

## Brèves

### Inflammation et vascularites occlusives après injections intravitréennes de brolocizumab

WITKIN AJ, HAHN P, MURRAY TG *et al.* Occlusive retinal vasculitis following intravitreal brolocizumab. *J Vitreoretin Dis*, 2020;4:269-279.

Le caractère contraignant de la prise en charge des formes exsudatives de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) incite à développer des traitements permettant d'espacer les injections intravitréennes (IVT) tout en préservant l'efficacité sur la résorption des fluides associés aux néovaisseaux maculaires de la DMLA. Le brolocizumab est un fragment d'anticorps de petite taille à simple chaîne combinant un anticorps anti-VEGF-A et un fragment d'origine humaine. Les études précliniques avaient montré que cette petite molécule (25 kDa) avait une pénétration vers la rétine et l'épithélium pigmentaire 1,7 à 2 fois plus importante que celle du ranibizumab. La molécule présente une haute affinité et un pouvoir inhibiteur important pour toutes les isoformes du VEGF-A.

Les résultats à 48 semaines des études HAWK et HARRIER avaient comparé l'efficacité et l'innocuité du brolocizumab à l'aflibercept 2 mg, utilisé comme traitement de référence [1]. Les résultats de ces études ont permis l'obtention d'un agrément pour le brolocizumab 6 mg par la *Food and Drug Administration* (FDA) en octobre 2019. Une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne a été obtenue en février 2020. Le schéma thérapeutique proposé permet d'administrer, chez les patients ne présentant pas d'activité de la maladie, un traitement tous les 3 mois, directement après la phase d'induction. Actuellement, en l'absence de remboursement, le médicament n'est que peu utilisé en France mais nous bénéficions déjà de l'expérience de son utilisation aux États-Unis depuis novembre 2019.

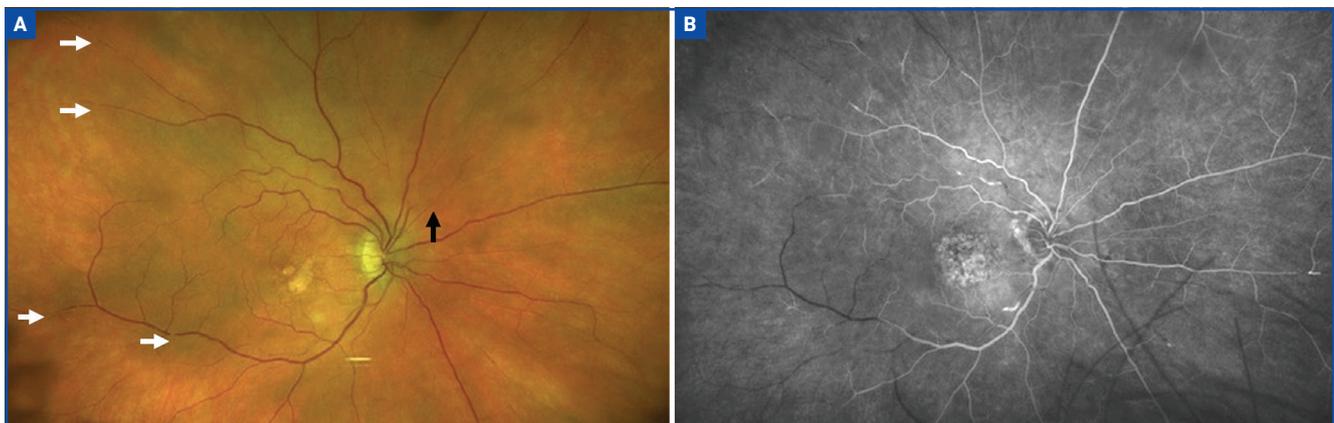
Un cas clinique publié en mars dernier avait montré une vascularite occlusive chez un patient de 88 ans ayant bénéficié d'une

IVT de brolocizumab et les auteurs avaient évoqué une réaction inflammatoire à la suite d'une probable hypersensibilité au médicament [2].

Le comité de recherche et de sécurité thérapeutique de l'*American Society of Retina Specialists* (ASRS) a récemment analysé les caractéristiques cliniques et d'imagerie des rapports soumis sur les vascularites rétinienne après l'administration de brolocizumab.

Les auteurs de cet article publié en juillet rapportent des vascularites rétinienne pour 26 yeux de 25 patients après traitement par brolocizumab (**fig. 1**). La plupart des cas (92 %) étaient associés à une inflammation intraoculaire qui s'est présentée en moyenne 25 jours (3 à 63 jours) après la dernière injection de brolocizumab. L'acuité visuelle (AV) moyenne était de 20/52 (20/25 à 4/200) avant l'événement indésirable, de 20/151 (20/25 à mouvements de la main) lors de la présentation de l'événement indésirable et de 20/243 (20/30 à perception de la lumière) lors du dernier suivi. 12 yeux (46 %) ont eu une diminution de l'AV supérieure à 3 lignes au dernier suivi et 12 yeux (46 %) ont eu une AV finale de 20/200 ou moins. Le bilan d'imagerie a permis d'identifier une vasculopathie qui touchait les artères rétinienne (91 %), les veines rétinienne (79 %) et les vaisseaux choroïdiens (48 %). Des occlusions vasculaires étaient repérées dans 83 % des yeux.

Les auteurs concluent qu'une inflammation avec vascularite rétinienne parfois occlusive peut être observée à la suite de l'administration de brolocizumab. Quelques yeux de la série rapportée par les auteurs ont été asymptomatiques ou peu symptomatiques mais certains présentaient une perte de vision importante. Les auteurs recommandent un examen minutieux des signes d'inflammation avant chaque injection de brolocizumab. En cas de suspicion de vasculopathie, l'angiographie à la fluorescéine est contributive au diagnostic. Le traitement optimal reste cependant à définir.



**Fig. 1** : Cliché couleur (A) et temps précoce de l'angiographie à la fluorescéine (34 s, B) 2 semaines après une IVT de brolocizumab. On note les irrégularités vasculaires (flèches blanches) sur le cliché couleur, et le remplissage artériel retardé et les zones de non-perfusion sur l'angiographie (d'après [3]).

## Brèves

Depuis la publication de cet article dans le numéro de juillet du *Journal of Vitreoretinal Diseases*, d'autres cas ont été recensés et un article est paru en octobre dans *Ophthalmology*, regroupant l'analyse de 15 cas [3]. L'analyse *post hoc* des données des études HAWK et HARRIER montre que, sur les 1 088 patients de l'étude, on observait une inflammation oculaire chez 50 patients (4,6 % des cas). Parmi ces patients, 36 avaient en outre une vascularite (3,3 %). Enfin, 23 patients combinaient inflammation oculaire avec vascularite et occlusions vasculaires (2,1 %) [4].

Comme habituellement, le suivi ultérieur des patients bénéficiant d'injections intravitréennes de brolocizumab permettra de mieux définir l'incidence et l'importance réelle de ces vascularites en pratique clinique courante. Entre temps, il est important d'examiner régulièrement nos patients à la recherche de signes d'inflammation.

### BIBLIOGRAPHIE

1. DUGEL PU, KOH A, OGURA Y *et al.* HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2020;127:72-84.
2. HAUG SJ, HIEN DL, ULUDAG G *et al.* Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal brolocizumab administration. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2020;18:100680.
3. BAUMAL CR, SPAIDE RF, VAJZOVIC L *et al.* Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolocizumab. *Ophthalmology*, 2020;127:1345-1359.
4. Analyse *post hoc* des études HAWK et HARRIER sur le site d'Eureta concernant les effets indésirables à type d'inflammation oculaire : [www.eureta.org/wp-content/uploads/2020/06/SRC-Report.pdf](http://www.eureta.org/wp-content/uploads/2020/06/SRC-Report.pdf)

### Modifications des flux de la choriocapillaire au pourtour des néovaisseaux de la DMLA

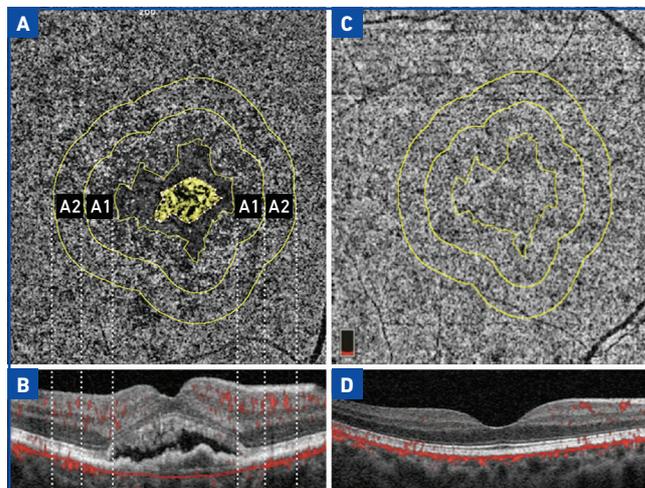
SCHARF JM, CORRADETTI G, ALAGORIE AR *et al.* Choriocapillary flow deficits and treatment-naïve macular neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020;61:11-21.

Le processus de néovascularisation choroïdienne secondaire à la DMLA peut être associé à des interruptions de la choriocapillaire au pourtour des néovaisseaux. Pour certains auteurs, les lésions de la choriocapillaire pourraient même constituer l'élément initial à l'origine de la formation des néovaisseaux [1, 2]. Cela suggère que la DMLA exsudative pourrait être une maladie initialement "vasculaire", avec des lésions de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs qui seraient secondaires [3].

Les récentes études en OCT-angiographie ont montré que les yeux présentant une atrophie géographique ont des diminutions de flux vasculaire choriocapillaire par rapport aux yeux de témoins ou aux yeux de patients avec néovascularisation [4]. La progression de l'atrophie géographique pourrait être suivie en contrôlant le niveau des flux choriocapillaires [5].

Les auteurs de cette étude publiée dans le numéro de septembre d'*IOVS* ont cherché à quantifier les déficits de flux de la choriocapillaire dans les yeux avec néovaisseaux de la DMLA. Les yeux de patients naïfs de tout traitement présentant des néovaisseaux de type 1 de la DMLA (avec ou sans signes exsudatifs) ont été inclus. Des yeux témoins normaux ont été appariés par âge à chaque œil atteint de DMLA dans une proportion d'un pour un. Les images d'OCT-angiographie ont été analysées en fonction du pourcentage de déficit de flux choriocapillaire dans deux anneaux concentriques de 500 µm (anneau 1 et anneau 2) autour du halo sombre bordant les néovaisseaux (*fig. 1*). Le pourcentage moyen de déficit de flux choriocapillaire au niveau de l'anneau 1 et de l'anneau 2 a été évalué pour chaque œil. Une analyse secondaire a également été réalisée pour étudier les différences de ces déficits de flux suivant que les néovaisseaux étaient ou non associés à une exsudation.

23 yeux avec néovaisseaux choroïdiens ont été appariés avec 23 témoins normaux. Le pourcentage moyen des déficits de flux au niveau de la choriocapillaire était significativement plus élevé dans les deux anneaux du groupe avec néovaisseaux



**Fig. 1 :** Images d'OCT-angiographie au niveau de la choriocapillaire avec, à gauche (**A et B**), les images d'un patient ayant des néovaisseaux de type 1 de la DMLA naïfs de traitement et, à droite (**C et D**), les images d'un témoin apparié. Les deux anneaux A1 proche des néovaisseaux et A2 un peu plus éloigné ont été générés de façon automatique (500 µm) autour des néovaisseaux repérés de façon manuelle. Les traits pointillés verticaux permettent de faire correspondre en bas les images d'OCT-B sur lesquelles figurent les images de flux vasculaire. La densité vasculaire de la choriocapillaire est repérée sur les images en haut (**A et C**) au niveau des anneaux 1 et 2 pour être comparée aux valeurs du patient témoin (d'après Scharf JM *et al.* *IOVS*, 2020;61:11-21).

par rapport au groupe des témoins ( $p < 0,05$ ) et était significativement plus élevé dans l'anneau interne, plus proche des néovaisseaux, que dans l'anneau externe. Le pourcentage moyen de déficit de flux était également plus élevé dans les deux anneaux pour les néovaisseaux associés à des signes d'activité néovasculaire par rapport au groupe des néovaisseaux sans exsudation, mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

Cette étude montre donc une diminution de flux vasculaire au pourtour immédiat des néovaisseaux de la DMLA avant traitement. Elle apporte quelques éléments de preuve en faveur d'une théorie vasculaire de la DMLA. La variation des déficits de flux choriocapillaire en fonction de la distance par rapport aux néovaisseaux peut indiquer une implication de ces déficits dans la progression de la maladie, ce qui serait cohérent avec les autres études récentes basées sur l'OCT-angiographie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BHUTTO I, LUTTY G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med*, 2012;33:295-317.
2. MOULT EM, ALIBHAI AY, REBHUN C *et al.* Spatial distribution of choriocapillaris impairment in eyes with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*, 2020;40:428-445.
3. FORTE R, COSCAS F, SERRA R *et al.* Long-term follow-up of quiescent choroidal neovascularisation associated with age-related macular degeneration or pachychoroid disease. *Br J Ophthalmol*, 2020;104:1057-1063.
4. NASSISI M, SHI Y, FAN W *et al.* Choriocapillaris impairment around the atrophic lesions in patients with geographic atrophy: a swept-source optical coherence tomography angiography study. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:911-917.
5. ALAGORIE AR, VERMA A, NASSISI M *et al.* Quantitative assessment of choriocapillaris flow deficits in eyes with advanced age-related macular degeneration *versus* healthy eyes. *Am J Ophthalmol*, 2019;205:132-139.



**T. DESMETTRE**

Centre de rétinologie médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE,  
Queen Anne St. Medical Centre,  
LONDRES.