

I Le dossier – Occlusions veineuses rétinienne

Qui faut-il traiter par anti-VEGF ?

RÉSUMÉ : La présentation clinique des occlusions veineuses rétinienne (OVR) est fonction de l'étendue du territoire concerné par l'obstruction veineuse, du degré d'ischémie rétinienne, de la présence d'un œdème maculaire cystoïde (OMC) et de la durée d'évolution de l'obstruction. Il est actuellement possible d'améliorer le pronostic visuel des patients dont l'OVR se complique d'un OMC par des injections intravitréennes d'anti-VEGF. La désorganisation et l'atrophie des couches rétinienne maculaire peuvent néanmoins limiter la récupération visuelle, même en cas d'assèchement complet de l'OMC. Les anti-VEGF bloquent la néovascularisation des formes ischémiques des OVR mais ne reperméabilisent pas la rétine, il faudra donc rester vigilant quant à la survenue d'une néovascularisation dans ces formes à risque.



V. KRIVOSIC

Centre ophtalmologique de l'Odéon,
Hôpital Lariboisière, Paris Sorbonne,
PARIS.

Pour répondre à cette question, il faut commencer par identifier les différents tableaux cliniques des occlusions veineuses rétinienne (OVR). L'expression des OVR sera en effet différente en fonction de l'étendue du territoire concerné par l'obstruction veineuse, du degré d'ischémie rétinienne, de la présence d'un œdème maculaire cystoïde (OMC) et de la durée d'évolution de l'obstruction. Ainsi, les occlusions veineuses, qu'elles soient de branche (OBVR) ou de veine centrale (OVCR), qui ne sont ni associées à une ischémie de la périphérie rétinienne, ni à un OMC, ne nécessitent aucun traitement en dehors d'une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire.

En revanche, les OVCR et les OBVR (qu'il s'agisse de tronc de 1^{er} ordre ou de veine) compliquées d'OMC doivent être traitées précocement, et le traitement de première intention repose sur les injections intravitréennes d'anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et de dexaméthasone. La photocoagulation laser est par ailleurs encore indiquée dans les macroanévrismes veineux des OMC anciens des OBVR. La prévention de la néovascularisation repose sur la destruction des zones de non-perfusion capillaire par photocoagulation laser, que ce soit dans les OVCR ou les OBVR.

Aucun traitement ne permet à ce jour de désobstruer les veines ni d'améliorer la perfusion rétinienne. Les anti-VEGF permettent néanmoins de limiter la néovascularisation et sont donc indiqués en traitement adjuvant de la néovascularisation irienne des OVCR.

Traitement par anti-VEGF des OMC des OVR

Une augmentation du taux de transcription de l'ARN messager du VEGF intrarétinien mais également du taux de VEGF intravitréen a été observée dans les OVR [1, 2]. Le blocage de cette hypersécrétion de VEGF améliore le tableau clinique des OVR. Plusieurs études rapportent l'intérêt du ranibizumab et de l'aflibercept en pratique clinique (**tableau I**).

L'intérêt du ranibizumab dans les OMC des OBVR et des OVCR a été évalué dans les études prospectives randomisées de phase III BRAVO et CRUISE [3, 4]. Une amélioration de 15 lettres ou plus a été observée chez 46,2 à 61,1 % des patients dans les groupes traités au bout de 6 mois de traitement. Cette amélioration de l'acuité visuelle était associée à une diminution significative de l'épaisseur maculaire dans les groupes traités par rapport aux groupes contrôles. Deux

Le dossier – Occlusions veineuses rétinienne

Étude	Anti-VEGF	Indication	Suivi	AV groupe traité	AV contrôle	> 15 lettres groupe traité	> 15 lettres contrôle	EP MAC groupe traité	EP MAC contrôle
BRAVO	Ranibizumab 0,5	OBVR	6	+18,3	+7,3	61,1 %	28,8 %	-345,2	-157,7
CRUISE	Ranibizumab 0,5	OVCR	6	+14,9	+0,8	47,7 %	16,9 %	-452	-168
RETAIN	Ranibizumab 0,5	OBVR	48	+20,1		61,8 %		-277,2	
	Ranibizumab 0,5	OVCR	48	+14,0		53,1 %			
BRIGHTER	Ranibizumab	OBVR	24	+15,5	+10			-284,4	-211,6
COPERNICUS GALILEO	Aflibercept	OVCR	12	+17,7	-0,5	60,4 %	17 %	-418,0	-219,3
VIBRANT	Aflibercept	OBVR	12	+17	+6,9	52,7 %	26,7 %	-280,5	-128,0

Tableau 1 : Principaux résultats des études évaluant l'efficacité du ranibizumab et de l'aflibercept dans les œdèmes maculaires des occlusions veineuses rétinienne. Suivi : durée de suivi en mois; AV : gain en lettres ETDRS; > 15 lettres : pourcentage de patients ayant présenté une amélioration de leur acuité visuelle de 15 lettres ou plus; EP MAC : diminution moyenne de l'épaisseur maculaire centrale en micron; OBVR : occlusion de branche veineuse rétinienne; OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine.

autres études évaluant à plus long terme les patients des études BRAVO et CRUISE ont révélé que cette amélioration anatomique et fonctionnelle pouvait se prolonger pendant au moins 4 ans [5]. Par ailleurs, les yeux des groupes contrôles ayant été injectés au cours de la 2^e partie de ces études ont également présenté une amélioration anatomique et fonctionnelle. Cependant, l'amélioration fonctionnelle a été moindre que dans les groupes traités dès le début de l'étude, soulignant l'importance de traiter précocement les OMC des OVCR.

Les études COPERNICUS et GALILEO sont deux études prospectives randomisées ayant évalué l'efficacité de l'aflibercept dans les OMC des OVCR [6]. Une amélioration de 15 lettres ou plus a été rapportée dans 60 % des yeux des groupes traités *versus* 17 % des yeux des groupes contrôles. Il a par ailleurs été observé une amélioration fonctionnelle plus importante dans les yeux traités dès le début de l'étude. Les OMC des OBVR peuvent également être traités avec efficacité par aflibercept. L'étude VIBRANT rapporte en effet une amélioration de 15 lettres ou plus dans 52,7 % des yeux

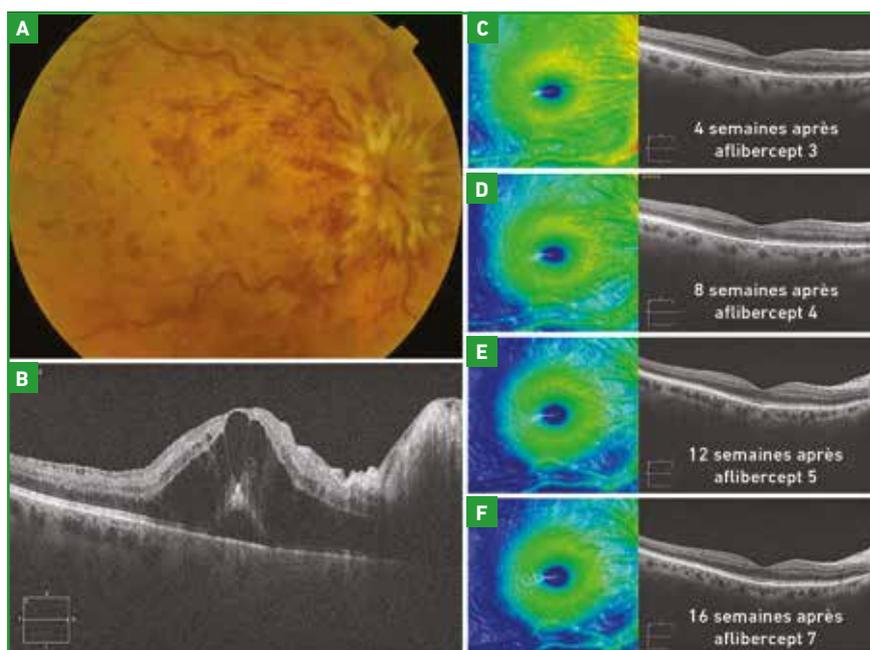


Fig. 1 : Œil droit d'une patiente de 66 ans hypertendue présentant une OVCR non ischémique associée à un OMC évoluant depuis moins d'un mois. L'acuité visuelle est de 20/100. **A :** cliché couleur du pôle postérieur. On note la présence de nombreuses hémorragies en tache et en flammèche, d'un œdème papillaire et de nombreux nodules cotonneux en péripapillaire. **B :** coupe radiaire horizontale de l'examen en OCT. L'OMC est en continuité avec l'œdème papillaire. Il y a un décollement séreux fovéolaire associé. La patiente est plaquée à cristallin relativement clair. La pression intraoculaire est normale sans traitement. Du fait du risque de conversion ischémique, la patiente est traitée par anti-VEGF. **C, D, E et F :** mapping et coupe radiaire horizontale de l'OCT réalisés avant chaque injection, la patiente étant traitée selon un schéma *treat and extend*. Il est possible d'obtenir une régression complète de l'OMC, qui s'associe à une amélioration de l'acuité visuelle à 20/32. On observe néanmoins un amincissement de la rétine périphovéolaire associé à une discrète désorganisation des couches rétinienne internes. La couche ellipsoïde est en revanche préservée.

traités par aflibercept *versus* 26,7 % des yeux traités par photocoagulation en grid maculaire [7].

Il semblerait qu'il faille traiter l'OMC des OVR aussi précocement que possible. C'est ce qui permet d'obtenir le meilleur résultat fonctionnel à long terme. Le traitement doit être initié par au moins 3 injections mensuelles ou jusqu'à l'assèchement de l'OMC. Plusieurs schémas d'entretien peuvent ensuite être proposés (*pro re nata*, régime fixe ou *treat and extend*). Le suivi est basé sur l'acuité visuelle et l'évaluation en tomographie en cohérence optique (OCT) de la macula (**fig. 1 et 2**). Après une phase aiguë de 3 à 6 mois, l'histoire naturelle des OVR est une amélioration de l'hémodynamique rétinienne par un remodelage vasculaire qui consiste au développement de collatérales [8]. Cette phase peut durer plusieurs années pendant lesquelles il faudra suivre, prévenir ou traiter l'OMC.

Les anti-VEGF semblent ainsi faire partie de l'arsenal thérapeutique à proposer en première intention en cas d'OMC secondaire à une OVR, en particulier dans les formes ischémiques du fait de leur capacité à inhiber la néovascularisation. Ils ne seront proposés en seconde intention qu'en cas d'accident thromboembolique de moins de 3 mois [9].

Traitement des rubéoses iriennes et des glaucomes néovasculaires des OVCR

Les anti-VEGF n'entraînent pas de réperméabilisation de la rétine ischémique. Cela a été récemment démontré dans la rétinopathie diabétique grâce à la meilleure visualisation de la perfusion rétinienne en OCT-angiographie [10]. Ils peuvent en revanche bloquer les facteurs angiogéniques libérés en réponse à l'hypoxie rétinienne et ainsi limiter le risque de néovascularisation.

La néovascularisation des OVR est fonction de la surface de rétine ischémique.

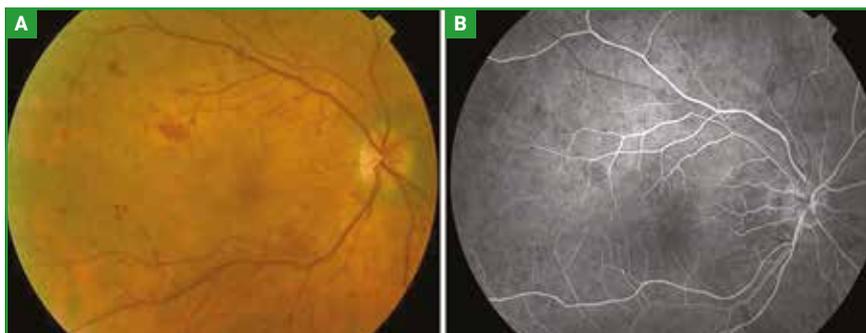


Fig. 2 : Clichés couleur et angiographie à la fluorescéine 16 semaines après la 7^e injection d'anti-VEGF. **A :** une nette régression des signes d'occlusion veineuse est observée. Les hémorragies ont été partiellement résorbées. Les veines sont moins dilatées et tortueuses. L'œdème papillaire et les nodules cotonneux ont disparu. **B :** l'angiographie à la fluorescéine révèle une bonne perfusion du pôle postérieur et de la périphérie rétinienne.

On sait par la BRVO *study* qu'il existe un risque de néovascularisation pré-rétinienne quand la surface de rétine ischémique mesure 1/4 ou plus de la surface rétinienne totale [11]. Par ailleurs, celle-ci se développe habituellement au cours des 6 à 12 premiers mois d'évolution. La prévention de cette néovascularisation des OBVR repose encore à ce jour sur la destruction par photocoagulation laser de la rétine ischémique périphérique.

Dans les OVCR ischémiques, une grande quantité de facteurs angiogéniques est libérée brutalement dans la cavité vitréenne et entraîne le développement d'une rubéose irienne (RI) puis d'un glaucome néovasculaire (GNV). La CRVO *study* nous a appris que le risque de conversion ischémique des OVCR est maximal au cours des 3 premiers mois d'évolution [12]. Là encore, le seul traitement permettant d'endiguer ce processus est la destruction de la rétine ischémique périphérique par photocoagulation laser. Les anti-VEGF sont très utiles en adjuvant de cette photocoagulation, probablement par inhibition des facteurs angiogéniques. Le blocage transitoire de la prolifération néovasculaire irienne donne du temps pour la réalisation d'une photocoagulation panrétinienne dense et étendue, et permet ainsi d'éviter le GNV en cas de RI ou de mieux stabiliser la situation en cas de GNV avéré [13].

Le traitement précoce des OMC des OVCR par anti-VEGF mensuel peut masquer une conversion ischémique et retarder l'apparition d'une RI. Il faut donc être particulièrement vigilant dans les formes à risque de conversion ischémique dès que l'on commence à allonger l'intervalle entre les injections [14].

■ Limites des anti-VEGF

Les anti-VEGF ont permis de nettement améliorer le pronostic visuel des OMC des OVR sous réserve que la macula soit bien perfusée et que le traitement soit initié au cours des 6 premiers mois d'évolution. Deux molécules sont disponibles. En cas d'inefficacité anatomique de l'une, il faut bien sûr proposer l'autre. Il est aussi possible de changer de classe thérapeutique et de proposer des injections de dexaméthasone en l'absence de contre-indication.

Certains patients vont voir leur anatomie rétinienne s'améliorer, d'autres n'auront pas d'amélioration visuelle ou une amélioration limitée. L'analyse qualitative des couches rétinienne en OCT peut permettre de mieux appréhender les séquelles de l'OMC et de la mauvaise perfusion maculaire. Les DRIL (*disorganization of the retinal inner layers*) correspondent à des irrégularités et des zones d'amincissement des couches internes secondaires à la souffrance du

Le dossier – Occlusions veineuses rétinienne

complexe capillaire profond [15]. Il est apparu que celles-ci étaient associées à une mauvaise acuité visuelle. L'atrophie des couches externes, en particulier l'atrophie de la couche ellipsoïde, est également un élément pouvant expliquer une mauvaise récupération visuelle.

Conclusion

Du fait de la libération de substances angiogéniques au cours des OVR, les anti-VEGF semblent être un traitement de choix à proposer en première intention dans les OMC des OVR. Le traitement doit être initié au mieux au cours des 3 à 6 premiers mois d'évolution. Certains OMC vont devenir chroniques et le traitement peut se prolonger pendant plusieurs années. Les anti-VEGF n'entraînant pas de perméabilisation de la rétine, il restera donc nécessaire de surveiller en permanence l'apparition d'une éventuelle néovascularisation dans les formes à risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. AIELLO LP, AVERY RL, ARRIGG PG *et al.* Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*, 1994;331:1480-1487.
2. PE'ER J, FOLBERG R, ITIN A *et al.* Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 1998;105:412-416.
3. TAN MH, McALLISTER IL, GILLIES ME *et al.* Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 2014;157:237-247.e1.
4. CAMPOCHIARO PA, HEIER JS, FEINER L *et al.* Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*, 2010;117:1102-1112.e1.
5. CAMPOCHIARO PA, SOPHIE R, PEARLMAN J *et al.* Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology*, 2014;121:209-219.
6. PIELEN A, CLARK WL, BOYER DS *et al.* Integrated results from the COPERNICUS and GALILEO studies. *Clin Ophthalmol*, 2017;11:1533-1540.
7. CAMPOCHIARO PA, CLARK WL, BOYER DS *et al.* Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology*, 2015;122:538-544.
8. HENKIND P, WISE GN. Retinal neovascularization, collaterals, and vascular shunts. *Br J Ophthalmol*, 1974;58:413-422.
9. SCHMIDT-ERFURTH U, GARCIA-ARUMI J, GERENDAS BS *et al.* Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*, 2019;242:123-162.
10. BONNIN S, DUPAS B, LAVIA C *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor therapy can improve diabetic retinopathy score without change in retinal perfusion. *Retina*, 2019;39:426-434.
11. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1986;104:34-41.
12. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1997; 115:486-491.
13. WAKABAYASHI T, OSHIMA Y, SAKAGUCHI H *et al.* Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal diseases in 41 consecutive cases. *Ophthalmology*, 2008;115:1571-1580, 1580.e1-3.
14. 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.
15. MIMOUNI M, SEGEV O, DORI D *et al.* Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with macular edema secondary to vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 2017; 182:160-167.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.