

I Revues générales

L'oubliée de la DMLA : la fibrose !

RÉSUMÉ : Depuis la commercialisation des anti-VEGF dans le traitement de la DMLA néovasculaire, le pronostic fonctionnel de la maladie s'est considérablement amélioré. Néanmoins, pour un certain nombre de patients, l'évolution est toujours péjorative malgré un traitement bien mené. En effet, l'atrophie rétinienne, qui fait suite à la neurodégénérescence présente dans la DMLA, peut grever l'acuité visuelle. De plus, certains patients peuvent présenter une réaction fibreuse importante liée au néovaisseau, mais non maîtrisable par les anti-VEGF actuels. Alors que ces dernières années, de nombreux travaux se sont penchés sur le versant atrophique de la DMLA, aboutissant à la validation récente des premiers traitements pour cette forme, très peu d'avancées concrètes ont été réalisées pour expliquer et traiter la fibrose. Des thérapeutiques ont été évaluées mais ont échoué à prouver leur efficacité. Cet article fait le point sur la fibrose faisant suite à une DMLA néovasculaire, afin de mieux comprendre son apparition et ses enjeux.



T. MATHIS

Hôpital de la Croix-Rousse, Université Lyon 1.
Président de la Société française de rétine.

D' incidence croissante à l'échelle mondiale, avec une prévalence estimée à 288 millions de personnes d'ici 2040, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est devenue l'une des principales causes de cécité et d'altération de la vision dans le monde. Dans la DMLA dite néovasculaire, un lacis de vaisseaux sanguins aberrants, nouvellement formé à partir de la circulation choroïdienne ou rétinienne, se développe dans la région maculaire sous la stimulation du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF).

Depuis leur commercialisation, les anti-VEGF ont vu leur efficacité démontrée au cours de grands essais cliniques randomisés pour la prise en charge des néovascularisations oculaires. Ils se sont donc logiquement imposés comme le traitement de référence des néovascularisations maculaires (NVM) associées à la DMLA.

Malheureusement, aucune de ces molécules ne peut inverser le processus d'angiogenèse. Malgré une prise en charge optimale, la transformation d'une membrane néovasculaire en

cicatrice fibreuse peut se produire en l'espace de quelques mois à quelques années [1]. L'apparition de fibrose rétinienne marque alors un tournant évolutif majeur dans le cours de la maladie puisqu'elle entraîne inévitablement une perte des photorécepteurs, synonyme de mauvais pronostic visuel [2].

■ Sémiologie

À ce jour, il n'existe encore aucun consensus dans la littérature pour définir la fibrose rétinienne. Son diagnostic s'appuie sur l'imagerie multimodale regroupant rétinographies couleur du fond d'œil, angiographie, OCT, OCT-angiographie (OCTA) et OCT en lumière polarisée (PS-OCT). Sur les clichés couleur, la fibrose rétinienne apparaît comme un monticule de tissu blanchâtre ou jaunâtre, bien défini et d'apparence solide. À l'OCT, elle donne l'image d'un matériel hyperréfléctif, aux bords bien limités, situé dans l'espace sous-rétinien ou sous-épithélial. En angiographie à la fluorescéine, la fibrose rétinienne se caractérise par une hyperfluorescence, due à l'imprégnation progressive de la

lésion au cours de la séquence, et par un effet masque bloquant la fluorescence choroidienne sous-jacente [3]. Une diffusion de colorant au cours de la séquence signe la persistance d’une activité néovasculaire au sein de la cicatrice fibreuse. En angiographie à l’ICG ou en OCTA, on retrouve de manière incertaine un lacis néovasculaire avec un

aspect en “arbre mort” dans la cicatrice fibreuse (**fig. 1**).

Le PS-OCT, apparu plus récemment, pourrait représenter le “gold standard” à venir pour le diagnostic de fibrose rétinienne. Son principe repose sur la détection de la biréfringence exprimée par les fibres de collagène ordonnées au sein de

la cicatrice fibreuse et que n’expriment pas la membrane néovasculaire, le matériel hyper réflectif sous-rétinien (MHSR), les drusen ou le sang [4]. Cette technique d’imagerie attrayante est cependant en cours d’évaluation et n’est pas disponible en pratique.

Schématiquement, la fibrose a été définie par plusieurs auteurs en deux catégories selon sa localisation par rapport à l’épithélium pigmentaire (EP) et à la rétine (**fig. 2**). La fibrose présente dans le compartiment sous-rétinien est la plus étudiée car c’est elle qui est responsable d’une baisse d’acuité visuelle liée à sa proximité avec les photorécepteurs rétiniens. La fibrose présente dans le compartiment sous-épithélial est de définition plus récente car individualisée sur les OCT *spectral domain*. Sa présence n’entraîne pas d’altération visuelle mais son évolution est incertaine, avec parfois une progression de la fibrose dans le compartiment sous-rétinien, ou une progression vers l’atrophique.

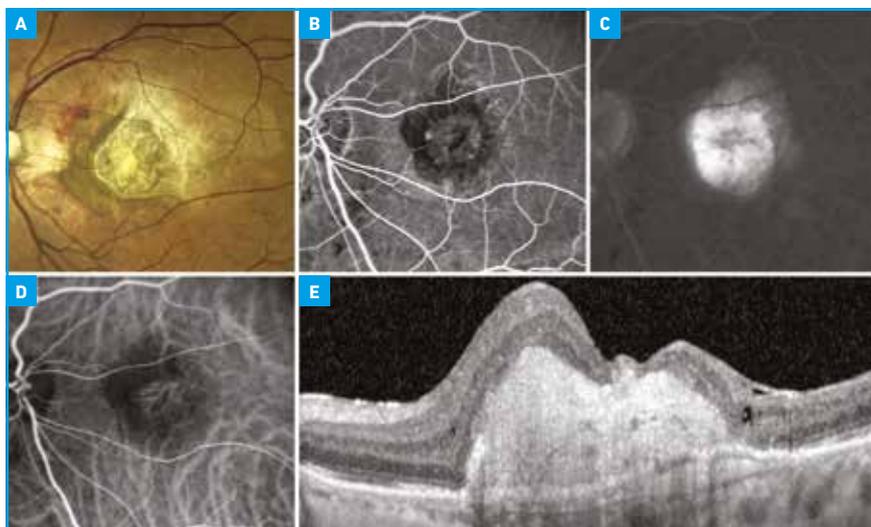


Fig. 1 : Imagerie multimodale de la fibrose sous-rétinienne. **A :** Rétinographie ; **B :** Angiographie à la fluorescéine au temps précoce ; **C :** Angiographie à la fluorescéine au temps tardif ; **D :** Angiographie à l’ICG ; **E :** OCT.

■ Physiopathologie

La compréhension des mécanismes physiopathologiques à l’origine de fibrose rétinienne est une étape indispensable à son étude en clinique. À l’instar des autres tissus de l’organisme, la fibrose rétinienne résulte d’une dysrégulation de la réponse cicatricielle faisant suite à une lésion tissulaire chronique. Dans la DMLA néovasculaire, la prolifération de néovaisseaux perméables au sein de la rétine est à l’origine de dommages chroniques concourant à la formation d’un environnement riche en médiateurs inflammatoires. En résultent alors, sous l’action de facteurs de croissance, le recrutement, l’activation et la transdifférenciation de différents types cellulaires en cellules stromales. Ces cellules sont responsables d’une production excessive de matrice extracellulaire au sein du tissu rétinien [5], la fibrose ainsi produite étant *in fine* destinée à encapsuler le lacis néovasculaire. L’étude de la

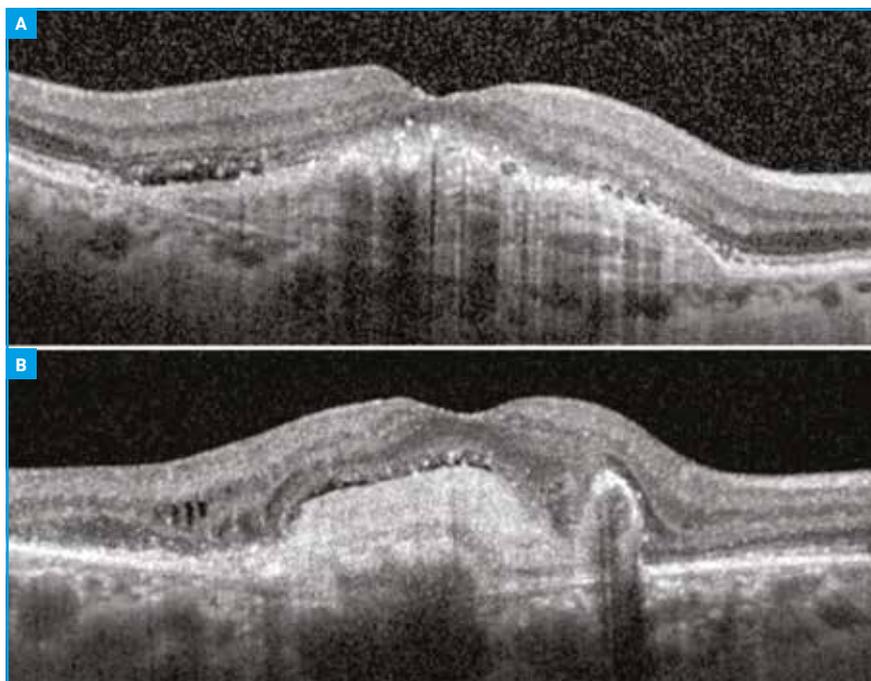


Fig. 2 : Différents types de fibrose. **A :** Fibrose sous-épithéliale ; **B :** Fibrose sous-rétinienne.

I Revues générales

composition cellulaire des membranes néovasculaires a montré qu'elles étaient composées de cellules de l'EP, de cellules endothéliales, de cellules gliales, de la microglie, de macrophages, de péricytes, de fibroblastes et de myofibroblastes [6]. Ces derniers sont les principaux acteurs de la production de collagène, de laminine, de fibronectine et d'ostéopontine composant la matrice extracellulaire. Les myofibroblastes n'existent pas physiologiquement au sein de la macula. Dans la DMLA, ils se forment donc à partir de précurseurs cellulaires déjà présents au niveau de la rétine.

Plusieurs travaux expérimentaux ont montré que les cellules de l'EP pouvaient se différencier en myofibroblastes après une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) [6-8]. À l'état physiologique, les cellules de l'EP expriment un phénotype épithélial mature et sont incapables de proliférer du fait d'un signal inhibiteur transmis par le contact direct avec les cellules de l'EP adjacentes [9]. À la faveur d'une rupture de l'EP, par la prolifération d'une membrane néovasculaire par exemple, les cellules de l'EP ne reçoivent plus le signal inhibiteur paracrine. Elles perdent alors leur phénotype épithélial, acquièrent la possibilité de migrer et de proliférer et subissent une TEM contribuant à la formation des myofibroblastes. D'autres précurseurs ont également été identifiés tels que les cellules de Müller, les cellules endothéliales, les fibrocytes, les péricytes et les macrophages [6].

Par ailleurs, des facteurs de croissance, sécrétés par ces différentes cellules, participent à ces phénomènes de transdifférenciation cellulaire et participent donc indirectement à la production active de protéines de la matrice extracellulaire. Parmi eux, on peut citer le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF), le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), le facteur de croissance dérivé des plaquettes et le facteur de croissance transformant (TGF-β).

Le remodelage cellulaire et extracellulaire de l'environnement rétinien péri-lésionnel a pour but de contenir le néovaisseau et l'inflammation au sein d'un "noyau fibreux". Les études analysant les cicatrices fibreuses en OCTA confirment d'ailleurs la présence d'un lacis néovasculaire au sein de la fibrose dans la majorité des cas [10]. Ce lacis néovasculaire paraît peu actif, présentant généralement un aspect "en arbre mort", peu d'anastomoses, des vaisseaux de gros calibre, et une faible densité de perfusion. Ces résultats semblent également indiquer que la progression de la fibrose rétinienne concourt à l'involution du lacis néovasculaire dans la DMLA. La diminution relative des composants vasculaires d'une membrane néovasculaire au profit de l'augmentation inverse des composants fibreux a été définie comme le "switch angio-fibrotique". C'est ainsi qu'à la suite de lésions chroniques du tissu rétinien, l'activation de voies de signalisation cellulaires et moléculaires aboutit à la régression et au confinement du lacis néovasculaire au sein d'une cicatrice fibreuse.

■ Implication clinique

Les données actuelles de la littérature divergent et l'incidence de la fibrose rétinienne dans la DMLA néovasculaire varie considérablement d'une étude à une autre, en fonction de la définition donnée et de la population incluse. Néanmoins, il semblerait qu'environ 1 œil sur 2 serait atteint après 5 ans d'évolution de la maladie [11]. La fibrose sous-rétinienne représente le déterminant majeur de l'acuité visuelle finale des yeux atteints de DMLA néovasculaire. Une méta-analyse récente estime à 27 lettres ETDRS la différence d'acuité visuelle entre des yeux atteints de fibrose sous-rétinienne et des yeux sans fibrose après traitement [12].

La fibrose étant une complication fréquente, pénalisante et sans traitement, il est intéressant de définir les facteurs de risque inhérents à son développe-

ment. La littérature semble s'accorder pour définir qu'au diagnostic, une mauvaise acuité visuelle, une néovascularisation maculaire (NVM) avec une composante sous-rétinienne, une épaisseur rétinienne élevée et la présence de MHSR ou de fluide intra-rétinien (FIR) sont associés à un risque majoré de fibrose sous-rétinienne (**tableau I, fig. 3**) [2, 13].

Dans la DMLA néovasculaire, la physiopathologie inhérente à chaque type de néovaisseau explique les différents tableaux cliniques rencontrés. Il a été montré que la présentation initiale différait et que la localisation du fluide n'avait pas la même valeur pronostique selon le type de NVM responsable [14]. Pour les NVM avec une composante sous-rétinienne (NVM de type 2 et NVM mixtes), on peut supposer que la perte de contact précoce entre les cellules de l'EP induit une TEM plus tôt dans l'évolution de la maladie, et aboutit *in fine* à une survenue de fibrose sous-rétinienne plus précoce. À l'inverse, pour les NVM de type 1, proliférant dans l'espace sous-épithélial sans franchir l'EP, ou pour les NVM de type 3, intra-rétiniennes aux stades précoces, l'EP est altéré bien plus tard. Il est donc plausible que ces néovaisseaux sont moins enclins à développer de la fibrose sous-rétinienne. Jusqu'à présent, les études ayant analysé l'incidence de la fibrose sous-rétinienne et ses facteurs de risque l'ont fait indépendamment du type de NVM. Dans une sous-analyse de l'étude CATT, il a été retrouvé environ 1/3 de fibrose

Facteurs de risque
Acuité visuelle basse
Épaisseur centrale rétinienne élevée
Néovaisseau de type 2 ou 4
Présence de matériel hyperréfléctif sous-rétinien
Présence de fluide intra-rétinien

Tableau I : Biomarqueurs de diagnostic de fibrose sous-rétinienne.

POINTS FORTS

- L'apparition de fibrose sous-rétinienne est un tournant majeur dans l'évolution de la DMLA néovasculaire, assombrissant le pronostic fonctionnel de la maladie.
- L'imagerie multimodale permet maintenant de la diagnostiquer de manière précise, et dans les principales cohortes, il semblerait qu'environ la moitié des yeux soient atteints de fibrose.
- L'analyse des biomarqueurs associés à la fibrose sous-rétinienne permet d'identifier les yeux à haut risque de développer cette complication, notamment ceux atteints de néovaisseaux avec une composante sous-rétinienne (type 2).
- La recherche thérapeutique ciblant les différents mécanismes impliqués dans le développement de la fibrose doit s'intéresser à ces yeux afin de les inclure précocement dans les études cliniques.

sous-rétinienne à 1 an, pour une cohorte initiale composée à 21,9 % de NVM "predominantly classic" et à 17,3 % de NVM "minimally classic" (correspondant respectivement aux NVM de type 2 et mixtes). De plus, parmi les facteurs de

risque de fibrose sous-rétinienne retrouvés dans la littérature, le MHSR, le FIR et une épaisseur rétinienne augmentée sont des caractéristiques paracliniques habituellement associés aux NVM de type 2 ou mixtes.

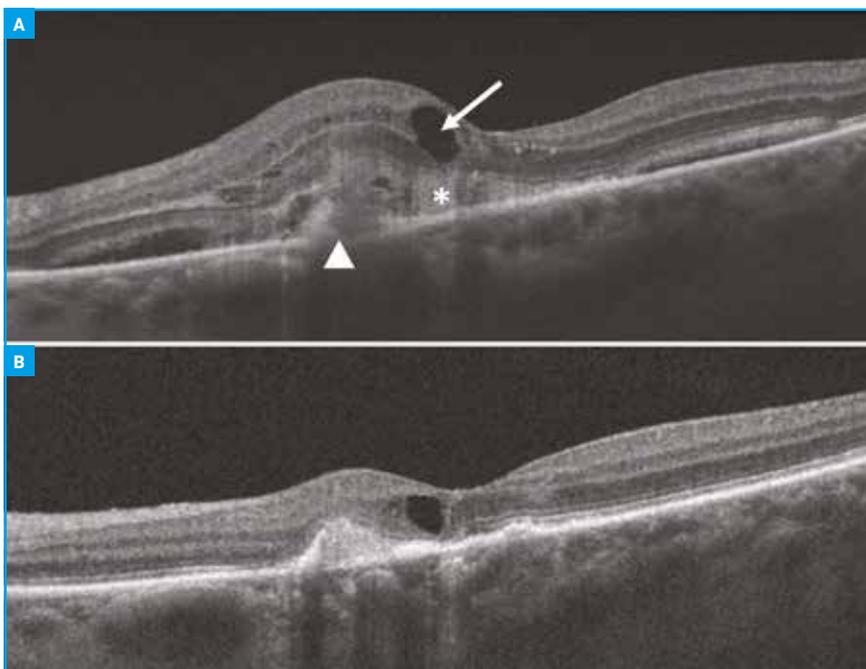


Fig. 3 : Biomarqueurs de fibrose sous-rétinienne à l'OCT. **A :** Examen OCT initial. Présence d'un néovaisseau maculaire de type 2 (tête de flèche, effraction de l'EP); matériel hyperréfléctif sous-rétinien (astérisque), fluide intra-rétinien (flèche); **B :** Examen OCT à 18 mois. Présence d'une fibrose sous-rétinienne.

La mise en évidence de ces biomarqueurs prédictifs de fibrose va permettre d'identifier une population de patients plus à même de développer cette complication. Ainsi, les recherches cliniques thérapeutiques devraient se concentrer sur ces yeux à haut risque.

Cibles thérapeutiques potentielles

Bien qu'une initiation précoce du traitement anti-angiogénique puisse être bénéfique pour limiter l'apparition de fibrose maculaire [15], les thérapeutiques anti-VEGF utilisées actuellement dans la DMLA n'empêchent toutefois pas, à elles seules, la formation de cicatrices fibreuses [1, 2, 15]. L'étude d'un traitement combiné à visée anti-fibrotique associant anti-VEGF et anti-PDGF, initialement prometteur [16,17], a malheureusement vu son développement s'arrêter en phase III. À l'heure actuelle, il n'existe aucune thérapeutique pour réduire les lésions fibreuses une fois formées. L'élaboration de molécules anti-fibrotiques reste donc un des enjeux d'avenir pour améliorer et optimiser la prise en charge des patients atteints de DMLA néovasculaire.

L'avancement des connaissances sur les médiateurs impliqués dans le développement de fibrose rétinienne a permis d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques potentielles. Ainsi, de nouvelles molécules sont à l'étude sur des modèles expérimentaux, comme les anti-FGF2, les inhibiteurs de la transition épithélio-mésenchymateuse, les anti-CTGF et les anti-PDGF, entre autres.

Conclusion

La fibrose rétinienne représente le stade évolutif terminal d'une membrane néovasculaire. Lorsqu'elle est située dans le compartiment sous-rétinien, on parle de fibrose sous-rétinienne. Cette dernière est responsable d'une altération des photorécepteurs adjacents

I Revues générales

et, par conséquent, est une des causes principales de baisse d'acuité visuelle malgré un traitement optimal dans la DMLA néovasculaire. Une meilleure identification des yeux à risque de développer cette complication, associée à la mise en point de molécules ciblant les mécanismes de son apparition, permettraient d'améliorer le pronostic fonctionnel sombre de ces patients. Avec le développement en cours de molécules anti-fibrotiques, ces données pourraient devenir d'une importance grandissante. Puisque ces molécules devraient être administrées de manière préventive, un diagnostic précoce des yeux à risque, à l'aide de facteurs prédictifs, constituerait une étape clé de leur application.

BIBLIOGRAPHIE

- ROBERTS PK, ZOTTER S, MONTUORO A *et al.* Identification and Quantification of the Angiofibrotic Switch in Neovascular AMD. *Investig Ophthalmology Vis Sci*, 2019;60:304.
- DANIEL E, TOTH CA, GRUNWALD JE *et al.* Risk of Scar in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*, 2014;121:656-666.
- SOUIED EH, ADDOU-REGNARD M, OHAYON A *et al.* Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Analysis of Fibrotic Lesions in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2020;214:151-171.
- GRÄFEMGO, VANDEKREEKE JA, WILLEMSE J *et al.* Subretinal Fibrosis Detection Using Polarization Sensitive Optical Coherence Tomography. *Transl Vis Sci Technol*, 2020;9:13.
- WYNN TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest*, 2007;117:524-529.
- LITTLE K, MA JH, YANG N *et al.* Myofibroblasts in macular fibrosis secondary to neovascular age-related macular degeneration - the potential sources and molecular cues for their recruitment and activation. *eBioMedicine*, 2018;38:283-291.
- SHU DY, BUTCHER E, SAINT-GENIEZ M. EMT and EndMT: Emerging Roles in Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci*, 2020;21:4271.
- ISHIKAWA K, KANNAN R, HINTON DR. Molecular mechanisms of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*, 2016;142:19-25.
- YANG Y, TAKEDA A, YOSHIMURA T *et al.* IL-10 Is Significantly Involved in HSP70-Regulation of Experimental Subretinal Fibrosis. *PLoS ONE*, 2013; 8:e80288.
- MIERE A, SEMOUN O, COHEN SY *et al.* Optical coherence tomography angiography features of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration. *Retina*, 2015;35:2275-84.
- ROMANO F, COZZI E, AIRALDI M *et al.* Ten-Year Incidence of Fibrosis and Risk Factors for Its Development in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2023; 252:170-181.
- CHEONG KX, CHEUNG CMG, TEO KYC. Review of Fibrosis in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2023;246:192-222.
- TEO KYC, JOE AW, NGUYEN V *et al.* Prevalence and risk factors for the development of physician-graded subretinal fibrosis in eyes treated for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2020;40:2285-2295.
- KIM JH, KIM JW, KIM CG. Difference Between the Incidence of Retinal Fluid Subtypes and Their Association with Visual Outcomes According to the Types of Macular Neovascularization in a Korean Population. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2022;38:261-268.
- BLOCH SB, LUND-ANDERSEN H, SANDER B *et al.* Subfoveal Fibrosis in Eyes With Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated With Intravitreal Ranibizumab. *Am J Ophthalmol*, 2013; 156:116-124.e1.
- JAFFE GJ, ELIOTT D, WELLS JA *et al.* A Phase 1 Study of Intravitreal E10030 in Combination with Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2016; 123:78-85.
- JAFFE GJ, CIULLA TA, CIARDELLA AP *et al.* Dual Antagonism of PDGF and VEGF in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2017; 124:224-234.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec Abbvie, Bayer, Horus, Novartis et Roche.