d'une RD non proliférante vers une RD proliférante sous injections d'anti-VEGF chez certains yeux et la reperfusion ne peut être garantie par ces traitements [4]. Le traitement anti-VEGF n'apparaît que suspensif et la vigilance doit être accrue lors de l'espacement ou l'arrêt des injections.

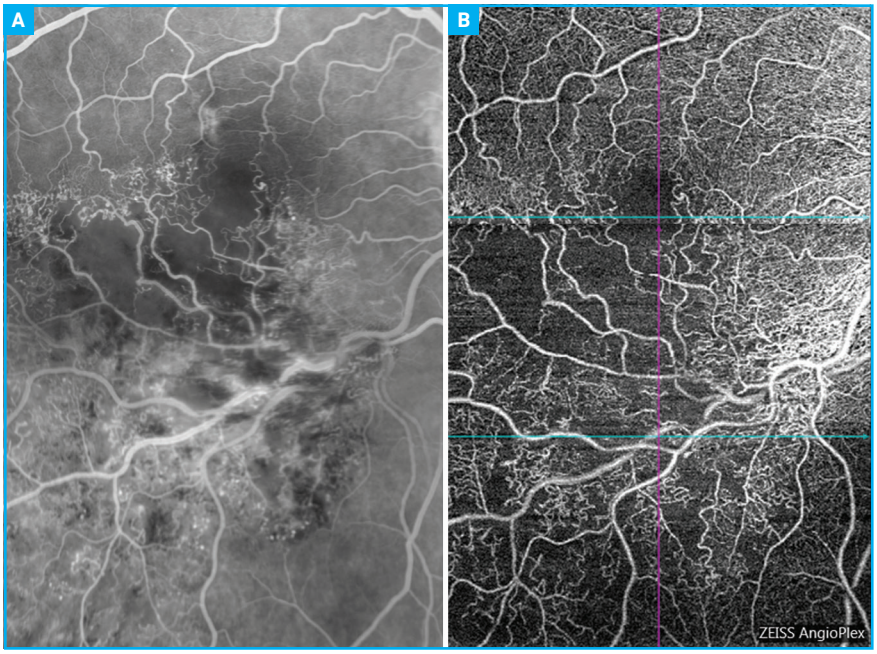

Fig. 4 : Territoires de non-perfusion dans une OBV. **A :** en angiographie à la fluorescéine, la diffusion de colorant masque rapidement certains territoires de non-perfusion. **B :** en OCTA, les territoires de non-perfusion sont mieux visualisés car cette technologie n'utilise pas de colorant pour visualiser la vascularisation rétinienne.

Très récemment vient d'être publié un travail rétrospectif de l'équipe de Lariboisière qui a comparé, sur 18 yeux présentant une RD et un OMD, les modifications de la perfusion rétinienne sur l'angiographie à la fluorescéine UGC (Optos) aux modifications des lésions de RD observées sur les rétinophotographies en couleur UGC après trois injections mensuelles d'anti-VEGF [17]. Une attention particulière a été portée pour réaliser un bon alignement des images afin d'éviter les biais d'interprétation. 61 % des yeux ont présenté une amélioration de la classification de la RD d'au moins un stade, et le nombre moyen d'hémorragies et de microanévrismes a significativement diminué entre l'inclusion et un mois après la troisième injection d'anti-VEGF (80 ± 85 contre 139 ± 130, $p < 0,0001$). Cependant, aucune reperfusion d'artériole ni de veinule n'a été observée au sein ou autour des zones de non-perfusion sur les images d'angiographie à la fluorescéine. La sévérité de la RD, mesurée sur des rétinophotographies en couleur, semble donc être améliorée sans amélioration concomitante de la perfusion vasculaire.

Ainsi, il n'y a plus de corrélation entre le nombre de lésions de RD et la non-perfusion rétinienne après traitement par anti-VEGF. Il faut donc rester vigilant au risque de néovascularisation qui persiste, même si le score de RD diminue sous anti-VEGF puisque l'angiographie UGC ne montre aucune amélioration de la perfusion. Cette dernière étude a cependant été menée à court terme, après seulement 3 injections d'anti-VEGF, et il ne faut pas en déduire que les anti-VEGF ne sont pas bénéfiques dans le long terme pour la RD.

Conclusion

À la lecture de toutes ces études, il est difficile de pouvoir conclure sur le rôle exact des anti-VEGF dans la perfusion

rétinienne périphérique. Si, dans le diabète, certaines études étaient plutôt favorables à un effet protecteur des anti-VEGF sur la perfusion rétinienne ou tout du moins à un ralentissement de la progression de la RD, des études plus récentes ne retrouvent pas d'amélioration de la perfusion au moins à court terme dans la RD, et cela malgré une amélioration du score de la RD sur les rétinographies en couleur. Il est donc indispensable de rester vigilant sur le risque de néovascularisation qui reste possible dans certains yeux malgré un traitement anti-VEGF. Enfin, à la lueur de nos connaissances actuelles, il n'est pas possible de connaître l'effet bénéfique ou pas des anti-VEGF à long terme dans la RD.

Dans les OVR, il pourrait y avoir un effet protecteur des anti-VEGF en traitement mensuel et qui diminuerait en traitement PRN avec une suppression seulement partielle du VEGF. L'effet bénéfique des anti-VEGF serait surtout présent au début de la maladie avant l'apparition de lésions irréversibles occasionnées par une ischémie prolongée. Dans les formes sévères d'OVR ischémiques, les anti-VEGF ne semblent pas pouvoir stopper la progression de la non-perfusion.

Les anti-VEGF ont transformé le pronostic des OM dans la RD et dans les OVR mais leur effet sur la non-perfusion reste discuté. L'arrivée de nouvelles technologies comme l'OCT-angiographie, avec des champs d'exploration de plus en plus vastes, va permettre d'apporter de nouveaux éléments de réflexion en mesurant les zones de non-perfusion de façon beaucoup plus fiable, s'affranchissant des phénomènes de diffusion et des problèmes de contraste liés à l'angiographie à la fluorescéine (***fig. 4***). De nouvelles études en cours et à venir sont encore nécessaires pour améliorer nos connaissances dans ce domaine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*, 2005;307:58-62.
2. Dickson PV, Hamner JB, Sims TL *et al.* Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 2007;13:3942-3950.
3. Liu Y, Shen J, Fortmann SD *et al.* Reversible retinal vessel closure from VEGF-induced leukocyte plugging. *JCI Insight*, 2017;2. Pii: 95530.
4. Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ *et al.* Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol*, 2012;130:1145-1152.
5. Ip MS, Domalpally A, Sun JK *et al.* Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology*, 2015;122:367-374.
6. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U *et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:2247-2254.
7. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV *et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*, 2015;122:2044-2052.
8. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology*, 2016;123:1351-1359.
9. Campochiaro PA, Wykoff CC, Shapiro H *et al.* Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:1783-1789.
10. Levin AM, Rusu I, Orlin A *et al.* Retinal reperfusion in diabetic retinopathy following treatment with anti-VEGF intravitreal injections. *Clin Ophthalmol*, 2017;11:193-200.
11. Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H *et al.* Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2013;120:795-802.
12. Mir TA, Kherani S, Hafiz G *et al.* Changes in retinal nonperfusion associated with suppression of vascular endothelial growth factor in retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2016;123:625-634.
13. Brown DM, Wykoff CC, Wong TP *et al.* RAVE Study Group. Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion: the rubeosis anti-VEGF (RAVE) trial. *Retina*, 2014;34:1728-1735.
14. Wykoff CC, Brown DM, Croft DE *et al.* Progressive retinal nonperfusion in ischemic central retinal vein occlusion. *Retina*, 2015;35:43-47.
15. Wykoff CC, Ou WC, Wang R *et al.* Peripheral laser for recalcitrant macular edema owing to retinal vein occlusion: The WAVE Trial. *Ophthalmology*, 2017;124:919-921.
16. Ou WC, Lampen SIR, Wykoff CC. Longitudinal quantification of retinal nonperfusion in the macula of eyes with retinal vein occlusion receiving Anti-VEGF therapy: secondary analysis of the WAVE randomized trial. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2018;49:258-264.
17. Bonnin S, Dupas B, Lavia C *et al.* Antivascular endothelial growth factor therapy can improve diabetic retinopathy score without change in retinal perfusion. *Retina*, 2019;39:426-436.

L'auteure déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.