Revues générales

Ce qui a changé dans le traitement des occlusions veineuses rétiniennes

RÉSUMÉ : Il apparaît qu'en France, les patients ayant une OVR reçoivent beaucoup moins d'injections après le traitement d'induction que dans les études de référence, avec un résultat visuel un peu moins bon à 2 ans. Le mode de prise en charge tend donc à changer chez les patients avec œdème récidivant pour un régime plus proactif de type *Treat & Extend*.
Par ailleurs, les progrès dans l'imagerie, avec l'angiographie ultra-grand champ et l'OCT-angiographie, changent petit à petit nos habitudes de suivi. Mais la détection de territoires de non-perfusion reste indispensable tout au long du suivi car, malgré les nouveaux traitements, l'incidence des complications néovasculaires n'a pas diminué.

A. GLACET-BERNARD
Service Universitaire d'Ophtalmologie,
Centre Hospitalier Intercommunal,
CRÉTEIL.

Cela fait maintenant 8 ans que l'implant de dexaméthasone est disponible dans le traitement de l'œdème maculaire des occlusions veineuses rétiniennes (OVR), suivi après quelques années par les deux molécules d'anti-VEGF (le ranibizumab et l'aflibercept), ce qui a permis de révolutionner la prise en charge de ces affections et d'améliorer significativement le pronostic visuel des patients. Petit à petit, des études complémentaires ont permis d'affiner les résultats des études princeps et nous avons maintenant la connaissance d'un suivi plus long. Les études "de vraie vie" en France ont montré que les patients avec OVR sont notablement sous-traités, ce qui nous encourage à proposer aux patients un régime de traitement plus proactif.

Néanmoins, certaines problématiques restent inchangées : le risque de glaucome néovasculaire (GNV) n'a pas disparu et son incidence n'a même pas diminué. L'identification des territoires de non-perfusion reste d'actualité et s'appuie maintenant sur les nouvelles imageries grand champ de la rétine, guidant les indications de laser qui gardent encore une bonne place dans la prise en charge des OVR.

Quels sont aujourd'hui les résultats à long terme de la prise en charge des OVR ?

L'étude BORÉAL a été menée pour connaître les résultats de l'administration de ranibizumab dans la vraie vie en France, dans l'œdème diabétique avec un suivi de 3 ans et dans les occlusions veineuses avec un suivi de 2 ans [1]. La grande majorité des patients avec occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) ont bénéficié d'une série de 3 injections intravitréennes (IVT) d'induction, ce qui a apporté un gain moyen initial de 16 lettres, tout à fait comparable aux études princeps. Cependant, le nombre moyen d'IVT n'était que de 7,1 en 2 ans, bien inférieur aux 12,1 IVT des études princeps (CRUISE puis HORIZON) [2], ce qui témoigne d'un relatif sous-traitement des patients dans la vraie vie et qui explique un gain visuel moindre de 8,3 lettres à 2 ans, alors qu'il était de 12 lettres dans HORIZON.

BORÉAL a permis de mettre en évidence que 12,2 % des patients n'ont pas eu besoin d'injections complémentaires après les 3 IVT d'induction (patients OVCR Happy Few). Dans les occlusions de branche veineuse (OBV), les résultats étaient très superposables à ceux des OVCR, avec une moyenne de 7,2 IVT en 2 ans et un gain de 11,4 lettres.

Nous disposons maintenant des résultats avec 5 ans de suivi, grâce à l'étude de Spooner *et al.* qui ont étudié rétrospectivement le devenir des OVR traités par anti-VEGF en Australie [3]. Aussi bien pour les OVCR que pour les OBV, le gain visuel se maintenait entre 1 et 5 ans, en moyenne de +9,6 lettres pour les OVCR et +14,2 lettres pour les OBV. Pour les OBV comme pour les OVCR, le nombre d'IVT était en moyenne de 5,5 par an après la 1re année. Le nombre d'IVT la 2e année était un bon prédicteur du nombre d'IVT pour la 4e et la 5e année. 10 % des patients ayant une OBV n'ont pas eu besoin d'IVT complémentaire après la série d'induction, de même que 5 % des patients ayant une OVCR (Happy Few). Il existait un lien significatif entre le gain visuel final et le nombre d'IVT, qui était manifestement plus élevé dans la vraie vie en Australie qu'en France. En conclusion de cet article, l'acuité visuelle se maintenait sur le long terme en contrepartie d'un rythme soutenu d'IVT, aussi bien dans les OVCR que dans les OBV. Contrairement à ce qui est observé dans l'œdème maculaire diabétique, le rythme des IVT ne diminuait pas au fil des ans.

Le suivi avec l'implant de dexaméthasone est également documenté sur une durée de 3 ans dans une étude multicentrique française dans un contexte de "vraie vie" [4]. Sur les 66 patients qui avaient démarré un traitement par IVT de l'implant de dexaméthasone, un *switch* vers un anti-VEGF a eu lieu dans 24,2 % des cas. Le gain d'acuité visuelle était de +10 lettres dans les 2 groupes (avec ou sans *switch*), avec un gain de 15 lettres ou plus dans 41 % des cas. L'intervalle moyen de retraitement avec l'implant de dexaméthasone était de 4,8 mois et le nombre d'IVT en 3 ans allait de 1 à 10. L'extraction de la cataracte a eu lieu chez 70,4 % des patients au cours du suivi.

Quels sont les éléments du pronostic ?

Il y a un consensus global qui retrouve sans surprise que l'acuité visuelle finale est en relation avec l'acuité visuelle initiale, l'intégrité de la zone ellipsoïde, le nombre d'IVT et l'absence d'ischémie maculaire.

L'étude récente de Sophie est intéressante car elle replace l'occlusion veineuse dans le contexte pathologique du patient [5]. Sur les 386 patients de l'étude HORIZON suivis 2 ans (après CRUISE et BRAVO), les paramètres suivants se sont également révélés être liés à un bon pronostic (de manière diverse selon les groupes) : âge plus jeune, absence de tabagisme, taux d'hématocrite normal, absence d'antécédent cardiovasculaire et pression de perfusion oculaire élevée (pression artérielle – pression intraoculaire) tout au long du suivi.

Le glaucome néovasculaire (GNV) reste la complication redoutable

L'étude RAVE [6] avait démontré que, malgré un traitement anti-VEGF intense dans les formes préprolifératives consistant en une IVT mensuelle pendant 9 mois suivi d'un traitement *pro re nata* (PRN) à la demande, l'incidence du GNV n'était pas diminuée en comparaison à l'étude d'Hayreh des années 1990, quand les IVT d'anti-VEGF n'existaient pas. Son apparition était simplement retardée, passant de 90 jours à 24 mois en moyenne.

Une autre étude sur cette complication toujours préoccupante montrait que 13 % des patients suivis pour OVCR se compliquaient de GNV dans un délai moyen de 212 jours [7]. Les auteurs retrouvaient 3 facteurs de risque de GNV : une mauvaise acuité visuelle initiale, l'hypertension artérielle présente dans 85 % des cas et un déficit relatif du réflexe pupillaire afférent présent dans 31 % des cas, alors que la fréquence de l'hypertension artérielle et du déficit du réflexe pupillaire afférent était respectivement de 65 et 12 % dans le groupe de patients qui n'avaient pas évolué vers le GNV.

L'ultra-grand champ pour évaluer la non-perfusion

L'angiographie en ultra-grand champ permet aujourd'hui, à l'aide d'un seul cliché, d'analyser l'ensemble de la périphérie rétinienne, avec une exploration d'une surface environ 3 fois plus étendue qu'avec l'angiographie conventionnelle. En pratique, l'angle d'examen est de 200° avec l'Optos (Optos 200Tx, Optos PLC, Dunfermline, Scotland, United Kingdom), de 150° avec la lentille de Staurenghi couplée au Spectralis (Heidelberg, Allemagne) et de 102° avec l'objectif grand champ du Spectralis. Elle a permis de découvrir un territoire avasculaire en extrême périphérie dans la majorité des OVCR [8].

Dans les OVR où la non-perfusion progresse généralement de la périphérie vers le centre, cette nouvelle imagerie facilite l'appréciation de la progression de la non-perfusion périphérique sur les clichés standardisés parfaitement comparables. Il est pertinent d'identifier ces territoires car leur présence peut influencer la prise en charge et le traitement de l'OVR. Prasad *et al.* ont montré que les zones de non-perfusion non traitées visualisées à l'aide de l'angiographe ultra-grand champ étaient significativement associées à la présence de néovascularisation et d'œdème maculaire [9].

Le calcul de l'index ischémique est aujourd'hui facilité sur l'Optos par un

Revues générales

logiciel intégré qui calcule le rapport de la surface perfusée de la rétine sur la surface totale, avec correction de la déformation périphérique azimutale (***fig. 1A***). Le classique index ischémique de 50 % de Magargal (1981), qui identifiait les formes à risque de néovascularisation du segment antérieur, doit donc être adapté aux nouvelles techniques d'imagerie. Les index ischémiques publiés à ce jour montrent des résultats assez variés. Pour Tsui, le risque de néovascularisation existe si l'index ischémique est de plus de 45 %. Spaide a observé un cas de néovascularisation irienne à 37,5 %. Parmi les patients de la RAVE Study qui ont fait un GNV, l'index était en moyenne de 74 ± 6,8 % [6].

Nicholson a publié plus récemment le risque de néovascularisation selon la surface de non-perfusion observée en angiographie ultra-grand champ [10]. La valeur seuil semble être de 30 surfaces papillaires (ce qui représente beaucoup moins d'un quadrant) : en dessous de ce seuil, le risque de néovascularisation est de 5,3 % alors qu'il est de 52,2 % au-dessus de ce seuil. La présence de non-perfusion étendue au pôle postérieur était également fortement associée au risque de néovascularisation : si elle dépassait 10 surfaces papillaires, le risque de néovascularisation était de 85 % !

La place de l'OCT-angiographie (OCT-A)

L'OCT-A permet, de façon non invasive, de visualiser avec une très grande précision les différents réseaux capillaires de la rétine et a montré que, dans les OVR, le lit capillaire profond présente une atteinte plus marquée que le réseau capillaire superficiel : nombreuses ruptures de la maille capillaire donnant une raréfaction plus ou moins dense, dilatation de segments capillaires, territoires de non-perfusion plus ou moins étendus. Sur les premiers appareils, l'examen était limité à un carré de 3 mm de côté (10° centraux), mais la progression a été rapide avec une exploration d'un "grand champ" de la rétine obtenu par un montage de plusieurs carrés de 12 mm de côté ou de rectangles de 9 x 15 mm, ce qui permet d'approcher la surface explorée par les angiographes classiques comme le standard ETDRS (***fig. 1B***) [11].

L'étude de patients ayant été explorés simultanément par l'OCT-A grand champ (PLEX Elite 9000 device, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) et l'angiographie à la fluorescéine ultra-grand champ montrent que l'OCT-A permet la détection de territoire de non-perfusion "à risque" avec une très bonne sensibilité et spécificité [12]. La visualisation de territoire de non-perfusion de plus de 3 surfaces papillaires sur l'OCT-A grand champ devrait conduire à la réalisation d'une angiographie à la fluorescéine car elle était associée à la présence d'ischémie rétinienne supérieure à un quadrant.

Le logiciel AngioAnalytics (Optovue RTVue XR 100, Avanti, Inc) permet de plus le calcul de la densité vasculaire dans les différents plexus et il existe une corrélation entre la densité vasculaire au pôle postérieur et la surface de non-perfusion périphérique observée en angiographie [13]. Lorsque la densité vasculaire du lit capillaire profond est inférieure à 46 %, il existe une surface de non-perfusion périphérique de plus d'un quadrant dans 66,6 % des cas alors que, si la densité est supérieure à 46 %, cette non-perfusion n'est observée que chez 7,7 % des patients.

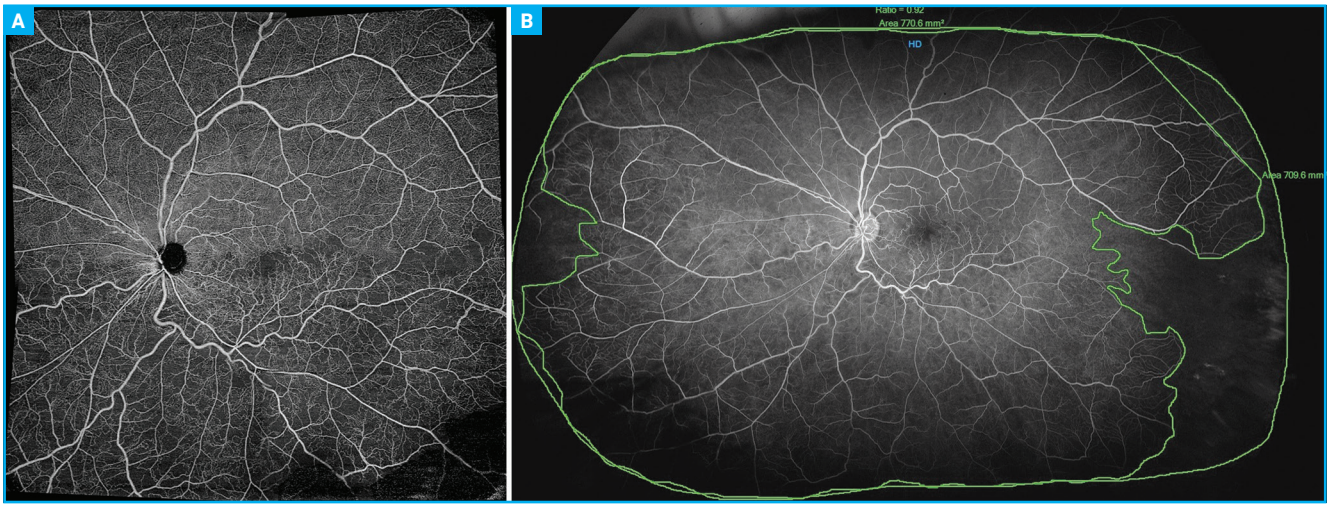

Fig. 1 : Occlusion veineuse rétinienne hémicentrale inférieure chez un homme de 56 ans sans facteur de risque vasculaire ni glaucome, son acuité visuelle est à 10/10. **A :** l'OCT-angiographie (montage de 5 champs de 12 x 12 mm avec le Plexélite de Zeiss) montre une raréfaction globale du lit capillaire de l'hémirétine inférieure en comparaison aux quadrants supérieurs. Il existe en temporal inférieur de petits territoires de non-perfusion. **B :** l'angiographie ultra-grand champ Optos met en évidence un territoire de non-perfusion de l'extrême périphérie temporale inférieure et un plus petit territoire en extrême périphérie nasale. Après calcul du rapport de rétine perfusée sur la rétine totale analysée et correction de la projection azimutale, l'index ischémique n'est que de 8 %, théoriquement sans risque de néovascularisation à ce stade, mais une surveillance sur le long terme s'impose.

POINTS **FORTS**

- Le régime *Treat & Extend*, associé éventuellement à un régime fixe quand l'intervalle de récidive est déterminé, permet d'éviter le sous-traitement des patients sur le long terme en réduisant le nombre de visites et les contraintes liées au traitement.
- Le risque de glaucome néovasculaire n'est pas diminué par les injections intravitréennes et le suivi angiographique ainsi que le traitement au laser restent d'actualité au cours du suivi, et en particulier à l'arrêt des injections.
- L'OCT-angiographie grand champ s'avère utile pour détecter les territoires de non-perfusion dans un champ de 70° et doit conduire à la réalisation d'une angiographie à la fluorescéine pour identifier l'étendue réelle de la surface d'ischémie.
- Dans les occlusions de branches veineuses anciennes avec œdème persistant, l'identification de macroanévrismes, grâce à l'angiographie au vert d'indocyanine, permet leur traitement électif au laser.

Le calcul de la densité fractale et de la lacunarité du lit capillaire profond obtenu par l'OCT-A permet également d'identifier les formes ischémiques et, combiné à la densité vasculaire, peut être considéré comme un biomarqueur de l'ischémie rétinienne dans les OVR [14].

L'OCT-A peut donc identifier des patients à risque d'avoir des territoires de non-perfusion périphériques donnant un risque significatif de néovascularisation, ce qui pourrait conduire à la réalisation d'une angiographie à la fluorescéine pour diagnostiquer de manière plus formelle la non-perfusion. Il faut cependant reconnaître que l'OCT-A est parfois long et fastidieux chez certains patients qui ont du mal à fixer la cible, ce qui est souvent le cas des patients avec OVR ischémique ayant une mauvaise acuité visuelle. Un cliché d'angiographie est parfois plus rapide à obtenir que le balayage en OCT-A de plusieurs carrés. Pour l'analyse de la densité vasculaire, les artéfacts peuvent être nombreux et doivent être déjoués.

Ce qui a changé dans le traitement de l'œdème maculaire

1. Démarrer le traitement précocement… dans les 3 mois

Cet adage reste inchangé mais la définition de la précocité du traitement est plus précise. L'étude de plusieurs publications sur le sujet permet de dégager un consensus qui montre que les patients traités dans les 3 premiers mois de l'évolution ont un pronostic visuel meilleur que les patients traités plus tardivement [15].

Bien sûr, on n'attendra pas 3 mois si la vision se dégrade au fil des premières consultations. À l'opposé, il n'y a pas de nécessité de démarrer le traitement dès la première consultation si le patient consulte rapidement après le début de l'occlusion. Comme dans les études princeps, il est licite d'attendre la visite suivante pour vérifier s'il ne s'agit pas d'une forme qui va s'améliorer spontanément. Il ne faut par contre pas différer le traitement dans les cas d'emblée sévères, dans les cas de bilatéralisation, etc.

2. Choix de la molécule

Les trois molécules à notre disposition sont généralement très efficaces pour traiter l'œdème maculaire et les études n'ont mis en évidence aucune différence d'efficacité. En ce qui concerne la durée d'action ou le nombre d'injections nécessaires, plusieurs études menées en régime *pro re nata* ne retrouvent pas de différence significative entre l'aflibercept et le ranibizumab. Cependant, dans une étude suédoise menée en *Treat & Extend* pour évaluer l'intervalle entre les injections, une différence a été mise en évidence avec, après 18 mois, un intervalle en moyenne de 10 semaines avec l'aflibercept et de 6,6 semaines avec le ranibizumab [16].

3. Indication de laser pour l'œdème : uniquement pour les OBV

La grille maculaire reste indiquée en deuxième intention pour le traitement de l'œdème persistant, lorsque les hémorragies rétiniennes ont régressé dans l'aire maculaire. Certaines études montrent des résultats intéressants permettant de diminuer ou d'espacer les IVT après un traitement en grille maculaire parfois combiné au traitement des territoires périphériques non perfusés, ce qui n'est pas confirmé dans d'autres séries.

La survenue aux longs cours de gros microanévrismes accompagnant le remodelage vasculaire secondaire aux OBV s'accompagne souvent d'œdème maculaire récidivant voire réfractaire [17]. Le traitement focal au laser est une bonne indication. Le laser Navilas est particulièrement utile pour traiter en toute sécurité les microanévrismes proche du centre de la fovéa [18].

Exemple de schéma de prise en charge des OVR pratiqué à Créteil (*fig. 2*)

Après un traitement d'induction constitué d'injections mensuelles jusqu'à

Revues générales

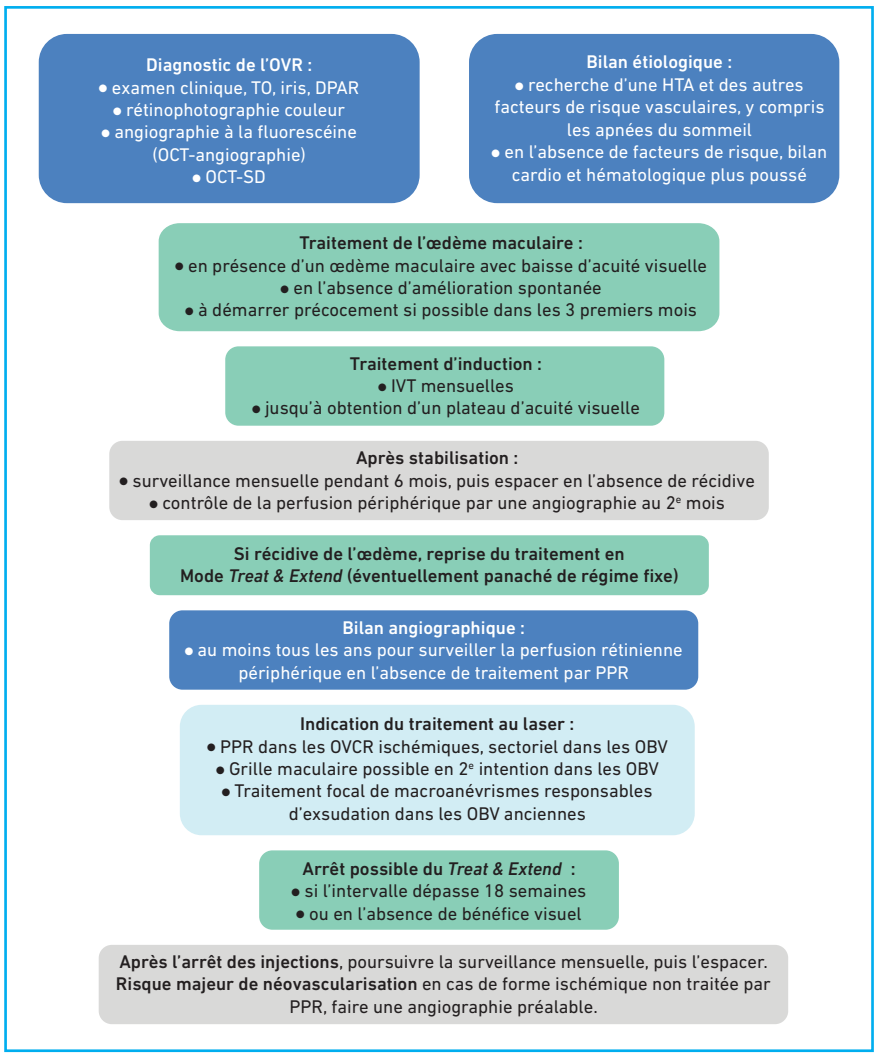

Fig. 2 : Résumé de la prise en charge des patients présentant une OVR à Créteil.

l'obtention d'un plateau d'acuité visuelle, le patient reste suivi tous les mois pendant les 6 premiers mois pour vérifier la survenue d'une éventuelle récidive de l'œdème. En moyenne, 4 à 5 IVT sont nécessaires pour la phase d'induction. Chez certains patients, l'œdème reste présent ou récidive très vite, ce qui fait que la phase d'induction s'enchaîne avec la phase de *Treat & Extend*. Chez d'autres patients au contraire, l'œdème ne récidive pas. Il faut continuer de suivre régulièrement ces patients car des récidives très tardives sont possibles, 4 à 6 mois après l'arrêt.

Si l'œdème récidive après la phase d'induction, le traitement est repris en mode *Treat & Extend*. Le choix du premier intervalle dépend du délai de récidive mais reste inférieur à ce dernier. On cherche ensuite à déterminer plus précisément l'intervalle de récidive, espaçant les IVT d'1 à 2 semaines. Une fois l'intervalle trouvé, il est possible d'adopter de petite phase de traitement fixe pendant 2 à 4 visites et de reprendre ensuite le *Treat & Extend* pour essayer de l'allonger à nouveau. L'étude de Spooner *et al.* [3] a montré que le nombre d'IVT la 2e année est généralement aussi celui des années suivantes, donc que l'intervalle reste globalement stable.

Le suivi angiographique doit également être poursuivi car les traitements de l'œdème maculaire ne préviennent ni de l'apparition, ni de l'extension des territoires de non-perfusion. Une angiographie à la fluorescéine au 2e mois puis au minimum tous les ans et à l'arrêt du traitement par IVT reste nécessaire en l'absence de traitement par PPR.

BIBLIOGRAPHIE

1. Girmens JF, Glacet-Bernard A, Kodjikian L *et al.* Traitement par ranibizumab en pratique de routine en France de l'œdème maculaire des occlusions de branche veineuse rétinienne : résultats à 24 mois de l'étude BOREAL-OBVR. Soc Fr Ophtalmol, 2018, communication orale.
2. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L *et al.* Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*, 2012;119:802-809.
3. Spooner K, Fraser-Bell S, Hong T *et al.* Five-year outcomes of retinal vein occlusion treated with vascular endothelial growth factor inhibitors. *BMJ Open Ophthalmol*, 2019;4:e000249.
4. Blanc J, Deschasse C, Kodjikian L *et al.* Safety and long-term efficacy of repeated dexamethasone intravitreal implants for the treatment of cystoid macular edema secondary to retinal vein occlusion with or without a switch to anti-VEGF agents: a 3-year experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018;256:1441-1448.
5. Sophie R, Wang PW, Channa R *et al.* Different factors associated with 2-year outcomes in patients with branch versus central retinal vein occlusion treated with ranibizumab. *Ophthalmology*, 2019;126;1695-1702.
6. Brown DM, Wykoff CC, Wong TP *et al.* Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion: the rubeosis anti-VEGF (RAVE) trial. *Retina*, 2014;34:1728-1735.
7. Rong AJ, Swaminathan SS, Vanner EA *et al.* Predictors of neovascular glaucoma in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 2019;204:62-69.

8. Spaide RF. Peripheral areas of nonperfusion in treated central retinal vein occlusion as imaged by wide-field fluorescein angiography. *Retina*, 2011;31:829-837.
9. Prasad PS, Oliver SC, Coffee RE *et al.* Ultra wide-field angiographic characteristics of branch retinal and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2010;117:780-784.
10. Nicholson L, Vazquez-Alfageme C, Patrao NV *et al.* Retinal nonperfusion in the posterior pole is associated with increased risk of neovascularization in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 2017;182:118-125.
11. Kadomoto S, Uji A, Muraoka Y *et al.* A novel strategy for quantification of panoramic en face optical coherence tomography angiography scan field. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019;257:1199-1206.
12. Glacet-Bernard A, Houmane B, Tilleul J *et al.* Évaluation de la non-perfusion dans les occlusions veineuses rétiniennes : comparaison de la tomographie en cohérence optique - angiographie grand-champ et de l'angiographie à la fluorescéine. Soc Fr Ophtalmol, 2019, communication orale.
13. Seknazi D, Coscas F, Sellam A *et al.* Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion: correlations between macular vascular density, visual acuity, and peripheral nonperfusion area on fluorescein angiography. *Retina*, 2018;38:1562-1570.
14. Cabral D, Coscas F, Glacet-Bernard A *et al.* Biomarkers of peripheral nonperfusion in retinal venous occlusions using optical coherence tomography angiography. *Transl Vis Sci Technol*, 2019;8:7.
15. Khan MA, Mallika V, Joshi D. Comparison of immediate versus deferred intravitreal Bevacizumab in macular oedema due to branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Int Ophthalmol*, 2018;38:943-949.
16. Casselholm de Salles M, Amren U, Kvanta A, Epstein DL. Injection frequency of aflibercept versus ranibizumab in a treat-and-extend regimen for central retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. *Retina*, 2019;39:1370-1376.
17. Paques M, Philippakis E, Bonnet C *et al.* Indocyanine-green-guided targeted laser photocoagulation of capillary macroaneurysms in macular oedema: a pilot study. *Br J Ophthalmol*, 2017;101:170-174.
18. Amoroso F, Pedinielli A, Astroz P *et al.* OCTA-guided navigated laser therapy for diabetic macular oedema. ARVO, 2019, Vancouver (poster).

L'auteure a déclaré des activités de consultante pour les laboratoires Allergan, Novartis et Bayer.