

## Que faire devant des néovaisseaux choroïdiens de DMLA résistants à trois injections d'anti-VEGF ?

M.-N. DELYFER

Centre François-Xavier Michelet, Hôpital Pellegrin, BORDEAUX.

Les résultats des études pivots sur le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire ont démontré l'intérêt d'une dose de charge initiale mensuelle par anti-VEGF afin d'obtenir un assèchement de l'exsudation. La cicatrisation du néovaisseau n'est alors le plus souvent pas définitive, et des injections intravitréennes de "rappel" ultérieures seront le plus souvent nécessaires. Néanmoins, dans un certain nombre de cas, l'assèchement initial de la lésion n'est pas obtenu après la dose de charge, et il persiste du liquide sous-rétinien et/ou intrarétinien, et/ou des hémorragies dont l'importance ne diminue pas. Ces signes caractérisant une exsudation persistante doivent conduire le praticien à identifier trois cas de figures :

### Le patient est "non-répondeur"

Dans ce cas, après administration de la dose de charge d'anti-VEGF, le patient ne présente aucune modification de son acuité visuelle, de son fond d'œil et de son profil OCT (*Optical coherence tomography*). Il faut alors reconsidérer le diagnostic et éliminer principalement trois entités : une choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) du sujet âgé, une dystrophie pseudo-vitelliforme, ou encore un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) non néovascularisé.

La présentation de la CRSC du sujet âgé peut en effet être parfois très trompeuse. Son identification requiert la réalisation d'un bilan angiographique complet ainsi qu'une mesure de l'épaisseur choroïdienne en OCT (en mode EDI). Un épaississement de la choroïde est fréquemment retrouvé au cours de la CRSC.

La fragmentation du matériel vitellin au cours de la dystrophie pseudo-vitelliforme induit des remaniements en OCT, qui peuvent parfois être pris pour des signes exsudatifs (ce d'autant plus qu'ils s'accompagnent souvent d'une modification de l'acuité visuelle). L'absence de signes hémorragiques au fond d'œil ainsi que la lecture soigneuse des clichés OCT en HD permettent le plus souvent d'écarter une exsudation vraie.

Enfin, des DEP non néovascularisés saillants peuvent s'accompagner de déformations rétinienne avec un aspect "tendu", qui peut parfois faire craindre une exsudation associée, non retrouvée à l'angiographie.

La principale difficulté pour ces trois diagnostics différentiels de néovaisseau choroïdien est qu'ils peuvent malgré tout – et à tout moment – se néovasculariser à leur tour.

### Le patient est "répondeur sous-optimal"

Dans ce cas, il existe une amélioration relative de l'acuité visuelle, de l'aspect du fond d'œil (hémorragies notamment) et du profil OCT du patient après la dose de charge. Il faut alors préciser le diagnostic et évoquer un DEP néovascularisé, une vasculopathie polypoïdale, ou une RAP (anastomose rétinocoroïdienne ou néovaisseau de type 3).

Les DEP néovascularisés sont connus pour répondre plus difficilement aux anti-VEGF. Dans certains cas, il peut

être utile de changer d'anti-VEGF. L'aflibercept serait en effet, pour certains, plus efficace dans cette indication.

La vasculopathie polypoïdale est bien moins fréquente en Europe de l'Ouest qu'en Asie. Elle doit être évoquée devant des signes exsudatifs associant hémorragies et exsudats importants. Le diagnostic repose sur l'angiographie ICG (et/ou l'angio-OCT) qui permet d'objectiver les polypes. En cas d'échec de l'anti-VEGF seul, un traitement combiné avec une PDT pourra être proposé.

Enfin, l'anastomose rétinocoroïdienne peut être mise en évidence sur des clichés OCT en recherchant un "kissing sign". Ces néovaisseaux répondent en général très insuffisamment aux anti-VEGF, et leur évolution est le plus souvent assez péjorative. La conduite thérapeutique à tenir est discutée : pour certains, un *switch* d'un anti-VEGF à un autre peut être proposé ; d'autres préconisent une thérapie combinée associant anti-VEGF et PDT. Néanmoins, dans tous les cas, il faut continuer à traiter de manière mensuelle stricte les patients afin de limiter au mieux l'évolution néovasculaire.

### Le patient est un "répondeur lent"

Il s'agit là d'un cas de patient répondeur sous-optimal, mais chez qui le diagnostic de néovaisseau "standard" est confirmé. Selon l'étude HARBOR, 15 % des patients présentant un néovaisseau de DMLA mettraient 12 mois à atteindre un plateau d'acuité visuelle. Pour ces patients, il faut donc continuer un traitement mensuel par anti-VEGF jusqu'à stabilisation de la lésion (acuité visuelle, fond d'œil et profil OCT). Il est à noter que certains de ces patients pourront atteindre une stabilité sans pour autant avoir un profil OCT totalement asséché, et qu'il faudra alors savoir les surveiller sans pour autant

## QUESTIONS FLASH

# DMLA : nouvelles avancées

prolonger indéfiniment les injections mensuelles.

### Conclusion

L'examen de contrôle après l'administration d'une dose de charge d'anti-VEGF est un moment essentiel dans la prise en charge d'un néovaisseau choroïdien du sujet âgé. La persistance de signes exsudatifs (hémorragies, liquide sous- et/ou intrarétinien) impose de reconsidérer le diagnostic initial et d'écarter les diagnostics différentiels (CRSC, pseudo-vitelliforme, DEP non néovascularisé). Si le néovaisseau est confirmé, le traitement et le suivi devront être adaptés au type de néovaisseau identifié afin de limiter ses conséquences pour l'acuité visuelle du patient.

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

## Quelles perspectives pour le patient atteint de DMLA sèche ?

C. FRANÇAIS

Centre d'Ophthalmologie, PARIS.

**L**a DMLA atrophique ou sèche aboutit à la perte irréversible des photorécepteurs, associée à la destruction des cellules de l'EP et à la disparition de la choriocapillaire. La forme évoluée est l'atrophie géographique avec la perte définitive de la vision centrale. Cette atrophie géographique survient chez environ 15 % des patients présentant une DMLA "intermédiaire"; ce pourcentage est comparable à celui de survenue de la DMLA exsudative dans une population de plus de 50 ans, avec une durée moyenne

d'évolution variant de 2,5 ans à 5-6 ans lorsque les zones d'hypopigmentation sont présentes [1].

### Diagnostic et évaluation

L'apparition des nouvelles technologies d'imagerie permet une amélioration du diagnostic et de l'extension des lésions. Le diagnostic a été longtemps basé sur le cliché en couleur, puis sont apparus les clichés en autofluorescence bleue, et enfin l'autofluorescence des SLO ophtalmoscopes qui objective également les zones d'hyperautofluorescence associées. Le type de cette hyperfluorescence est un facteur d'évolutivité : la vitesse d'extension de l'atrophie est liée à l'aspect de l'autofluorescence [2].

Enfin, l'OCT-SD permet d'analyser finement toutes les couches rétinienne en mettant en évidence leur disparition, leurs modifications, la présence de dépôts en bordure des zones d'atrophie. Les OCT-SD visualisent également les drusen toujours associés à ces zones d'atrophie comme les pseudo-drusen réticulés, déjà objectivés sur les clichés en infrarouge et en autofluorescence [3]. Il a permis de détecter la présence de "ghost" drusen en bordure de l'atrophie, comme signe d'extension.

L'atteinte de la choriocapillaire peut maintenant être appréciée par l'OCT-angiographie par segmentation, en visualisant la rareté des capillaires. Cette imagerie multimodale va servir de référence pour apprécier les résultats des études cliniques dans le traitement de la DMLA atrophique

### Stratégies thérapeutiques émergentes

Actuellement, il n'y a aucun traitement. Les recherches thérapeutiques, basées sur la physiopathologie – dans l'espoir de ralentir la progression de l'atrophie

– sont ciblées sur la préservation ou la restauration des cellules de l'EP ou des photorécepteurs tout en maintenant un flux correct dans la choriocapillaire, en réduisant l'accumulation des  $\beta$ -amyloïdes dans la membrane basale et le stress oxydatif, évitant les dépôts de toxine et diminuant l'inflammation [4].

Plusieurs études sont en cours pour évaluer l'efficacité dans le ralentissement de la progression de l'atrophie.

#### 1. Neuroprotection

Elle aurait pour but de diminuer la perte des photorécepteurs et réduire l'apoptose.

Le **brimonidine tartrate** est un implant intravitréen injecté tous les 4 mois. Une nouvelle phase 2b est en cours d'enrôlement (étude BEACON, Allergan).

#### 2. Augmenter les échanges avec le choroïde

Les **dépôts d'amyloïdes- $\beta$** , retrouvés dans les drusen et dans la maladie d'Alzheimer. L'étude par injection intraveineuse **GSK933776**, inhibiteur de la séquence N-terminal de l'amyloïde- $\beta$ , pourrait réduire leur accumulation dans la membrane basale de l'EP, et restaurer les échanges avec la choroïde

#### 3. Les stratégies bloquant la voie alternative du complément

**>>> Inhiber la formation C5 en C5a et C5b réduirait l'inflammation et la production des MAC (Membrane attack complex).** Après l'absence de résultats significatifs de l'éculizumab et du LFG316, une nouvelle étude clinique phase II/III : **Zimura® (pegylated aptamer anti-C5 en intravitréen)** est mise actuellement en place en France.

**>>> L'action des anti-C3 inhiberait les trois voies majeures de l'activation du complément. Le lampalizumab (Roche) anti-facteur D, inhibiteur sélectif, bloque**