Switch thérapeutique par aflibercept dans la prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative résistante au traitement par ranibuzumab

Nabil Tarright

▶ **To cite this version:**

Nabil Tarright. Switch thérapeutique par aflibercept dans la prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative résistante au traitement par ranibuzumab. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01279557

HAL Id: dumas-01279557

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01279557

Submitted on 26 Feb 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE

Thèse numéro : 2015-52
Juin 2015

Présentée à l'Université de Picardie Jules Verne
Et soutenue publiquement le 1er juin 2015
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
Par Monsieur TARIGHT Nabil

SWITCH THERAPEUTIQUE PAR AFLIBERCEPT DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE EXSUDATIVE RESISTANTE AU TRAITEMENT PAR RANIBUZUMAB

DIRECTEUR DE THESE ET PRESIDENTE DE JURY :

-Madame le Professeur Solange MILAZZO

MEMBRES DU JURY :

- Madame le Professeur Dominique BREMOND-GIGNAC
-Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE
-Monsieur le Docteur Benjamin JANY

A mes grands parents,

A mes parents,

A mes sœurs,

A ma belle famille,

A ma femme,

A mon fils.

REMERCIEMENTS

A mon Maître, Directeur et Président de thèse

Madame le Professeur Solange MILAZZO,

Merci Professeur de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour l'enseignement que vous m'avez transmis. Merci d'avoir éclairé de votre science toutes ces années passées au sein de votre service. Merci pour vos grandes qualités qui mont fait grandir à la fois en tant que médecin mais également en tant qu'homme, votre rigueur, votre franchise, votre savoir faire chirurgical, votre culture médicale, votre disponibilité, votre enthousiasme pour notre spécialité.

Vous trouverez ici l'expression de mon immense reconnaissance et ma profonde admiration.

A mes maitres et juges

Madame le Professeur BREMOND-GIGNAC

Merci Professeur de me faire l'honneur de juger ma thèse. Le savoir que j'ai acquis à vos côtés est pour moi un précieux bagage dans ma pratique de l'ophtalmologie. Vous m'avez beaucoup appris, et je vous en suis infiniment reconnaissant. Par votre culture, votre esprit novateur, et vos qualités de pédagogue et de médecin vous m'avez fait découvrir, apprendre et apprécier l'ophtalmologie pédiatrique. Soyez assurée de mon profond respect.

Monsieur Professeur Henri SEVESTRE

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury et de juger mon travail. Votre étroite et confraternelle collaboration dans notre pratique de l'ophtalmologie est une grande richesse. Soyez assuré Professeur de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Benjamin JANY

Je te suis très reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Merci Benjamin de ta patience, de ton calme, de ta générosité. M'être formé à tes côtés a été pour moi une grande opportunité. J'ai trouvé en toi un modèle, tant sur le plan humain que chirurgical. Pour tout cela je te dois beaucoup. Merci

A Andrei. Merci de m'avoir initié à la chirurgie vitréo-rétinienne, merci de m'avoir fait confiance, je t'en suis infiniment reconnaissant.

A Abdelhamid, au nom de notre fraternelle amitié.

A mes amis de longue date qui se reconnaitront.

Aux praticiens des services de Beauvais et Creil où j'ai effectué mes premiers pas dans cette merveilleuse spécialité.

A tous les praticiens du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens. Vous m'avez apporté beaucoup.

A tous mes co-internes. Ce fut un plaisir de travailler à vos côtés.

A l'équipe d'anesthésie.

A toute l'équipe soignante et aux secrétaires du service d'ophtalmologie.

TABLE DES MATIERES

I INTRODUCTION : 7

II LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA) : RAPPELS 8

2.1 Historique 8

2.2 Epidémiologie 9

i) Prévalence : 9

ii) Incidence 9

iii) DMLA, cause de cécité et de malvoyance : 10

iv) Facteurs de risque 11

2.3 Bases anatomiques et histologiques 11

i) L'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) 13

ii) La membrane de Bruch 13

iii) La choriocapillaire 13

2.4 Physiopathologie 15

i) Complexe EPR–membrane de Bruch-choriocapillaire 15

ii) Vieillissement et DMLA 16

2.5 La maculopathie liée à l'age (MLA) 17

i) Clinique 20

ii) Evolution : vers la forme exsudative 23

III L'ANGIOGENESE 28

3.1 Physiologie de l'angiogénèse 29

i) Principes 29

ii) Rôle du VEGF 31

iii) L'œil sain 33

3.2 Néovascularisation choroïdienne 34

IV LES THERAPEUTIQUES ANTI-ANGIOGENIQUES DANS LA DMLA . 35

4.1 Le ranibizumab (Lucentis®) 36
4.2 L'aflibercept (Eylea®) 38

V LA TACHYPHYLAXIE 41

VI **NOTRE ETUDE** 42

6.1 Matériel et méthodes 42
6.2 Résultats 47
6.3 Discussion 54

VI CONCLUSION 59

VII REFERENCES 60

VIII ABREVIATIONS 60

I - INTRODUCTION :

La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) est l'une des principales causes de malvoyance dans les pays développés. Le vieillissement de la population en fait un véritable enjeu de santé publique.

Elle se manifeste sous deux formes de pronostic et de prise en charge différents : la forme atrophique, dite « sèche » et la forme exsudative dite « humide ». Concernant la DMLA exsudative, le traitement de référence actuel cible les phénomènes néo angiogéniques. Il repose sur des injections intravitréennes (IVT) d'anticorps humanisés dirigés contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Ces traitements ont révolutionné le pronostic et la prise en charge de la maladie.

L'efficacité du ranibizumab (Lucentis®), un anti-VEGF fixant l'isoforme A (VEGF-A), administré par IVT mensuelles a été démontrée par les études MARINA et ANCHOR.

Toutefois, malgré ces résultats encourageants, il persiste une limite à l'efficacité de ce traitement. On constate, en effet, dans certains cas une récidive exsudative, une réponse partielle, voire un phénomène de tachyphylaxie malgré de multiples injections.

L'émergence récente d'une nouvelle molécule, l'aflibercept (Eylea® ; Regeneron, Tarrytown, New York, USA) semble représenter dans ces cas une alternative au ranibizumab.

L'aflibercept est un récepteur soluble obtenu en combinant un récepteur au VEGF-1 et 2 à un fragment constant d'immunoglobuline humaine (IgG-1). Ainsi la molécule se lie à toutes les iso formes de VEGF (A et B) et au facteur de croissance placentaire ou Placental growth factor (PlGF), inhibant l'activation des récepteurs au VEGF. Les études de phase III VIEW 1 et 2 ont montré que des IVT d'aflibercept de 2 mg toutes les 4 semaines ou 2 mg toutes les 8 semaines après une dose de charge de 3 injections mensuelles sont comparables au IVT mensuelles de ranibizumab en terme de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) et de résultats anatomiques à un et deux ans.

De nombreux auteurs ont étudié le « switch » thérapeutique par aflibercept, chez les patients atteints de DMLA exsudative peu voire non répondeurs au ranibizumab.

Notre étude, réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens vise à rapporter les résultats à 12 mois de l'efficacité et de la tolérance de l'aflibercept (2.0mg)

utilisé en « switch thérapeutique» chez les patients réfractaires à de multiples IVT de ranibizumab (0,5 mg).

II- LA DMLA : RAPPELS

Cette pathologie a fait l'objet de plusieurs ouvrages récents (1-3).

2.1 Historique

Donders en 1855 identifia des formations issues de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), les druses ou drusen (ou corps colloïdes des anglo-saxons). Pagenstecher et Genth en 1875, décrivirent des tableaux plus sévères, avec l'étude histologique d'une importante maculopathie disciforme, dans leur Atlas d'anatomie pathologique. En 1893, Oeler publia son Atlas d'ophtalmologie qui comprenait des planches évocatrices de DMLA. Il diagnostiqua en 1903 une DMLA chez un homme de 79 ans, lésion qu'il nomma "*degeneratio maculae luteae disciformis*". Le terme « disciforme » était alors utilisé pour a première fois. Elschnig en 1919 reconnu des lésions similaires qu'il nomma "maladie disciforme du centre de la rétine" chez un homme de 76 ans. Il fallut attendre 1966 pour bénéficier de l'article princeps publié par Donald Gass dans l'American Journal, qui expliquait parfaitement la survenue de la néovascularisation choroïdienne, et ses conséquences. Il dessina des schémas (Figure 1) qui sont devenus des classiques de référence (1)(4).

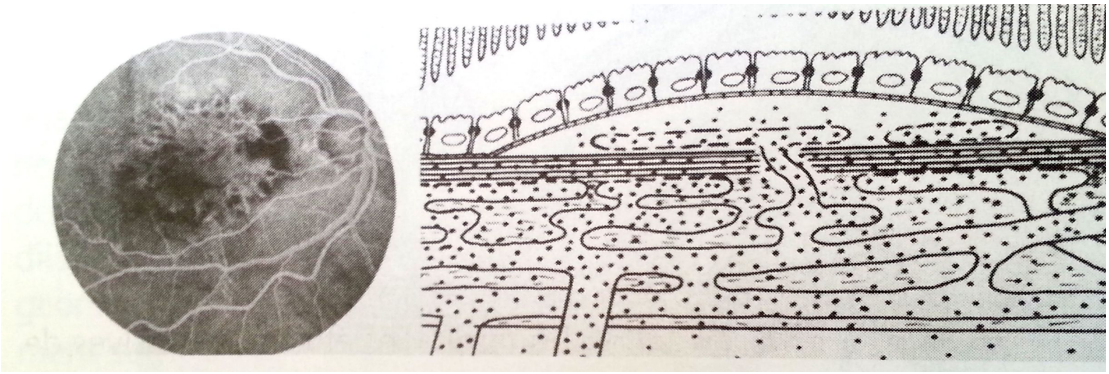


Figure 1 **: Premier schéma d'un DEP vascularisé décrit par Gass en 1967** ***(2)***

2.2 Epidémiologie

LA DMLA est une maladie chronique. Son évolution associe une baisse progressive de l'acuité visuelle à des phases d'acutisation liées à des évènements exsudatifs. Ces phénomènes représentent la cible d'un traitement efficace - bien qu'invasif et contraignant - visant à ralentir la progression inéluctable de la maladie.

Pour en comprendre l'épidémiologie un travail colossal de classification a été effectué par Bird AC. il y a une vingtaine d'années (5)

i) Prévalence :

Selon la Beaver Dam Eye Study, la prévalence du stade évolué de la DMLA est de 1,6 % en population générale, une maculopathie exsudative est présente chez 2% de cette population et les formes atrophiques chez 0,6%. Chez le sujet de plus de 75 ans la prévalence passe à 7,1% (6). L'EUREYE a analysé un échantillon de population de plus de 65 ans, issu de 7 pays européens dont la France. Cette étude a mis en évidence une prévalence de l'ordre de 2% pour la forme exsudative contre 0,6% pour la forme atrophique (7). Ces chiffres sont semblables à ceux observés dans les autres populations caucasiennes (6). L'espérance de vie supérieure chez les femmes par rapport aux hommes explique l'apparente fréquence accrue de la DMLA chez celles-ci. Après ajustement par tranche d'âge, les différences ne sont pas significatives dans la plupart des études (8).

ii) Incidence

Les études d'incidence sont plus difficiles à réaliser que les études de prévalence, elles sont beaucoup moins nombreuses. En France, l'étude POLA (9) a clairement montré que l'incidence des formes évoluées de DMLA augmente significativement avec l'âge, pour atteindre près de 3,41% après 80 ans. La Blue Mountains Eye Study a prouvé que le risque de développer une forme avancée de DMLA est multiplié par 6 chez les sujets porteurs de drusen séreux de grande taille (supérieure à 125 μm) en comparaison à ceux qui en sont dépourvus.

iii) DMLA, cause de cécité et de malvoyance :

La malvoyance est définie selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) par une acuité visuelle comprise entre 1/20ème et 3/10ème. La DMLA en représente la troisième cause dans le monde après le glaucome et la cataracte (10). Dans les pays industrialisés, la forme exsudative de DMLA est la première cause de handicap visuel chez les sujets de plus de 50 ans (11). Avec le vieillissement de la population, on estime que d'ici 20 ans, ce nombre pourrait augmenter de 50%. Cette pathologie entrainerait 3000 nouveaux cas de cécité légale (définie comme une acuité visuelle inférieure à 1/10ème), chaque année dans notre pays (12).

La perte d'acuité visuelle secondaire à la survenue d'une DMLA entraine une dégradation importante de la qualité de vie des patients. D'après Soubrane et al. Le score global moyen de qualité de vie (NEI VFQ-25) des patients atteints de DMLA est deux fois moins important que celui des sujets sains (1) (Figure 2). Fort heureusement, la majeure partie des patients présente une maladie au stade de maculopathie liée à l'âge (MLA), c'est à dire une atteinte débutante avec des altérations maculaires limitées à la présence de drusen et/ou d'altérations de l'EPR.

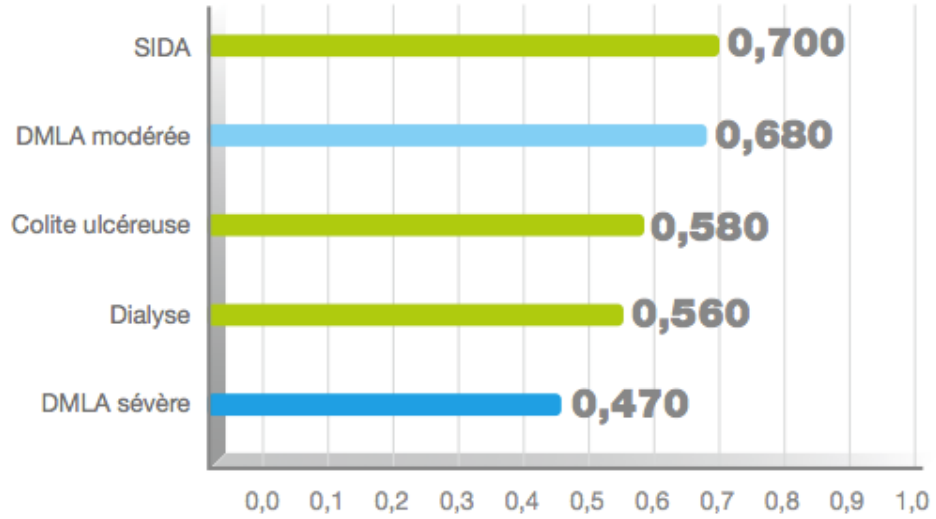


Figure 2 : **Score de la qualité de vie de la DMLA modérée comparé à celui d'autres maladies chroniques (72).**

iv) Facteurs de risque :

Les facteurs de risque de la DMLA restent mal compris. L'âge (7), les antécédents familiaux (13), le tabagisme (14) en sont les principaux. A noter que le risque relatif de développer une DMLA néovasculaire est de 2,6 pour les patients fumeurs (7). Les autres facteurs relevés avec une association moindre sont l'hypertension artérielle systémique (15), l'athéromatose, et une carence en aliments antioxydants (16). La chirurgie de la cataracte a été également incriminée mais reste un sujet à controverse dans la littérature. Quand la méta-analyse de Chakravarthy et al (17) de près de 113780 patients montre un risque accru après chirurgie de la cataracte, l'étude de Xu et al (The Beijing Eye Study) ne montre aucun lien de causalité (18). Certaines études, dont une étude française de Souied E. à Créteil, ont évoqué une origine génétique avec un lien entre le polymorphisme du facteur H du complément et la survenue des différentes formes de DMLA. Cette découverte pourrait donner lieu à de nouvelles pistes thérapeutiques visant à réguler les phénomènes d'inflammation (19).

2.3 Bases anatomiques et histologiques :

La rétine humaine est composée de deux couches distinctes, une externe l'EPR et une interne, la rétine neurosensorielle. Classiquement, on divise la rétine en 3 zones, le pôle postérieur contenant la macula, la moyenne périphérie et l'extrême périphérie. Nous allons décrire de manière plus précise la région maculaire, zone anatomique d'intérêt, car elle est le siège du processus pathologique étudié.

Anatomiquement, la macula correspond à l'aire circonscrite verticalement entre les deux arcades vasculaires, d'un diamètre de 5 à 6 mm (figure 3). Histologiquement, elle est définie comme la zone contenant deux ou plusieurs couches de cellules ganglionnaires (figure 4). En son centre, on définit la fovéa, d'un diamètre d'environ 1,5 mm (diamètre du nerf optique). Son rôle est la vision de précision et la vision des couleurs, elle contient la plus haute densité en cellules photo-réceptrices appelées cônes.

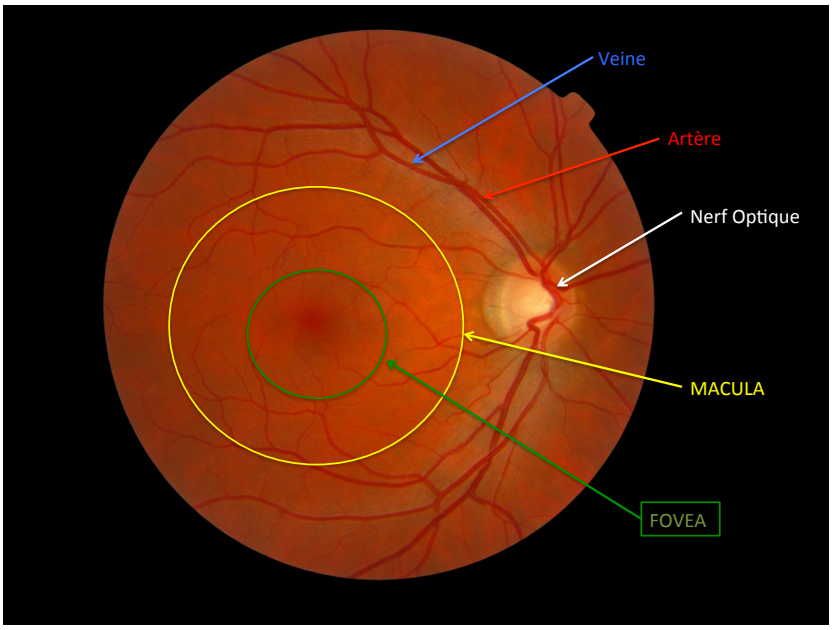


Figure 3 : **Rétinographie couleur normale patient de 35 ans.** *(CHU Amiens-Picardie, Université Jules Verne)*

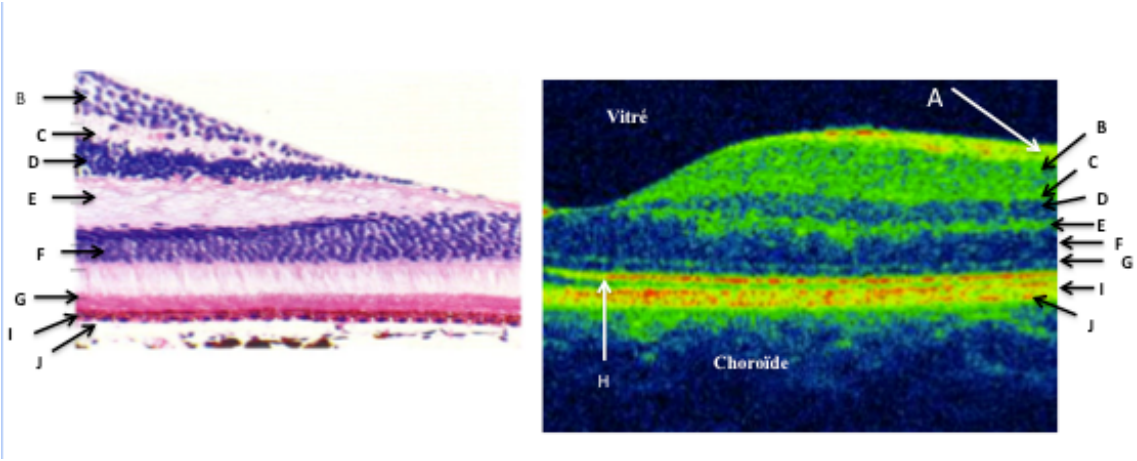


Figure 4 : **Coupe histologique de la fovéa et couches correspondantes (Image de gauche)** - *D'après Retina and vitreous, AAO, Vol. 12.* **Image en OCT passant par la fovéa et couches correspondantes (Image de droite)** - *CHU Amiens-Picardie. Université Jules Verne***.** ***(A)*** Couche des fibres optiques ***(B)*** couche des cellules ganglionnaires. ***(C)*** couche plexiforme interne. ***(D)*** couche nucléaire interne. ***(E)*** couche plexiforme externe. ***(F)*** couche nucléaire externe. ***(G)*** jonction des articles interne/externe des photorécepteurs. ***(H)*** membrane limitante externe. ***(I)*** Epithélium pigmentaire rétinien. ***(J)*** Choriocapillaire.

i) L'épithélium pigmentaire rétinien (EPR):

L'EPR est une monocouche cellulaire comprise entre la membrane de Bruch et la rétine neurosensorielle (figure 6). Le pôle apical de ces cellules est intimement lié au segment externe des photorécepteurs. L'EPR participe au bon fonctionnement de la rétine via cinq fonctions principales : absorption de la lumière, maintien de l'espace sous rétinien, phagocytose du segment externe des photorécepteurs, participation au métabolisme des acides gras rétiniens, barrière hémato-rétinienne externe, et formation de tissu cicatriciel.

ii) La membrane de Bruch :

La membrane de Bruch est une membrane issue de la fusion de la membrane basale de l'EPR et de la choriocapillaire. Elle est constituée de cinq éléments : membrane basale de l'EPR, couche interne de collagène, zone élastique poreuse, couche externe collagène et la membrane basale de la choriocapillaire

Elle est perméable à de petites molécules comme la fluorescéine. En pathologie rétinienne, elle peut être le siège de defects, permettant le passage des néovaisseaux sous la rétine comme c'est le cas dans la DMLA exsudative.

iii) La choriocapillaire :

La vascularisation choroïdienne provient des branches de l'artère ophtalmique, elle-même branche de la carotide interne. Les artères qui irriguent la choroïde sont les artères ciliaires postérieures lesquelles se divisent en artères ciliaires courtes et longues et donnent les artères choroïdiennes.

La choroïde contient 3 types de vaisseaux, les choriocapillaires (couche de Ruysh), les vaisseaux moyens (couche de Sattler) et les gros vaisseeaux (couche de Haller).

La choriocapillaire est une couche de capillaires fenêtrés de grand diamètre (40 à 60 μm) située en dessous de l'EPR. Il s'agit de la couche vasculaire la plus interne de la choroïde (figure 5A) Ils laissent passer la fluorescéine (contrairement aux autres couches choroïdiennes). La paroi des vaisseaux est très fine et contient de multiples

fenestrations (figure 5B), spécialement sur leur face dirigée vers la rétine. La face opposée contient les péricytes.

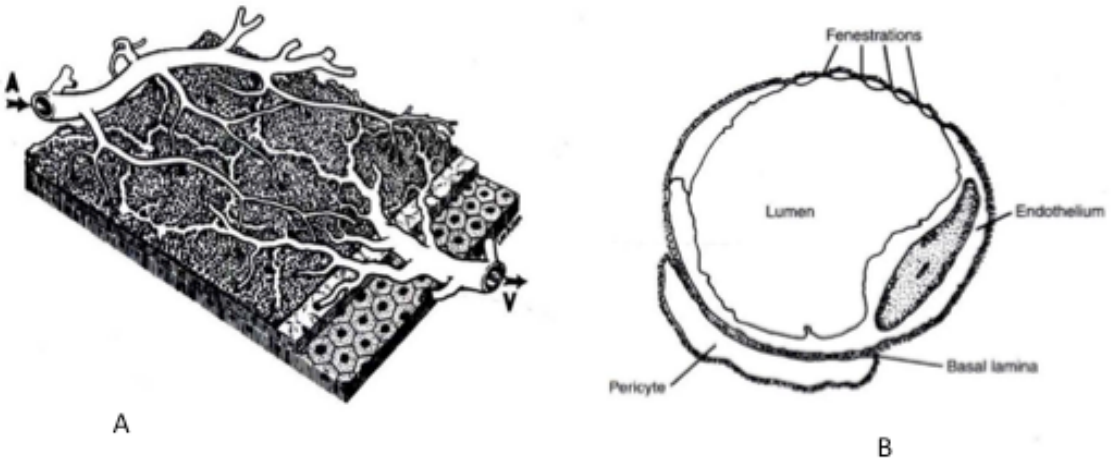


Figure 5 : ***(A)*** **Schéma de la choriocapillaire.** ***(B)*** **Schéma capillaire fenêtré** *(D'après BCSC Fundamentals and principles of ophtalmology Vol. 2, American Academy of Ophtalmology, 2010-2011, page 66)*

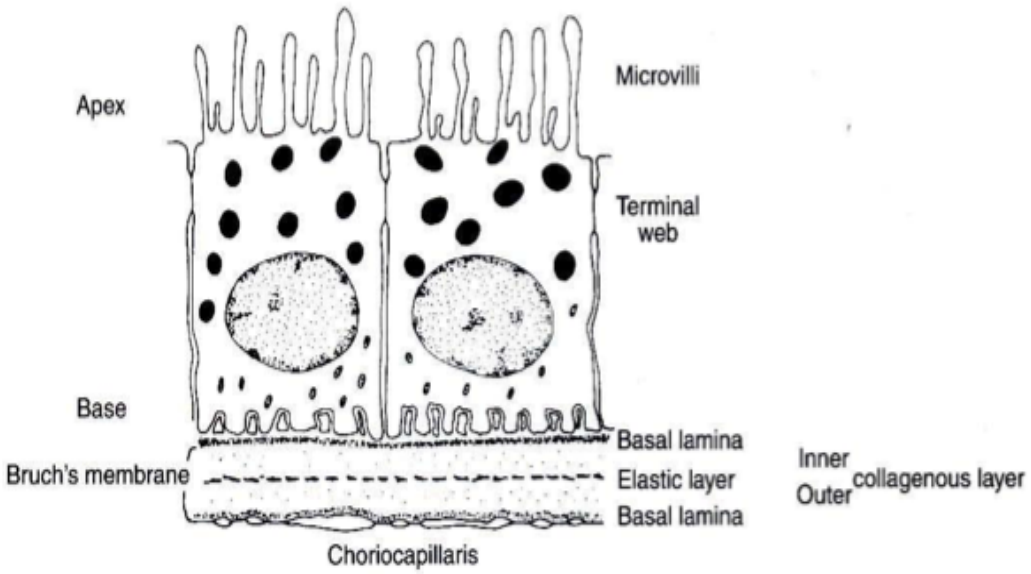


Figure 6 : **Schéma des rapports entre choriocapillaire, membrane de Bruch, épithélium pigmentaire.** ***(****D'après BCSC Fundamentals and principles of ophtalmology Vol. 2, American Academy of Ophtalmology, 2010-2011, page 65)*

2.4 Physiopathologie :

Le vieillissement rétinien physiologique n'explique pas à lui seul la survenue d'une DMLA. On observe également l'apparition d'anomalies de l'EPR et de la choriocapillaire. Aussi, des phénomènes inflammatoires médiés par le complément sont en cause. En effet, l'inflammation chronique favorise la mort cellulaire de l'EPR et favorise le développement de vaisseaux anormaux (figure 7).

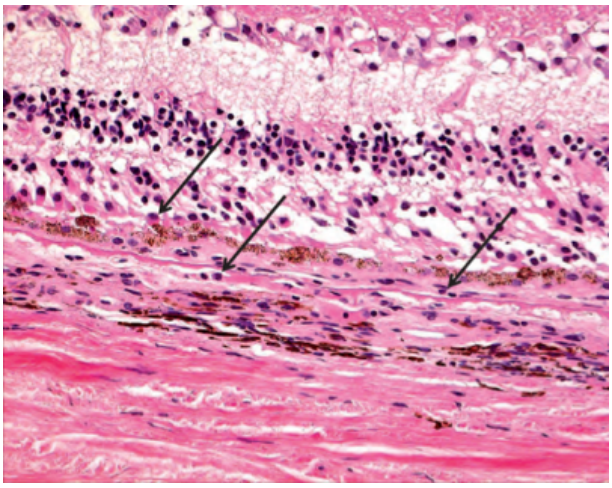


Figure 7 **: Cellules inflammatoires** *(flèches noires)* **sur coupe histologique d'une rétine atteinte de DMLA (HES x 200)**- (D'après Retina, 2014, Page 555.)

i) Complexe épithélium pigmentaire rétinien–membrane de Bruch-choriocapillaire :

La choriocapillaire est une structure caractéristique de la choroïde; elle est contenue au sein de sa portion interne (20). Son histologie, chez l'adulte est unique par la présence d'une fenestration de la lumière capillaire seulement du côté rétinien, où se localisent les récepteurs 1 et 2 du VEGF (VEGFR-1 et -2). L'EPR revêt un double rôle. Il est responsable du transport d'oxygène et de nutriments à partir de la choriocapillaire vers les photorecepteurs. Sa deuxième fonction est l'élimination des produits du métabolisme des photorécepteurs par dégradation directe ou par exocytose des débris vers la choriocapillaire.

Il est important de considérer le complexe choriocapillaire, la membrane de Bruch, l'EP comme un complexe fonctionnel (figure 8).

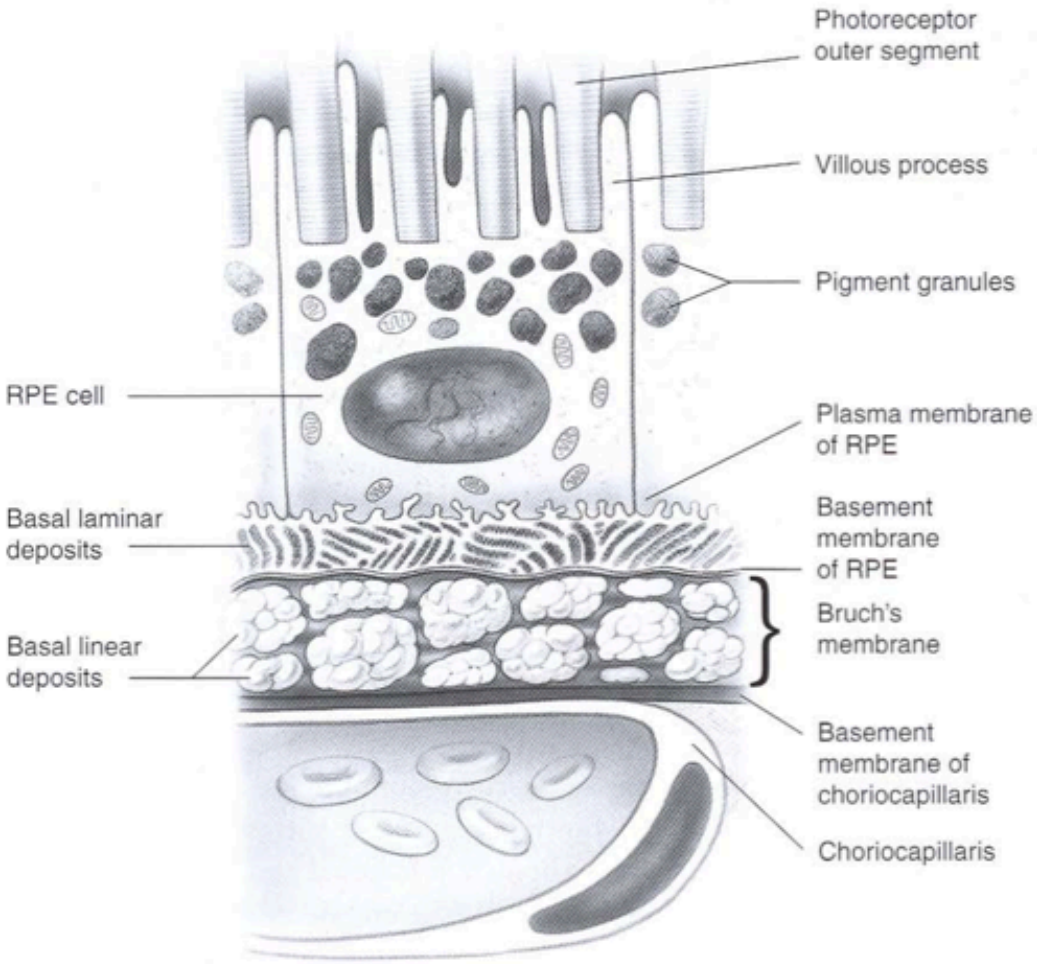


Figure 8: **Schéma des rapports entre choriocapillaire, membrane de Bruch, épithélium pigmentaire et segment externe des photorécepteurs. Noter aussi l'épaississement de la membrane de Bruch** *(D'après BCSC Fundamentals and principles of ophtalmology Vol. 2, American Academy of Ophtalmology, 2010-2011, page 61)*

ii) Vieillissement et DMLA :

Le vieillissement de la rétine entraine une baisse de la capacité de phagocytose de l'EPR et une accumulation de pigments de lipofuscine en son sein (la lipofuscine est constituée de débris cellulaires issus du segment externe des photorécepteurs). La lipofuscine occupe 1% de la surface de l'EPR la première décennie de vie et 19% à 80

ans. De plus, avec l'âge, vont apparaître des modifications à type de calcifications, épaississement et accumulation de lipides au niveau de la membrane de Bruch, entrainant une baisse de la perméabilité de celle-ci (figure 9). La membrane de Bruch s'épaissit de façon linéaire avec l'âge, d'environ 2 µm à la naissance jusqu'à 6 micros après 90 ans. Il existe par ailleurs une diminution progressive de l'épaisseur de la choroïde depuis 200 µm à la naissance, jusqu'à 80 mirons à 90 ans. La densité vasculaire de la choriocapillaire ainsi que le flux sanguin choroïdien diminuent considérablement avec l'âge. De ces phénomènes résulte une diminution des échanges entre la choriocapillaire et l'EPR tout au long de la vie (22-26).

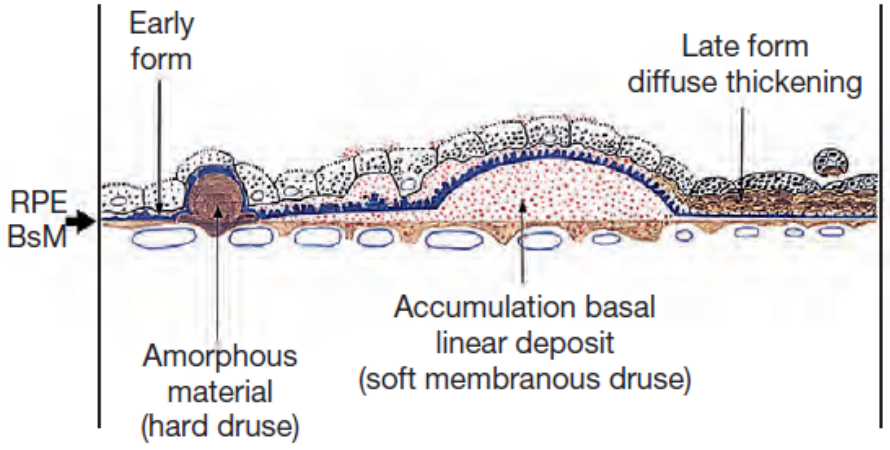


Figure 9 : **Schéma montrant les rapports entre l'épithélium pigmentaire, sa membrane basale et l'accumulation de dépôts au cours de la DMLA.** *(D'après Retina, 2014, Page 1162)*

2.5 La maculopathie liée à l'âge (MLA) :

La MLA (Figure 10) est caractérisée cliniquement par des altérations de l'EPR (hypo ou hyperpigmentation), associées ou non à des drusen et des accumulations de matériel à type de lipofuscine. Les zones d'hyperpigmentation correspondent à une lyse des cellules de l'EPR avec libération de mélanine et ont été reconnues comme des éléments fondamentaux de la survenue de la DMLA (27). Les zones d'hypopigmentation correspondent à une perte cellulaire et constituent les zones d'atrophie (28-29).

Le stress oxydatif chronique est le principal responsable de la formation de drusen, de

dysfonctionnement de l'EPR et de l'altération de l'intégrité des cellules de l'EPR.

On décrit classiquement plusieurs types de drusen (Figure 11) : les drusen miliaires (diamètre inférieur 65 µm), sans risque évolutif, les drusen séreux (diamètre supérieur à 125 µm), qui représentent un risque évolutif majeur, les drusen pseudo-réticulés et les drusen calcifiés. La MLA peut évoluer soit vers une forme non exsudative appelée DMLA atrophique (Figure 12) soit de manière plus fréquente vers une forme néovasculaire dite « humide », avec prolifération de néovaisseaux choroïdiens qui fait l'objet de notre travail. Les descriptions anatomopathologiques des drusen ont montré que ces aspects cliniques correspondent à des entités histologiques différentes ayant en commun la présence de dépôts hyalins se constituant progressivement du fait d'un dysfonctionnement, lié à l'âge du complexe EPR -membrane de Bruch-choriocapillaire. La classification clinique reste cependant difficile à corréler aux classifications anatomopathologiques.

L'origine précise des drusen reste encore non résolue en totalité, on s'oriente de plus en plus vers un phénomène actif mettant en jeu des médiateurs inflammatoires, plutôt que vers un phénomène purement passif d'accumulation de déchets ne pouvant plus être résorbés par faille de leur métabolisme lié au vieillissement (1)

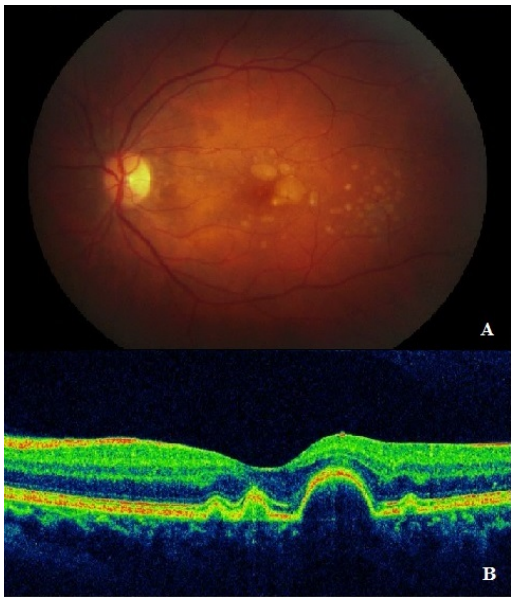


Figure 10: **Maculopathie liée à l'âge.** ***(A)*** : photo couleur drusen séreux confluents. ***(B)*** **:** Drusen en OCT-SD **-** *(Service d'ophtalmologie- CHU d'Amiens)*

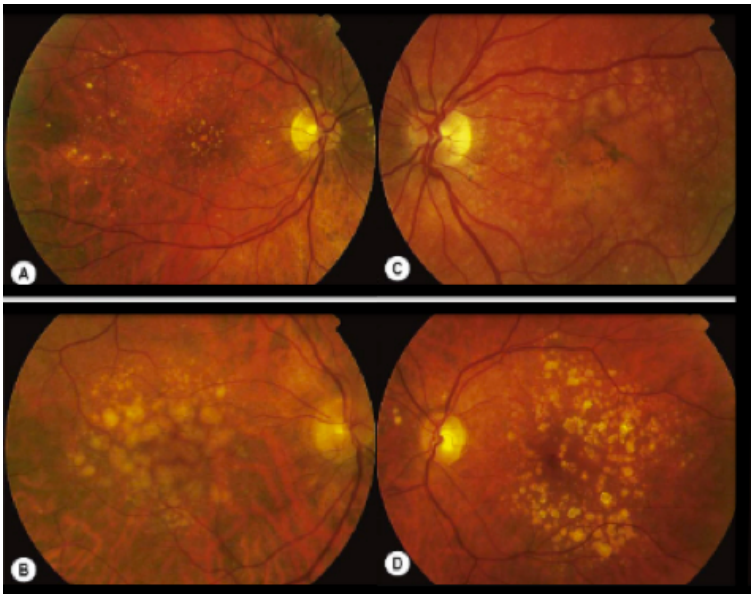


Figure 11 : ***Drusen.*** ***(A)*** : drusen miliaire***.*** ***(B)*** : drusen séreux***.*** ***(C) :*** Drusen séreux confluents associés à des migrations pigmentaires. ***(D)*** : drusen calcifiés**.** **(**D'après Kanski JJ. Clinical ophtalmology. 7ème édition. Chapitre 14. Figure 14.73)

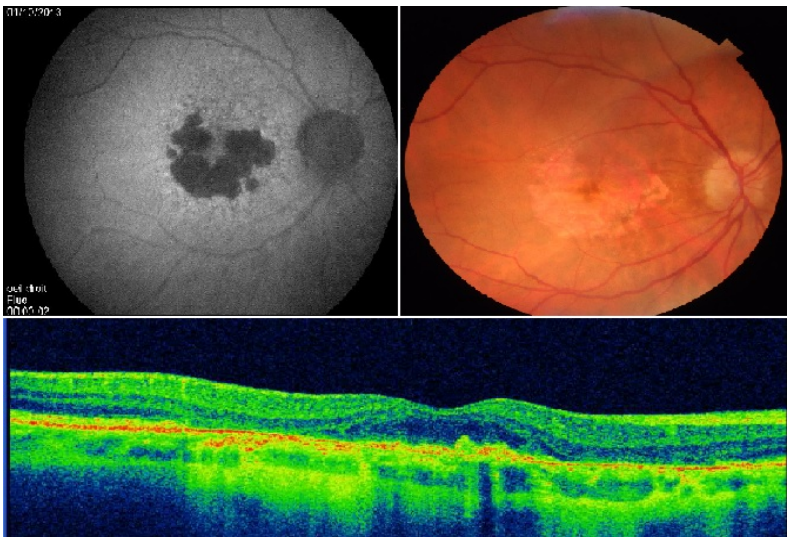


Figure 12 : ***DMLA atrophique avec épargne fovéolaire***. Image en autofluorescence ***(en haut à gauche).*** Image couleur ***(en haut à droit)*** qui montre la plage d'hypopigmentation. Image en OCT-SD ***(en bas*****)** montrant les zones d'atrophie. *(CHU Amiens-Picardie, Université Jules Verne)*

i) Clinique

Au stade de MLA, les patients demeurent longtemps asymptomatiques et la découverte de la maladie se fait lors d'un examen systématique. Parfois, apparaît un signe fonctionnel discret mais évocateur, la baisse de la sensibilité aux contrastes, les patients nécessitant « plus de lumière pour lire ». La survenue de complication néovasculaire s'accompagne d'une symptomatologie brutale (30). Le plus souvent il s'agit du classique syndrome maculaire (baisse de l'acuité visuelle surtout de près, des metamorphopsies, un scotome central).

Le bilan initial repose:

> La mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) réalisée de préférence avec l'échelle ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), car elle permet une meilleure estimation des basses acuités visuelles, elle se compte en nombre de lettres. Le test avec la grille d'Amsler est utilisé pour rechercher le syndrome maculaire (Figure 13).

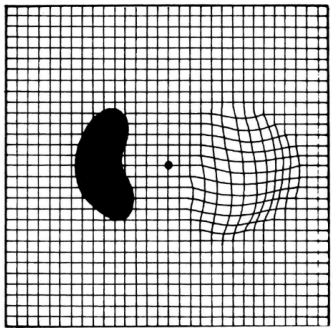


Figure 13: **Grille D'Amsler. Scotome absolu** (à gauche) et **métamorphopsies** (à droite). *(D'après Kanski JJ. Clinical ophtalmology. 7ème édition. Chapitre 14. Figure 14.13)*

> L'examen du fond d'œil doit être bilatéral à la recherche des lésions élémentaires de MLA à type de drusen ou d'altérations de l'EPR (hypo ou hyperpigmentation). Le néovaisseau peut parfois être visualisé comme une anomalie focale grisâtre maculaire (Figure 14). Le plus souvent, seuls les signes indirects de néovascularisation choroïdienne sont visibles tels que les décollements séreux rétiniens (DSR), les décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP) et des hémorragies sous rétiniennes.

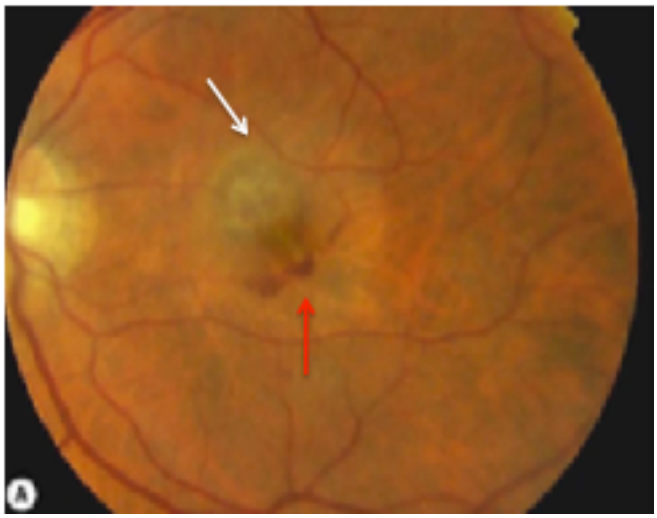


Figure 14 : **Néovaisseau visible pré-épithélial** (Flèche blanche) avec **petite hémorragie pré-rétinienne** (Flèche rouge). *(D'après Kanski JJ. Clinical ophtalmology. 7ème édition. Chapitre 14. Figure 14.46)*

> L'angiographie à la fluorescéine et/ou au vert d'indocyanine sont des examens incontournables permettant de confirmer la présence d'un néovaisseau choroïdien et de le caractériser (type, taille, localisation) (figure 15). Les signes d'atrophie sont mieux visualisés par les clichés en auto-fluorescence (figure 12).

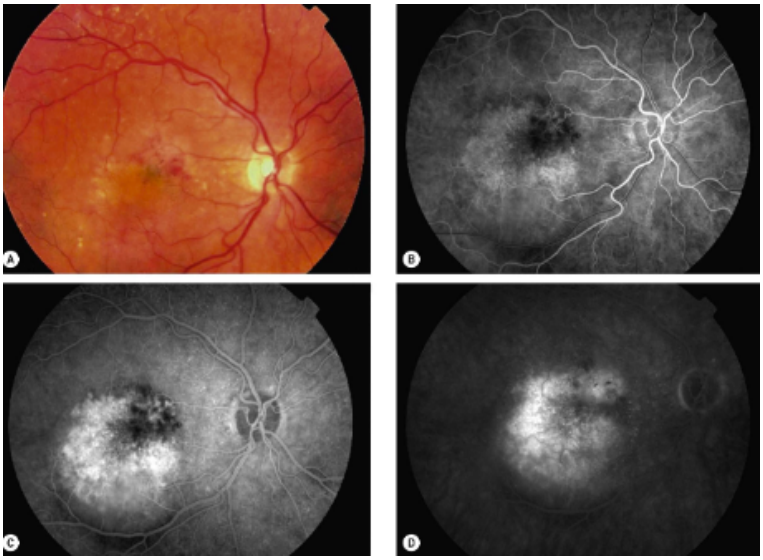


Figure 15 : **Néovaisseau occulte (sous-épithélial).** ***(A)*** Cliché couleur montrant une hémorragie pré-rétinienne. ***(B-D)*** Séquence angiographique montrant la diffusion du colorant sans possibilité de localiser le néovaisseau. *(D'après Kanski JJ. Clinical ophtalmology. 7ème édition. Chapitre 14. Figure 14.47)*

> La tomographie à cohérence optique ou OCT de la macula confirme le diagnostic de DMLA par la recherche de signes directs ou indirects de néovaisseaux choroïdiens (figure 16). Cet examen est aussi précieux dans la mesure de l'épaisseur fovéolaire centrale en précisant l'œdème intra-rétinien et le degré d'atrophie rétinienne (31). Les coupes en OCT de dernière génération en « Spectral Domain » ont une très bonne résolution et ont de ce fait une bonne corrélation avec l'histologie rétinienne (Figure 4). L'imagerie en Ultra Haute Résolution (UHR-OCT) permet une résolution axiale de 2 à 3 µm (pour comparaison un globule rouge mesurant de 7 à 8 µm).

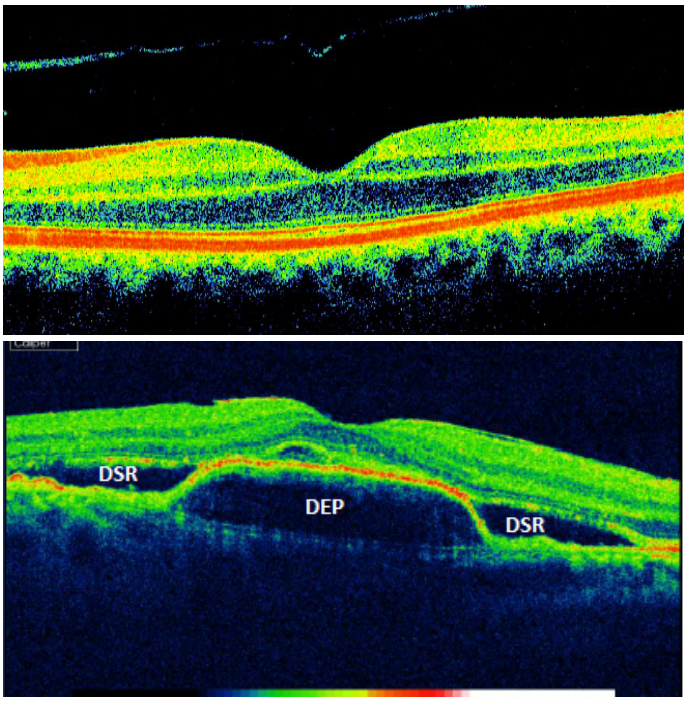


Figure 16 : **OCT normal** (Image du haut). **OCT d'un patient atteint de DMLA exsudative avec DEP et DSR** (Image du bas). *(D'après CHU D'Amiens – Université Jules Verne)*

ii) Evolution : vers la forme exsudative de DMLA

Classification des néovaisseaux

Décrite pour la première fois en 1967 par Donald Gass (4), la néovascularisation choroïdienne est une complication redoutable de la DMLA. Elle est liée à l'apparition et la prolifération de néovaisseaux sous-rétiniens issus de la choriocapillaire, au travers de « brèches » au niveau de la membrane de Bruch. Du fait de leur perméabilité anormale, ces néovaisseaux vont entrainer une accumulation de sang dans et sous la rétine, ce qui va favoriser la perte irréversible des cellules visuelles que sont les photorécepteurs rétiniens. On retrouve en simplifiant deux types de néovaisseaux choroïdiens, parfois associés entre eux dans une même lésion. Les néovaisseaux sous épithéliaux occultes (situés sous l'EPR) et les néovaisseaux choroïdiens pré-épithéliaux ou visibles (situés en avant de l'EPR). Ces néovaisseaux choroïdiens, peuvent avoir une localisation variable par rapport à la fovéa. On distingue les néovaisseaux extra-fovéolaires (situés à plus de 200µm de la fovéa), les néovaisseaux juxta-fovéolaire (situés à moins de 200µm de la fovéa) et les néovaisseaux rétro-fovéolaires (soit par un néovaisseau issu directement de la région centro-fovéolaire, soit par extension d'un néovaisseau extra-fovéolaire) (32).

Les néovaisseaux rétro-fovéolaires sont l'apanage des traitements anti-angiogéniques que nous étudions ici. Leur mise en évidence par angiographie est capitale avant de débuter toute thérapeutique anti-angiogénique.

> Les néovaisseaux visibles et à prédominance visible :

Le néovaisseau peut être visible pur, sans contingent occulte (environ 20% de l'ensemble des néovaisseaux). Cette forme est souvent cliniquement « bruyante », et d'évolution rapide. En effet, ce néovaisseau peut croitre d'environ 10 µm par jour ce qui est très important compte tenu de la petite taille de la fovéa (environ 500µm). On comprend tout de suite l'enjeu d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique urgente. Ce néovaisseau visible est facilement identifié sur les temps précoces de l'angiographie à la fluorescéine sous la forme d'un lacis néovasculaire bien limité en « roue de bicyclette » entouré d'un anneau hypofluorescent (figure 17). On note par ailleurs une diffusion de la fluorescence dès les temps précoces.

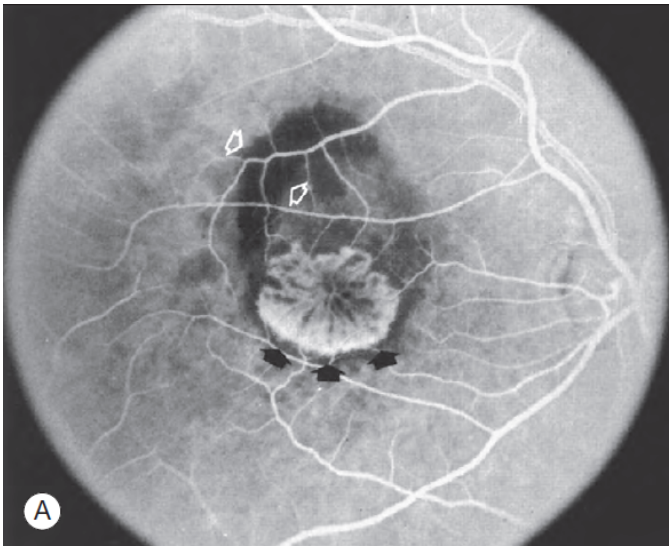


Figure 17 : **Néovaisseau visible pré-épithélial. Hémorragie sous rétinienne maculaire** (flèche blanche). **Image typique de néovaisseau en rayon de roue** (flèche noire). *(D'après Retina, 2014, Page 1162)*

L'image en OCT montre classiquement une hyper-réflectivité typique (figure 18) en avant du complexe EPR-membrane de Bruch associé à une hypo-reflectivé sous jacente (effet d'ombre). D'autre part on pourra facilement mettre en évidence des signes indirects de néovascularisation par la présence d'un DEP, d'un DSR ou d'un œdème intra-rétinien (2).

On parle de néovaisseau à prédominance visible s'il est associé à un néovaisseau occulte occupant moins de 50% de la lésion. Le contingent occulte sera suspecté par une association à des anomalies de diffusion mal limitées à l'angiographie à la fluorescéine appelées « pin-points ». Le lacis néovasculaire sera mieux identifié par l'angiographie au vert d'indocyanine.

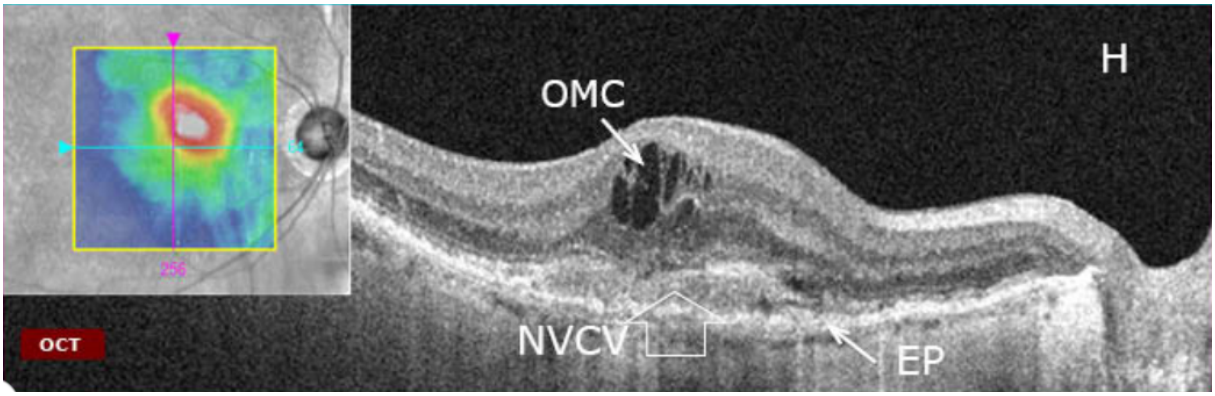


Figure 18 : **Image en OCT-SD d'un néovaisseau choroïdien visible (NVCV)** avec son cône d'ombre postérieur, compliqué d'un **œdème maculaire cystoïde (OMC).** *(D'après Dr Fajnkuchen, Rétinabase, consultée le 15 avril 2015)*

> Les néovaisseaux occultes purs et à prédominance occulte :

Ils représentent la majorité des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA (près de 80%). Cette forme se développe à bas bruit et de ce fait est diagnostiquée plus tardivement que les néovaisseaux visibles. Leur diagnostic n'est que suspecté en angiographie à la fluorescéine, car ils se développent entre la membrane de Bruch et l'EPR. Du fait de leur chronicité, les néovaisseaux occultes seront plus souvent associés à des exsudats lipidiques (33).

On en distingué 2 types :

-Type I qui correspondent à un DEP vascularisé (Figure 16 - image du bas)

-Types II que l'on appelle occultes purs, sans lacis néovasculaire bien individualisé et se caractérisant par la présence de « pin points » en angiographie à la fluorescéine (figure 15 C).

Le diagnostic de néovaisseau occulte est confirmé par l'angiographie au vert d'indocyanine montrant une hyperfluoresecence nommée « hotpoint » si la taille est inférieure à un diamètre papillaire ou « plaque néovasculaire » si la taille est supérieure à un diamètre papillaire.

L'image en OCT montre un décollement irrégulier de l'EPR. On peut aussi retrouver des signes indirects comme un DSR ou un œdème intra-rétinien (figure 19) (34).

Ces néovaisseaux peuvent être « dormants », c'est-à-dire qu'ils n'évoluent pas ou très peu, de ce fait il est important de préciser l'évolutivité des symptômes des patients

porteurs de ce type de néovaisseau pour être sûr qu'ils sont actifs. En effet, seuls les néovaisseaux choroïdiens occultes actifs seront traités (par exemple une baisse de l'acuité visuelle ressentie par le patient, ou la majoration des signes exsudatifs sur deux examens d'OCT consécutifs).

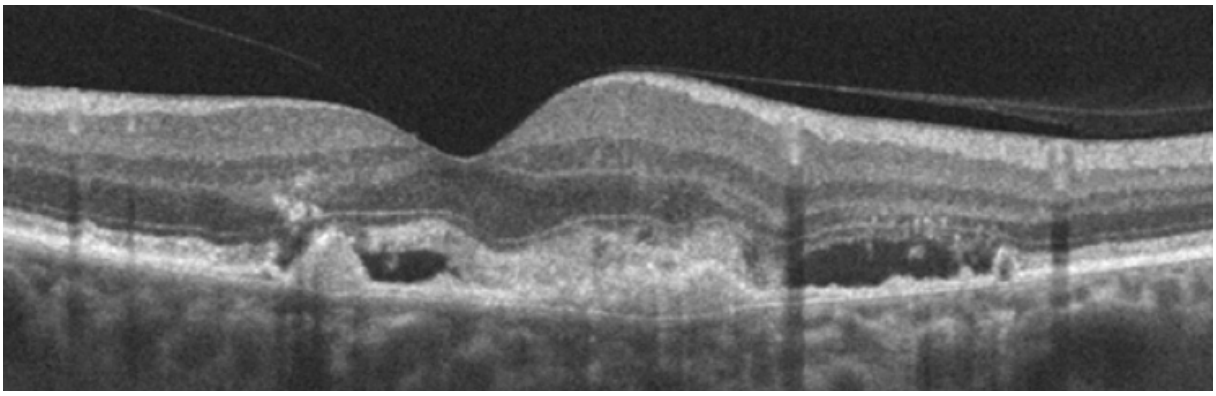


Figure 19 : **Image en OCT d'un néovaisseau occulte de type 2. DEP irrégulier accompagné de DSR et œdème intra-rétinien**. *(D'après Dr Desmettre, Rétinabase constultée le 15 avril 2015)*

>Les décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP) (35 ; 36)

Il en existe différentes présentations :

-les DEP fibrovasculaires, conséquence d'une néovascularisation occulte (figure 19).

-les DEP séreux, alimentés par un néovaisseau choroïdien (figure 20).

-les DEP hémorragiques (figure 21).

L'aspect au fond d'œil montre une déformation en dôme de l'EPR, bien délimitée. On suspecte le caractère neovasculaire du DEP s'il est accompagné d'exsudats, d'hémorragies et de DSR. Le bilan paraclinique de ces lésions comporte une angiographie à la fluorescéine, au vert d'indocyanine, et un OCT maculaire. L'angiographie à la fluorescéine permet de s'assurer du caractère fibrovasculaire du DEP, l'angiographie au vert d'indocyanine permet dans ce cas de caractériser le réseau néovasculaire. Contrairement au DEP séreux dont la fluorescence est bien limitée, le DEP fibrovasculaire prend l'aspect d'une fluorescence irrégulière, avec accumulation de fluorescéine dans l'espace sous rétinien aux temps tardifs. Les DEP hémorragiques entrainent un effet de masque sur la circulation choroïdienne. L'OCT maculaire permet de distinguer différents types de DEP. Le DEP séreux est hyporéflectif en dôme régulier

souvent associé à une irrégularité de l'EPR due au néovaisseau et à un DSR. Le DEP fibrovasculaire est plus irrégulier au contenu hétérogène. Deux évolutions sont possibles pour ces DEP, progression en taille et déchirure de l'EPR (figure 22).

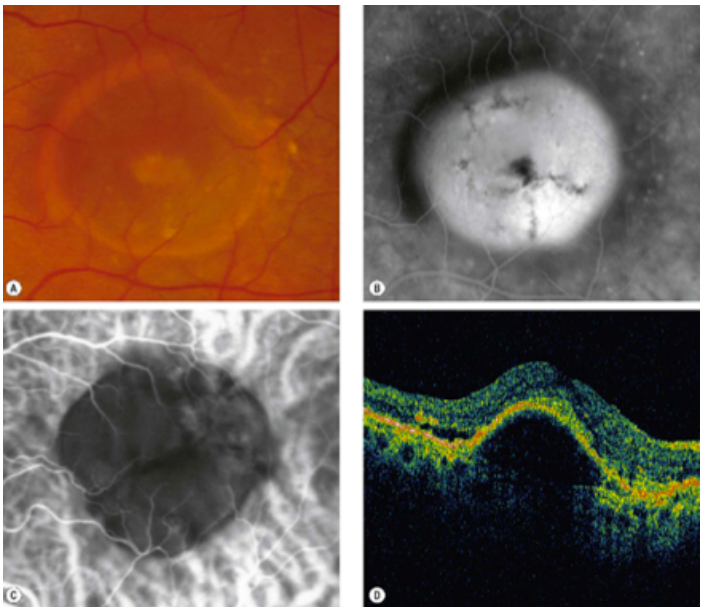


Figure 20 : **DEP séreux.** ***(A)*** Cliché couleur. ***(B)*** Hyperfluoresecence sur angiographie à la fluorescéine. ***(C)*** Hypocyanéscence en angiographie au vert d'indocyanine**.** ***(D)*** Image en OCT. *(D'après Kanski JJ. Clinical ophtalmology. 7ème édition. Chapitre 14. Figure 14.41)*

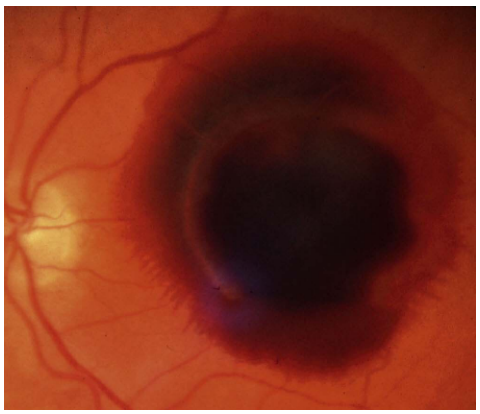


Figure 21: **DEP hémorragique avec hémorragie sous rétinienne**. *(D'après Kanski JJ. Clinical ophtalmology. 7ème édition. Chapitre 14. Figure 14.43)*

Figure 22 : **Déchirure de l'ERP. Noter le triangle dépigmenté supérieur bordé d'une hémorragie correspondant à la zone de déchirure**. *(D'après Kanski JJ. Clinical ophtalmology. 7ème édition. Chapitre 14. Figure 14.44)*

> L'hémorragie sous rétinienne :

Il s'agit d'une complication de la DMLA néovasculaire le plus souvent de type occulte (figure 15)

> La cicatrice disciforme :

C'est l'évolution des néovaisseaux de DMLA en l'absence de traitement adapté. Il peut persister au sein de la cicatrice une activité néovasculaire, mais qui ne nécessite pas de traitement (stade dit dépassé). Le fond d'œil montre une lésion cicatricielle, quelques fois « pseudo-tumorale » blanc jaunâtre. L'angiographie à la fluorescéine des lésions fibrosées est caractéristique avec une hyperfluoresecence aux temps tardifs sans diffusion de colorant.

III -L'ANGIOGENESE

L'angiogénèse est un processus qui résume l'ensemble des étapes par lesquelles des néovaisseaux vont se développer à partir d'une structure endothéliale préexistante.
La DMLA exsudative est caractérisée par une néovascularisation choroïdienne pouvant conduire à une perte sévère de la vision centrale. Toute la thérapeutique moderne de la DMLA exsudative vise à stopper le développement de ces néovaisseaux.

La compréhension de la genèse des néovaisseaux choroïdiens est un prérequis indispensable pour comprendre la pharmacologie anti-angiogénique.

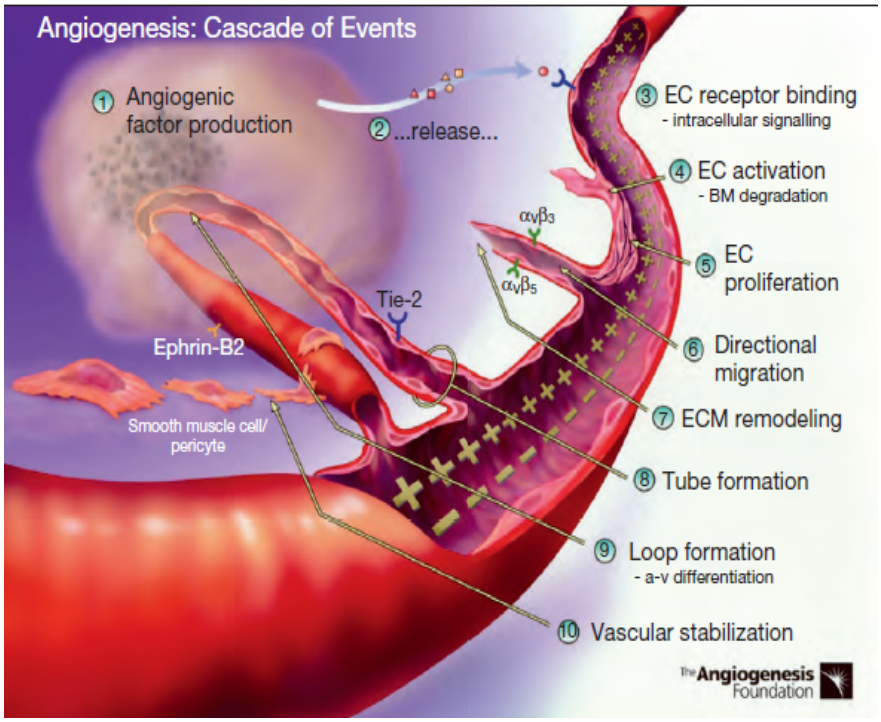


Figure 23 : **Cascade d'angiogenèse** (EC : cellule endothéliale, ECM : matrice extracellulaire). *(Source http://www.angio.org/understanding/process.php consulté le 5 avril 2015)*

3.1 Physiologie de l'angiogénèse

i) Principes

C'est à trois semaines de gestation que s'initie la vasculogénèse. Au cours de ce processus, les cellules angioblastiques se différencient en cellules endothéliales qui prolifèrent au sein d'un tissu initialement avasculaire. Des vaisseaux primitifs apparaissent alors et s'organisent en un réseau vasculaire primitif immature (37) (38).
Les cellules endothéliales constituant cette ébauche vasculaire continuent de proliférer, et sous l'impulsion de facteurs de croissance, ce réseau vasculaire primitif immature va se transformer, se différencier et se remodeler pour former un réseau vasculaire mature. C'est le processus d'angiogenèse.

A l'âge adulte, le réseau vasculaire normal mature est en état de quiescence. Les cellules endothéliales ont un pouvoir prolifératif limité. L'angiogenèse physiologique chez l'adulte survient principalement au niveau de l'appareil reproducteur féminin (implantation du placenta lors de la grossesse) et au cours des mécanismes de cicatrisation. Parfois, une angiogenèse non contrôlée se développe dans certaines conditions pathologiques comme l'inflammation, la croissance tumorale et les phénomènes néovasculaires intraoculaires (diabète, DMLA, occlusions vasculaires)(39-40). C'est lorsqu'elle intervient dans un processus pathologique que l'angiogenèse est appelée « néoangiogénèse ».

L'angiogenèse est régulée par un équilibre entre facteurs anti et pro-angiogéniques. Lorsque cet équilibre se rompt, le processus de néoangiogénèse se met en place. Ces facteurs inducteurs et inhibiteurs sont très nombreux et sont autant de cibles thérapeutiques potentielles. La formation localisée de néovaisseaux chez l'adulte résulte de la production de facteurs pro-angiogéniques par un tissu de voisinage en souffrance. Cette souffrance cellulaire est le plus souvent d'origine ischémique et/ou inflammatoire.

Initialement, on observe une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire. La membrane basale des vaisseaux et leur matrice extracellulaire sont dégradées par des metallo-proteases matricielles, permettant ainsi la migration de cellules endothéliales vers le stimulus angiogénique. Celles ci prolifèrent jusqu'à former de nouveaux tubes vasculaires, secondairement stabilisés par a synthèse de matrice extracellulaire et le recrutement de cellules de soutien (péricytes au niveau capillaire et cellules musculaires lisses pour les vaisseaux de plus gros calibre) (figure 23).

En pathologie, ces néovaisseaux jouent un rôle crucial dans de nombreuses maladies ophtalmologiques ainsi que dans la croissance tumorale.

En cas de néovascularisation choroïdienne, les vaisseaux anormaux deviennent extrêmement perméables et entrainent l'apparition de fluide sous ou dans la rétine responsables de la baisse d'acuité visuelle. L'étude d'échantillons humains d'yeux atteints de DMLA a montré la présence de macrophages au sein des néovaisseaux choroïdiens. Ceux-ci participent à la dégradation de la couche collagène externe, il en résulte un amincissement de la membrane de Bruch, ce qui facilite le passage de néovaisseaux au sein de la rétine (41-42).

ii) Rôle du VEGF

Chaque étape du processus de néoangiogénèse est sous la dépendance de nombreuses voies de régulation. L'état de quiescence vasculaire chez l'adulte, résulte comme expliqué en amont, d'un équilibre complexe entre agents anti et pro-angiogéniques. Plusieurs familles de ces protéines ont été mises en évidence, notamment des facteurs de croissance, des molécules d'adhésion et des enzymes protéolytiques. Napoleone Ferrara, biologiste moléculaire américain a été le premier à isoler le VEGF comme un facteur pro-mitogène des cellules endothéliales vasculaires (43). Son rôle et ses implications thérapeutiques ont par la suite été largement étudiés.

La mise en relation du rôle de l'angiogenèse dans les pathologies tumorales et dans certaines pathologies ophtalmologiques a permis d'identifier le VEGF. En 1989, Ferrera et Henzel (Genentech) rapportèrent un facteur pro-mitotique endothélial qu'ils nommèrent « VEGF ». Ferrara développera par la suite un anticorps monoclonal murin inhibiteur du VEGF. Cet anticorps sera humanisé et nommé bevacizumab (Avastin®).

En 2004, des études cliniques ont fait du bevacizumab un des traitement du cancer colorectal métastatique. Plus tard, un ophtalmologiste américain atteint d'une DMLA aurait remarqué une amélioration très nette de sa vision après un traitement par bevacizumab par voie intraveineuse indiqué pour son cancer du côlon. L'information circulera rapidement dans le monde scientifique et le bevacizumab en injection intra-oculaire sera utilisé de manière empirique aux Etats-Unis.

Le VEGF-A est la molécule la mieux caractérisée de la famille des VEGF qui inclut les VEGF-A, -B, -C, -D et le PlGF *(Placental Gowth Factor)*. Le VEGF-A est un facteur de croissance spécifique des cellules endothéliales, il est à l'heure actuelle considéré comme le facteur pro-angiogénique principal (44). Il est aussi un puissant vasodilatateur, 50 000 fois plus puissant que l'histamine. De plus, le VEGF-A semble favoriser la survie des cellules endothéliales en inhibant leur apoptose.

Chez l'homme, le VEGF-A existe sous six principales isoformes (VEGF $_{121}$, VEGF $_{145}$, VEGF $_{165}$, VEGF $_{183}$, VEGF $_{189}$, VEGF $_{206}$) issues de l'épissage alternatif d'un unique ARN messager contant 8 exons (Figure 24). Les exons 6 et 7 codent pour un domaine de liaison à l'héparine. Lorsque ce domaine est exprimé, le VEGF A se lie aux protéoglycanes de type héparane sulfate de la matrice extracellulaire. Le VEGF $_{189}$ et le VEGF $_{206}$ expriment ce domaine de liaison en totalité, ils se lient donc à la matrice extra

cellulaire avec une forte affinité et sont donc peu diffusibles. Le VEGF $_{165}$, qui est l'isoforme la plus exprimée et la plus active possède un domaine de liaison partiel à l'héparine. Le VEGF $_{121}$ ne possède aucun domaine de liaison, ce qui en fait une libre molécule très diffusible et soluble. Au cours de l'angiogenèse, la dégradation de la matrice extracellulaire par protéolyse conduit à la libération des isoformes séquestrées du VEGF-A (45-47)

Le promoteur du gène du VEGF-A dispose d'un élément de réponse à l'hypoxie. De ce fait, l'hypoxie est un puissant inducteur d'expression du VEGF-A.

Les récepteurs tyrosine kinase VEGFR-1 et VEGFR-2 exprimés à la surface des cellules endothéliales, lient avec une affinité variable les différents membres de la famille des VEGFs (45-46). Le VEGFR-3 s'exprime uniquement à la surface des vaisseaux lymphatiques.

Le VEGFR-2 lie les VEGF-A, -C, -D. La liaison du VEGF-A au VEGFR-2 est considérée comme le signal d'activation central de l'angiogenèse, elle provoque une forte activité tyrosine kinase intracellulaire induisant la prolifération, la migration, la survie des cellules endothéliales et l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Le VEGFR-1 lie les VEGF-A, -B et le PlGF.

L'activité tyrosine kinase du VEGFR-1 est très faible mais participerait à l'attraction des leucocytes par chimiotactisme, par ailleurs, il semble plutôt avoir une action anti-angiogénique. On estime que son activité tyrosine kinase serait environ dix fois moindre que celle du VEGFR-2 (48). Le VEGFR-1 existe également sous forme soluble, il se comporte comme un récepteur leurre qui séquestre le VEGF-A pour le rendre moins disponible au VEGFR-2.

Le VEGF peut aussi se lier à des corécepteurs, et particulièrement les neutrophilines (NRP). Les NRP-1 et NRP-2 sont des corécepteurs transmembranaires dépourvus de domaine tyrosine kinase. La liaison du VEGF sur ces corécepteurs entrainerait la formation d'un complexe NRP/VEGFR-2 qui semble augmenter l'activité du VEGFR-2 (47).

Si le $VEGF_{165}$ est actuellement considéré comme le facteur pro-angiogénique central, il s'agit de l'isoforme la plus exprimé dans l'espèce humaine. D'autres molécules sont également impliquées dans la régulation positive de l'angiogenèse. Le FGF (fibroblastic growth factor) participe ainsi à l'angiogenèse en augmentant l'expression des enzymes protéolytiques qui dégradent la matrice extracellulaire.

Le PDGF (platelet-derived growth factor) est responsable du recrutement de cellules de soutien aux néovaisseaux, son inhibition conduit à la régression des néovaisseaux. Un inhibiteur du PDGF (Fovista®) est actuellement en étude dans un essai de phase 2 en association au ranibizumab (49).

Le Pigment Epithelium Derived Factor (PEDF) est quant à lui un puissant inhibiteur de l'angiogenèse.

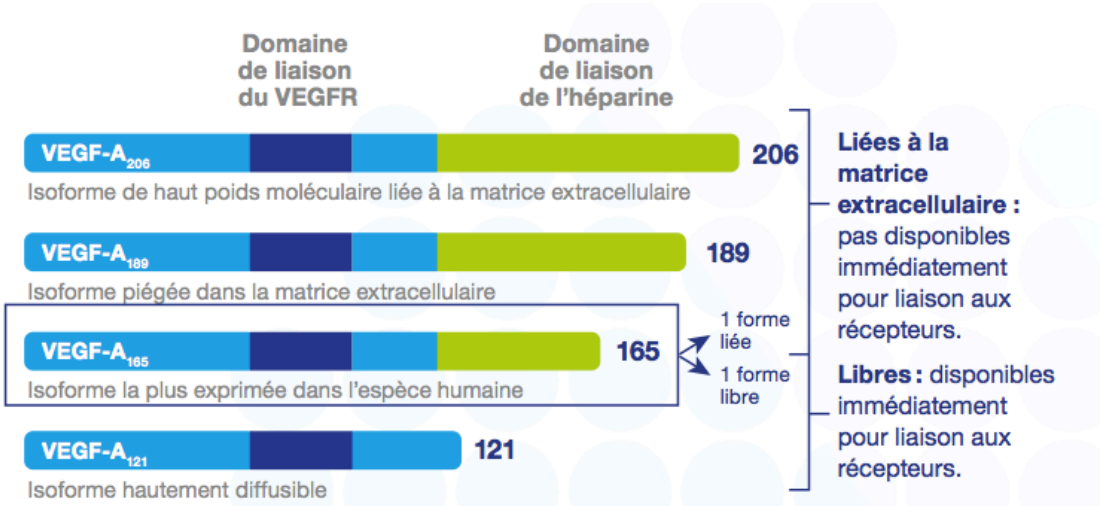


Figure 24 : **Les différentes formes du VEGF-A** *(Reproduit avec l'autorisation du laboratoire Bayer®)*

iii) L'œil sain :

La rétine adulte est un tissu neuronal dont le métabolisme élevé en fait le tissu du corps humain qui consomme le plus d'énergie par unité de poids. La vascularisation de la rétine s'effectue par une double vascularisation : le réseau rétinien et le réseau des capillaires fenêtrés choroïdiens.

Des observations cliniques et expérimentales ont permis d'établir le rôle central de l'EPR dans le maintien de l'intégrité de ce réseau vasculaire. La destruction expérimentale par laser des cellules de l'EPR conduit d'abord à la perte de fenestration des choriocapillaires, puis à l'atrophie de la choroïde sous jacente. En effet, l'EPR secrète de nombreux régulateurs moléculaires de l'angiogenèse, dont le PEDF qui par

son activité inhibitrice maintien les choriocapillaires dans un état quiescent. Le PEDF est aussi un facteur neurotrophique pour les cellules rétiniennes, raison expliquant que la disparition de l'EPR conduit à l'atrophie de la neurorétine.

Les cellules de l'EPR produisent également des facteurs pro-angiogéniques, elles secrètent notamment le VEGF-A par leur pôle basal en direction de la choroïde. En effet les cellules endothéliales des choriocapillaires faisant face à l'EPR expriment à leur surface les VEGFR-1, -2, -3. La transduction du signal permet la survie cellulaire et la fenestration des vaisseaux. Ainsi, on constate que l'EPR régule un réseau complexe de facteurs de croissance dans le but de maintenir les tissus environnants et d'assurer un état vasculaire quiescent.

3.2 Néovascularisation choroïdienne :

Le réseau vasculaire choroïdien est extrêmement important puisqu'il assure la vascularisation et donc l'apport de nutriments et d'oxygène à la rétine externe, et donc aux photorécepteurs, dépourvus de capillaires rétiniens. La choriocapillaire est directement en contact avec la membrane de Bruch. Les capillaires sont formés de cellules endothéliales comportant de larges fenestrations qui sont dépendantes du VEGF. Ces cellules ne comportent pas de jonctions serrées expliquant que la barrière hémato-rétinienne externe n'est pas une barrière endothéliale.

Les mécanismes précis de développement de la néovascularisation choroïdienne ne sont pas encore parfaitement élucidés mais on pense que des anomalies au niveau de la membrane de Bruch et des phénomènes inflammatoires joueraient un rôle important. L'augmentation du stress oxydatif dans la rétine est un mécanisme démontré dans la pathogénie de la DMLA. Il provoque la surexpression par l'EPR des facteurs de croissance et le recrutement massif des macrophages au niveau de la membrane de Bruch. L'hypoxie joue également un rôle important dans le développement des néovaisseaux choroïdiens. Il a été montré in-vitro que l'hypoxie entraine une forte augmentation de la synthèse de VEGF par l'EPR. Lors du vieillissement de rétine et lors de la DMLA, des lipides s'accumulent dans la membrane de Bruch. De ce fait, cette membrane s'épaissit et devient moins perméable aux molécules hydrophiles telles que les VEGFs. Le VEGF-A secrété par l'EPR de manière physiologique n'atteint plus les

choriocapillaires, ce provoquant l'atrophie de la choroïde puis l'hypoxie de la neurorétine. L'hypoxie de la neurorétine est accentuée par la diminution de la diffusion de l'oxygène et des nutriments au travers de la membrane de Bruch altérée. L'EPR répond à l'hypoxie de la rétine par l'augmentation de la production de VEGF. Le VEGF s'accumule, puisque la composition de la membrane de Bruch ne permet pas sa diffusion. La présence localisée de défauts de la membrane de Bruch causées par l'atrophie ou la dégradation des macrophages, combinée à l'accumulation de taux élevé de VEGF conduit à la formation et au développement de néovaisseaux (figure 25). L'apparition des molécules thérapeutiques anti-VEGF a révolutionné et révolutionne encore le traitement de la DMLA exsudative.

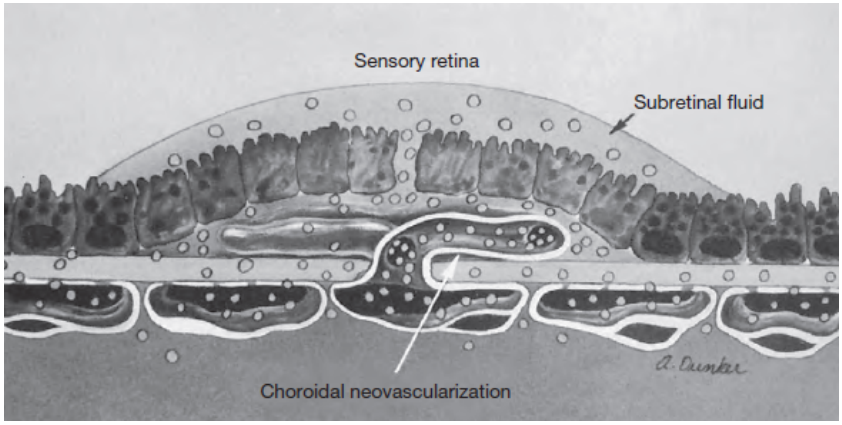


Figure 25 **: Néovascularisation choroïdienne occulte sous épithéliale**. *(Bressler NM et al Age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 1988;32:375–413.)*

IV - LES THERAPEUTIQUES ANTI-ANGIOGENIQUES DANS LA DMLA

L'évolution naturelle de la DMLA exsudative sans traitement est une perte de plus de 3 lignes ETDRS par an selon l'étude MARINA. Ainsi les principales thérapeutiques anti-VEGF ont pour but de ralentir l'évolution de la maladie. Un objectif est de maintenir l'acuité visuelle et d'éviter une perte supérieure à 3 lignes ETDRS par an (61).

4.1 Le ranibizumab (Lucentis®) :

Le ranibizumab a reçu aux Etats-Unis l'agrément de la Food And Drug administration (FDA) en juin 2006. Le laboratoire Novartis® obtient l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en janvier 2007 pour le traitement de la néovascularisation choroïdienne retro-fovéolaire dans la DMLA exsudative en injection intra-vitréenne à la dose de 0.5mg dans 0.05ml. C'est un fragment Fab d'anticorps monoclonal de souris, recombinant, humanisé. Cette molécule se compose d'une séquence non liante d'origine humaine (qui diminue l'antigénicité de cette molécule) et d'une séquence à haute affinité pour le VEGF-A issu de la souris. Son poids moléculaire est de 48.3 KDa. Le ranibizumab et le bevacizumab sont tous les deux dérivés d'une même molécule mère : un anticorps monoclonal murin dirigé contre le VEGF-A.

Pour fabriquer le ranibizumab, la partie de cette molécule qui se lie au VEGF a été insérée dans un fragment Fab d'anticorps humain puis produite en grande quantité par un vecteur procaryote bactérien (E. Coli). Lors d'une étape appelée maturation d'affinité, le ranibizumab augmente son affinité pour le VEGF d'un facteur 140 (Figure 26). Des études pivotales prospectivement randomisées MARINA (Minimally classic occult trial of the Anti-VEGF Ranibizumab in the treatment of Neovascular AMD) (61) et ANCHOR (ANti-VEGF antibody for the treatment on predominantly classic CHORoidal neovascular AMD) (62) ont été menées pour montrer l'efficacité d'injections intravitréennes mensuelles de cette molécule sur les différents types de néovaisseaux de la DMLA. On constate à 12 et 24 mois, en effet, une stabilité de l'acuité visuelle dans 90-95% des cas et un gain d'acuité visuelle dans 30 à 40% des cas.

Le schéma thérapeutique commence par une phase d'induction de trois injections intravitréennes à 1 mois d'intervalle suivi d'une IVT mensuelle pendant 1 an (figure 27).

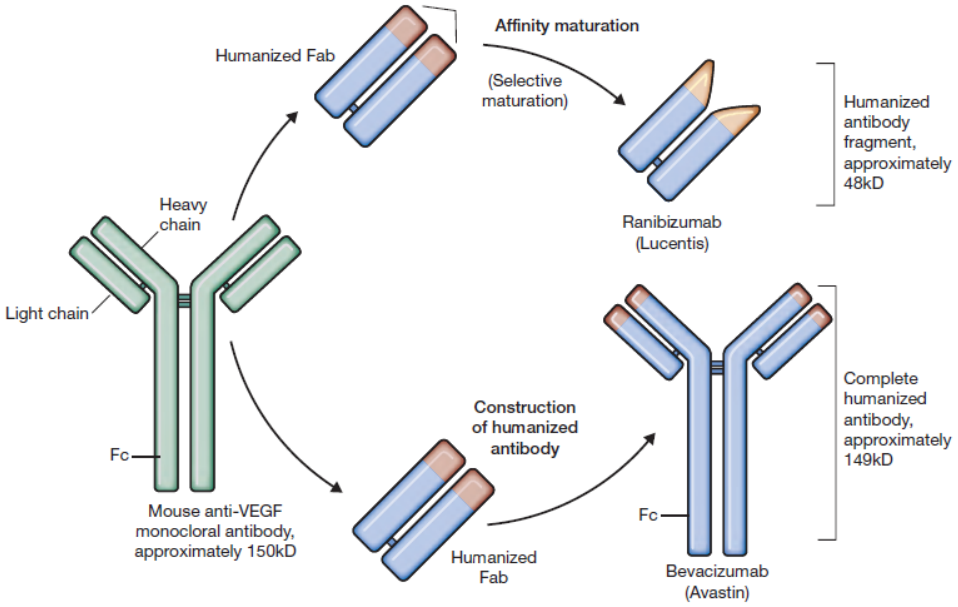


Figure 26 : **Structure du ranibizumab et maturation d'affinité** (D'après Retina, 2014, page 1225)

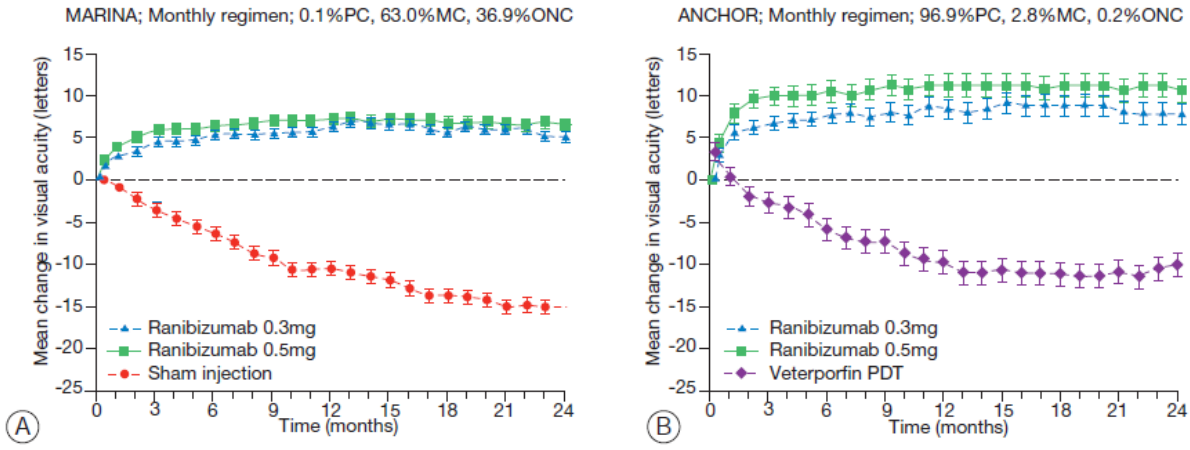


Figure 27 : **(A) Résultats étude MARINA. (B) Résultats étude ANCHOR** *(D'après Rétina, 2014, page 1228)*

4.2 L'aflibercept (Eylea®) :

L'aflibercept a reçu un agrément par la FDA aux Etats Unis en Novembre 2011. Un an plus tard, en novembre 2012, il a obtenu son AMM européenne.

Ce n'est pas un anticorps anti-VEGF comme le sont le ranibizumab et le bevacizumab, mais un récepteur soluble du VEGF (appelé VEGF-trap). La structure de ce récepteur soluble de 110 kDa est constituée à la fois d'un domaine du VEGFR-1 et d'un domaine du VEGFR-2 combinées à la fraction Fc d'une immunoglobuline humaine de type IgG (figure 28). C'est une protéine de fusion.

L'aflibercept se lie à toutes les isoformes du VEGF-A et du PlGF (figure 29). Cette liaison se fait avec une affinité environ 140 fois plus importante que le ranibizumab pour former un complexe VEGF-VEGF-Trap stable et inerte (Figure 30-31).

L'efficacité thérapeutique de l'aflibercept dans le traitement de la forme néovasculaire de la dégénérescences maculaire liée à l'âge a été évalué dans deux études cliniques pivotales VIEW 1 (Etats-Unis) et VIEW 2 (Europe, Asie-Pacifique, Amérique Latine) (63). Le critère de jugement principal était le maintien de l'acuité visuelle (soit un perte inférieure à 15 lettres ETDRS). Les études VIEW 1 et 2 ont établi la non-infériorité de l'aflibercept dans la prévention d'une perte modérée de l'acuité visuelle par rapport au ranibizumab en injections mensuelles. L'efficacité et la tolérance d'aflibercept 2mg tous les 2 mois est comparable à celle du ranibizumab 0,5mg tous les mois (figure 32).

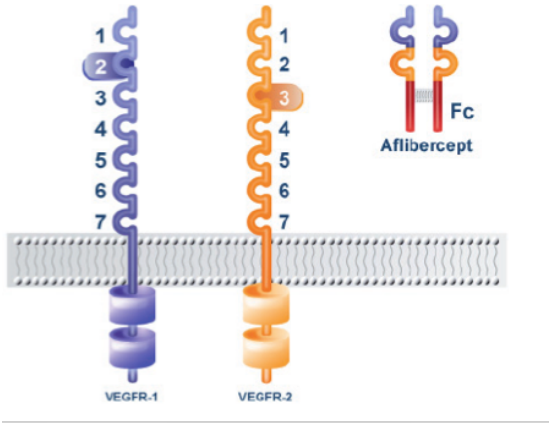


Figure 28: **Structure moléculaire de l'aflibercept (protéine de fusion recombinante soluble) composée de 2 bras contenant chacun 1 domaine de liaison d'un des 2 récepteurs naturels (VEGFR) et un fragment Fc d'une IgG**. *(Reproduit avec l'autorisation du laboratoire Bayer®)*

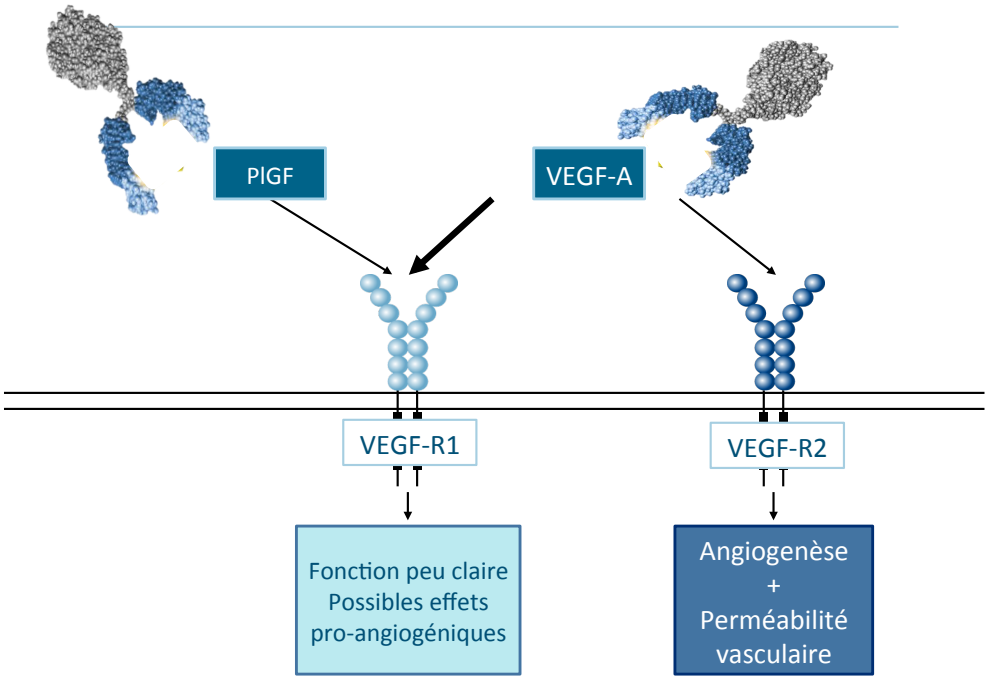


Figure 29 : **Facteurs pro-angiogéniques (PlGF / VEGF) et activité biologique par activation des récepteurs.** *(Reproduit avec l'autorisation du laboratoire Bayer®)*

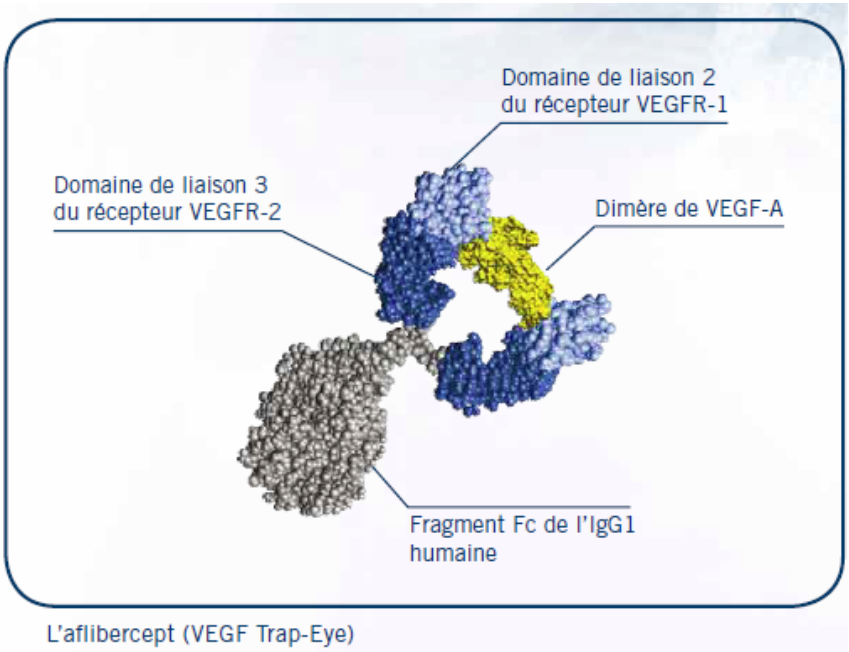


Figure 30: **représentation schématique de la liaison de 2 sites du dimère de VEGF-A.** *(Reproduit avec l'autorisation du laboratoire Bayer®)*

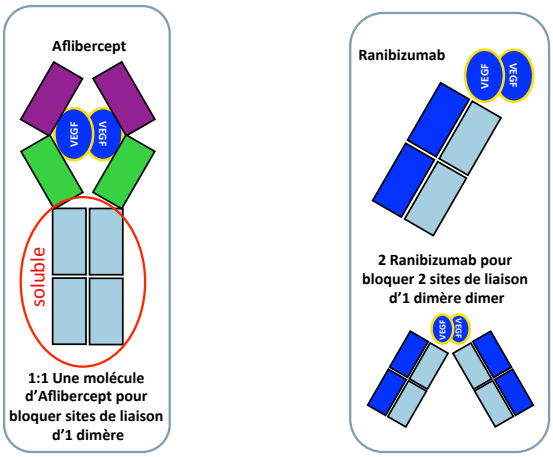


Figure 31 : **Mécanisme d'action de l'aflibercept** (à gauche) **et du ranibizumab** (à droite)**. Une molécule d'aflibercept est nécessaire pour bloquer un dimère de VEGF. Deux molécules de ranibizumab sont nécessaires afin de bloquer un dimère de VEGF.** *(Reproduit avec l'autorisation du laboratoire Bayer®)*

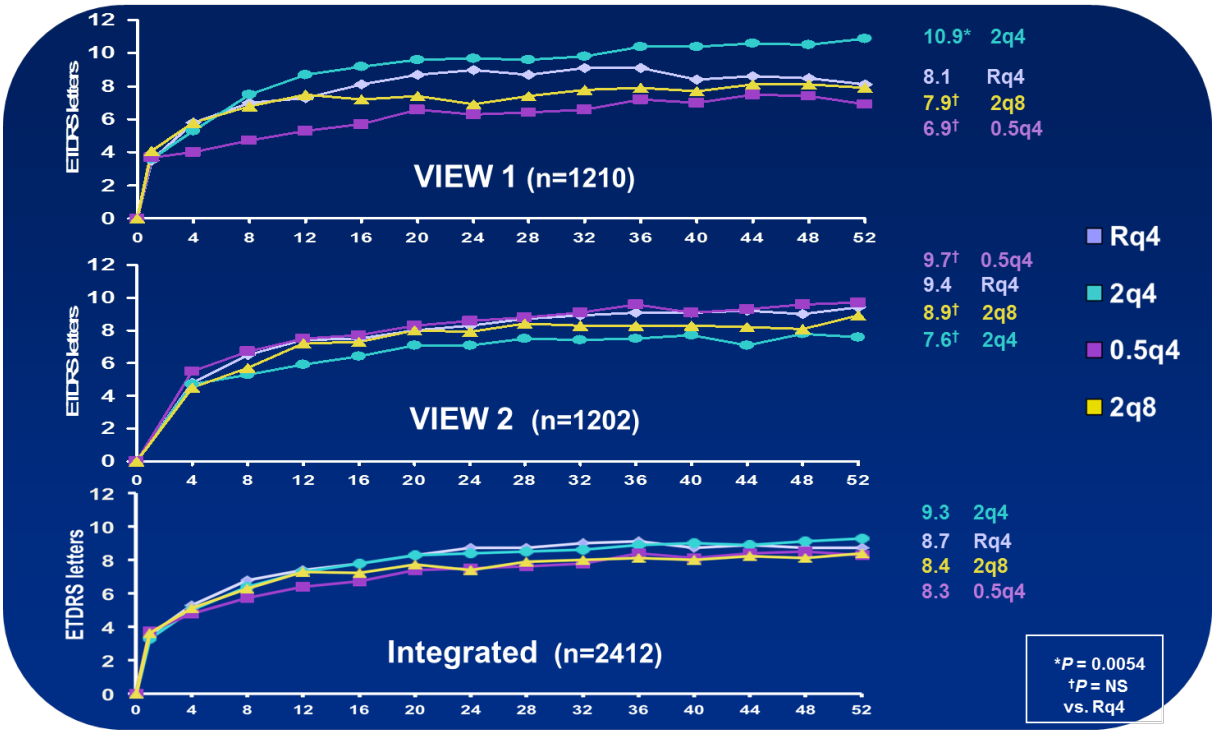


Figure 32 : **Résultats sur le critère de jugement principal des études pivotales VIEW 1 et VIEW 2. 95% des patients perdent moins de 3 lignes ETDRS à 56 semaines (p < 0 ,05).**

V - LA TACHYPHYLAXIE

Une réponse sous optimale peut être observée chez certains de nos patients atteints de DMLA exsudative et traités par de multiples injections d'anti-VEGF. Yoekama et al ont développé cette notion et ont divisé les patients en trois catégories (50) :

- les « non répondeurs » : définis comme une absence de réduction de l'épaisseur fovéolaire centrale sur l'image en OCT associée à une absence d'amélioration voire une diminution de la l'acuité visuelle, un mois après la phase d'induction (trois injections à 1 mois d'intervalle)
- les « réfractaires » : patients ayant une exsudation significative persistante ou aggravée, malgré des injections mensuelles avec un suivi optimal.
- les « récidivants »: patients ayant une réponse favorable avec un assèchement transitoire ou temporaire, nécessitant des injections répétées.

Plusieurs facteurs sont impliqués et peuvent expliquer ces réponses partielles aux anti-VEGF (ranibizumab et bevacizumab) :

- des facteurs génétiques(polymorphisme ARMS2/HTRA1et CFH Y402H (51),
- un âge avancé (52, 53),
- une acuité initiale haute (52),
- la taille importante du néovaisseau à l'initiation du traitement (52, 54)
- un délai d'instauration du traitement supérieur à trois semaines (55, 56).

Une réponse atténuée au cours du temps peut être observée chez certains patients quelque soit le traitement initialement reçu. Cette diminution de la réponse biologique pourrait être attribuée à un phénomène que l'on nomme « tachyphylaxie ». La tachyphylaxie est un phénomène bien connu en cardiologie. Il représente une cause d'échec d'un traitement bien conduit par anti-VEGF. Sa fréquence est estimée à 2% des patients sous ranibizumab après 3 ans de traitement (57). La tachyphylaxie est d'apparition rapide après usage répété sur une courte période, sans réponse à l'augmentation de dose et l'efficacité du traitement est restaurée si l'on interrompt le traitement sur une courte période. Binder a tenté d'expliquer le mécanisme de tachyphylaxie comme étant secondaire soit à une réponse locale soit une réponse immunitaire systémique (58). Une action des macrophages qui up-réguleraient la synthèse de VEGF(58 ; 59), une modification des récepteurs ou une altération des structures (changements chroniques EPR, photorécepteurs, paroi vasculaire) sont des

facteurs locaux possibles pouvant expliquer ce phénomène. Le développent d'anticorps neutralisants (60) peut aussi expliquer ce phénomène. Une des stratégies à adopter face à la tachyphylaxie est de « switcher » vers une autre molécule.

VI - NOTRE ETUDE :

6.1 Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, longitudinale, monocentrique, non randomisée, réalisée chez 22 patients inclus de manière consécutive, évaluant l'efficacité et la tolérance du switch thérapeutique par aflibercept dans le traitement de la DMLA exsudative avec atteinte rétro-fovéolaire réfractaire à de multiples IVT de ranibizumab.
Notre critère de jugement principal est le gain d'acuité visuelle à un an. Les critères secondaires sont la mesure de l'épaisseur fovéolaire centrale à 12 mois, et l'analyse des phénomènes exsudatifs en OCT après une injection d'Aflibercept (disparition de l'œdème intra-rétinien, disparition du DEP, et du DSR).

Critères d'inclusion : Les patients présentant une néovascularisation choroïdienne retro-fovéolaire secondaire à une DMLA démontrée par une angiographie à la fluorescéine et ayant bénéficié d'au moins trois injections intravitréennes de ranibizumab, dont la MAVC était comprise entre 35 et 90 lettres ETDRS ont été inclus de manière consécutive entre le 30 septembre 2013 et le 30 décembre 2013. Durant cette période, nous avions à notre disposition un stock de flacons d'aflibercept. Le traitement avait l'autorisation de mise sur le marché mais n'était pas encore remboursé.

Les principaux critères d'exclusion étaient : une acuité visuelle inférieure à 15 lettres ETDRS, une hypertonie oculaire non contrôlée de plus de 25 mmHg, une hémorragie intravitréenne, une inflammation intraoculaire active, un antécédent de vitrectomie, une

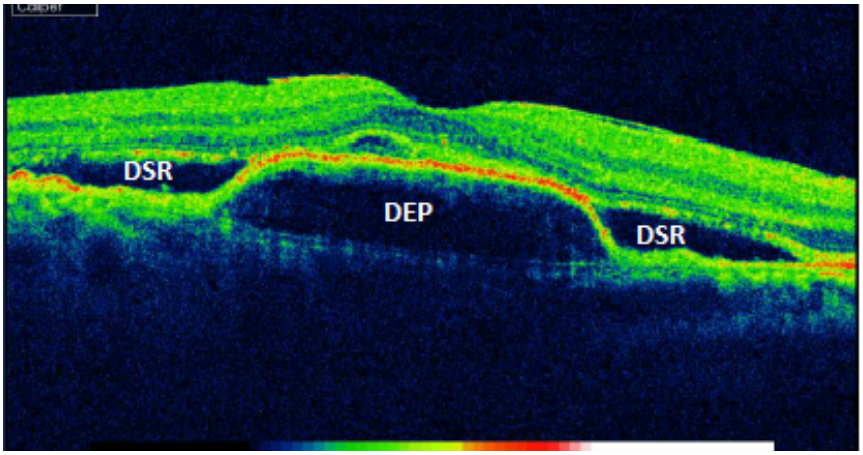
atrophie fovéolaire, une fibrose sous rétinienne, un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral de moins de trois mois (contre indication aux anti VEGF).

Le suivi et le traitement ont été entrepris au centre hospitalo-universitaire d'Amiens dans le service d'ophtalmologie. Nous nous sommes intéressés aux résultats de la visite avant switch, puis tous les mois pendant 12 mois après switch par aflibercept.
Compte tenu de ces critères d'inclusion, 22 yeux ont été inclus et ont bénéficié du switch thérapeutique par aflibercept.
Nous avons analysé à chaque visite la mesure de la MAVC en nombre de lettres ETDRS, le fond d'œil, l'image en OCT maculaire (analyse quantitative de l'épaisseur fovéolaire centrale en µm, analyse qualitative de la présence d'un décollement séreux rétinien, d'un décollement de l'EPR, et la présence de liquide intra-rétinien).

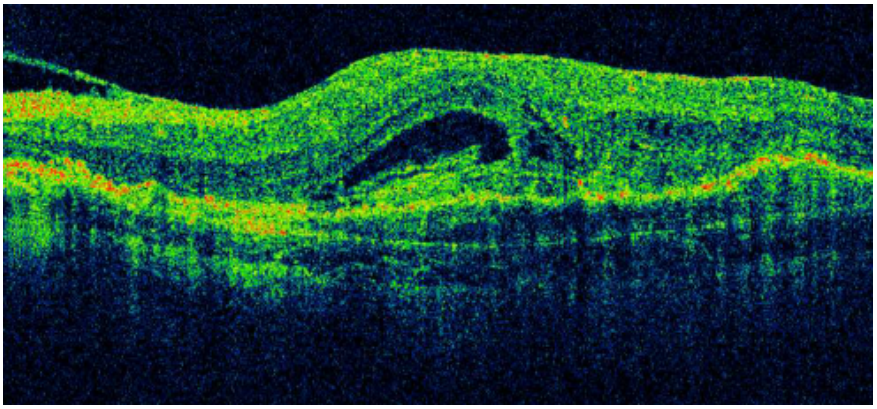
La visite initiale comprenait :

- La vérification des consultations antérieures, visualisation des rétinographies, de l'angiographie à la fluorescéine et des images en OCT (logiciel Softalmo®) afin de confirmer le diagnostic de DMLA exsudative et le caractère peu répondeur du patient (définit comme persistance des phénomènes exsudatifs malgré un traitement optimal).
- Une mesure de l'acuité visuelle corrigée en nombre de lettres ETDRS était obtenue afin de faciliter l'analyse statistique des résultats.
- Une mesure de la pression intra oculaire par le tonomètre à air
- Un examen du fond d'œil et réalisation de rétinographies du pôle postérieur permettant de déterminer la présence ou non d'hémorragie rétinienne.
- Un OCT maculaire (TOPCON™ 3D OCT 2000) à la recherche de signes exsudatifs : œdème intra-rétinien, décollement séreux rétinien, décollement de l'épithélium pigmentaire et une mesure de l'épaisseur fovéolaire centrale

Voici des exemples d'anomalies que l'on pouvait visualiser en OCT :



Patient présentant un DEP séreux ainsi qu'un DSR.



Patient Présentant un œdème intra-rétinien à 450µm ainsi qu'un DEP

Les modalités thérapeutiques étaient les mêmes pour tous les patients inclus : réalisation d'une IVT dans les sept jours suivant la consultation puis un suivi mensuel pendant 12 mois supplémentaires.

Chaque patient avait reçu une information claire, loyale et appropriée sur le traitement anti-VEGF proposé. Un consentement a été signé par le patient avant chaque IVT.

La réalisation des injections intravitréennes :

Réalisation d'une IVT dans salle dédiée d'IVT d'aflibercept (photos réalisées au CHU- Amiens Picardie- Université Jules Verne)

La prescription d'aflibercept se fait à l'aide d'une ordonnance pour médicaments d'exception. En cas d'indication au traitement, le patient recevait une ordonnance spéciale, ainsi qu'une feuille de consentement et d'information type élaborée par notre service. Une prophylaxie par antiseptique entourait le geste. Une goutte d'apraclonidine était instillée 2 heures avant l'injection afin d'éviter un pic d'hypertonie induit par l'IVT. Un antiseptique est débuté le matin de l'injection et poursuivi 3 jours après l'IVT.

Plusieurs médecins on réalisé les injections. L'IVT était réalisée, sous flux laminaire, dans une salle conforme aux normes en vigueur par la haute autorité de santé (HAS). Le patient, préalablement douché à la povidone iodée, portait une surblouse à usage unique, des sur-chaussures et une charlotte. L'opérateur était habillé d'une surblouse stérile, d'une charlotte, d'un masque chirurgical, de gants stériles après lavage chirurgical des mains. L'assistant(e) réalisait une anesthésie topique par l'instillation d'une goutte de chlorhydrate d'oxybuprocaïne, puis une pré-antisepsie par pré-badigeon à la povidone iodée à 5%. Une antisepsie chirurgicale était ensuite effectuée par l'opérateur par badigeon péri-oculaire et instillation dans les culs de sac conjonctivaux

de povidone iodée à 5%. Après deux minutes d'action de la povidone iodée, un champ perforé stérile était positionné et un blépharostat positionné. Parallèlement à cela, l'aflibercept (40mg par millilitre) était prélevé stérilement de son flacon à l'aide d'une seringue à insuline et d'une aiguille munie d'un filtre. Une dose de 2 mg soit 0.05 mL était injecté à l'aide d'une aiguille 30 gauge, au niveau de la pars plana, à 3,5 mm du limbe chez le sujet pseudophake et à 4 mm chez le sujet phake, l'aiguille étant positionnée perpendiculairement à la sclère, et dirigée vers le nerf optique.
Une acuité visuelle à « voit la main bouger » était systématiquement vérifiée après l'injection.

Les critères de retraitement :

- Une baisse de l'acuité visuelle par rapport à la précédente consultation

ET la présence de signes exsudatifs en OCT à type de décollement séreux rétinien ou d'œdème maculaire cystoïde ou d'œdème intra rétinien.

OU

-La présence d'hémorragies sous ou intra-rétiniennes visualisées au fond d'œil.

Surveillance du patient

Chaque patient était surveillé systématiquement tous les mois par un examen clinique avec mesure de l'acuité visuelle (ETDRS), mesure de la pression intraoculaire, examen du fond d'œil avec réalisation de rétinographies et d'un OCT maculaire. On recherchait à l'interrogatoire tout effet indésirable pouvant être secondaire à l'IVT d'aflibercept.

Analyse statistique :

Pour la description de la population, les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart type. L'évolution de l'acuité visuelle d'une part et de la taille de l'œdème d'autre part sont étudiées avec le modèle mixte de régression linéaire. La comparaison avant/après des variables qualitatives est faite avec le test de Mac-Nemar. Une p-value < 0.05 est considérée comme statistiquement significative. L'analyse statistique est réalisée avec le logiciel R version 3.0.1.

6.2 Résultats :

Concernant la population, nous avons recueilli diverses informations: l'âge des patients, le genre, l'acuité visuelle le mois précédent le switch et tous les mois pendant 12 mois. Nous avons analysé les douze coupes radiaires de chaque OCT réalisé et mesuré l'épaisseur fovéolaire centrale en micromètres (µm), recherché la présence ou non d'un DSR, d'un DEP et d'un oedème intra-rétinien.
Le délai avant la deuxième injection a été relevé ainsi que le nombre d'IVT d'aflibercept sur les 12 mois de suivi.

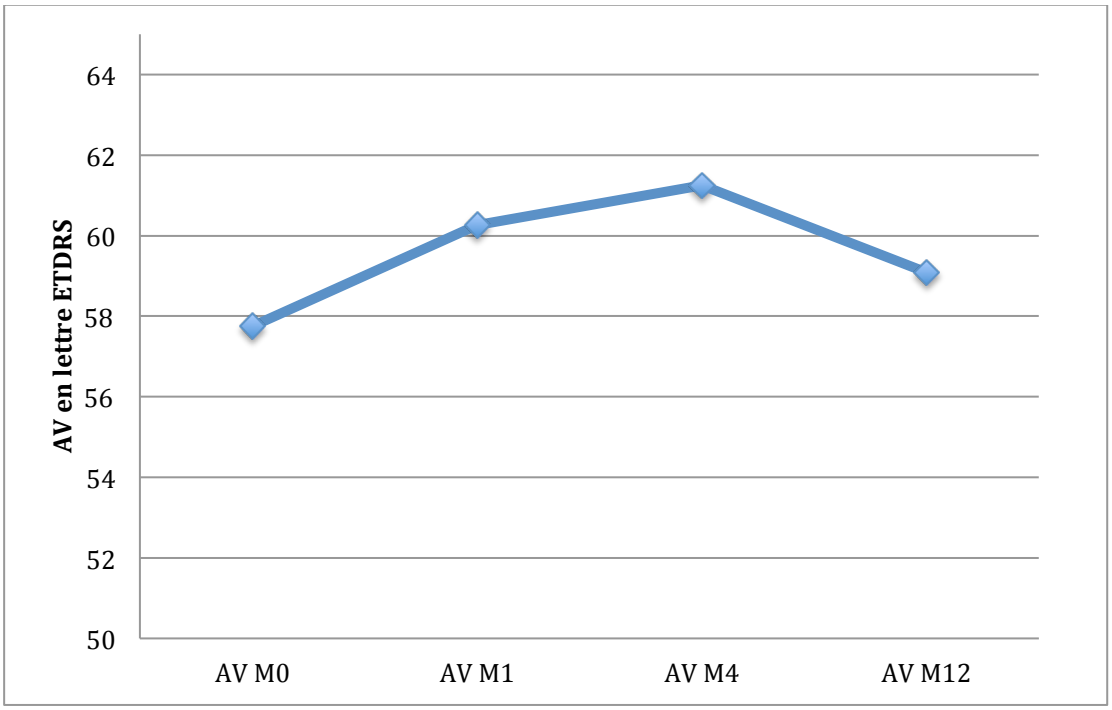
Description démographique:

Tableau n°1 : caractéristiques de la population avant le switch.

Variables	**Effectif (n = 22)**
Âge (ans)	74 ± 8
Sexe masculin, n (%)	11 (50 %)
Acuité visuelle initiale (lettres ETDRS)	57 ± 12
Epaisseur fovéolaire centrale (µm)	290 ± 79

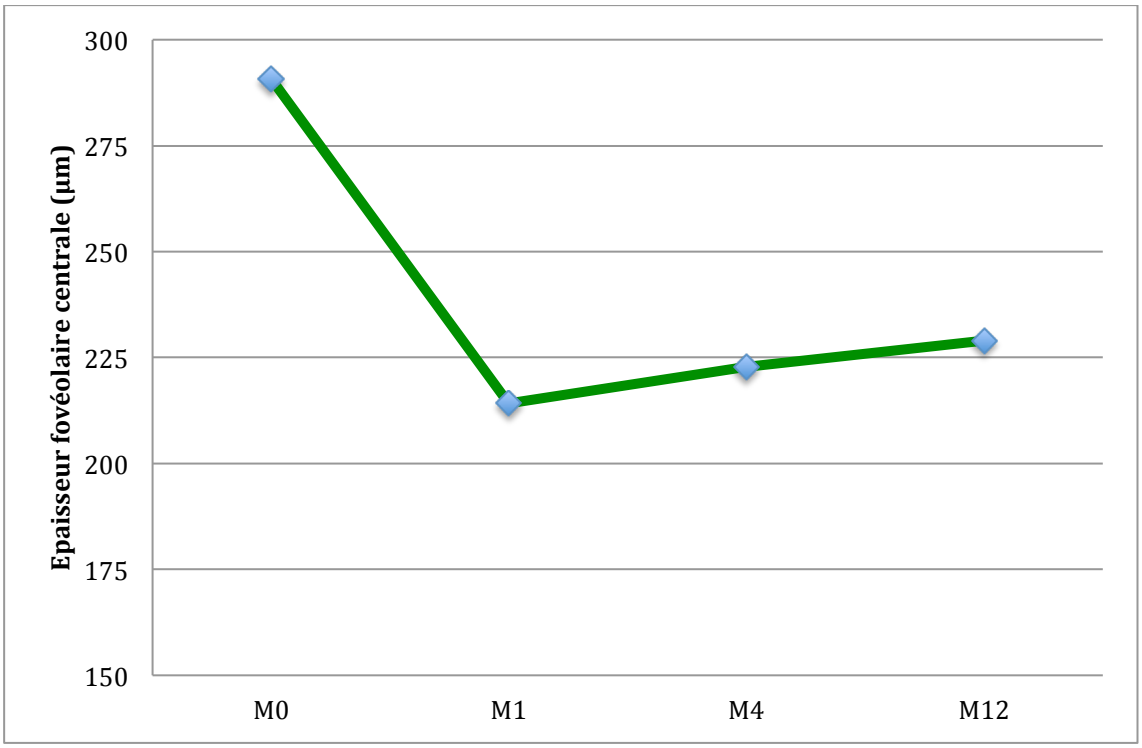
Efficacité du traitement

Graphique n°1 : Acuité visuelle moyenne en nombre de lettres ETDRS à M0, M1, M4, M12.



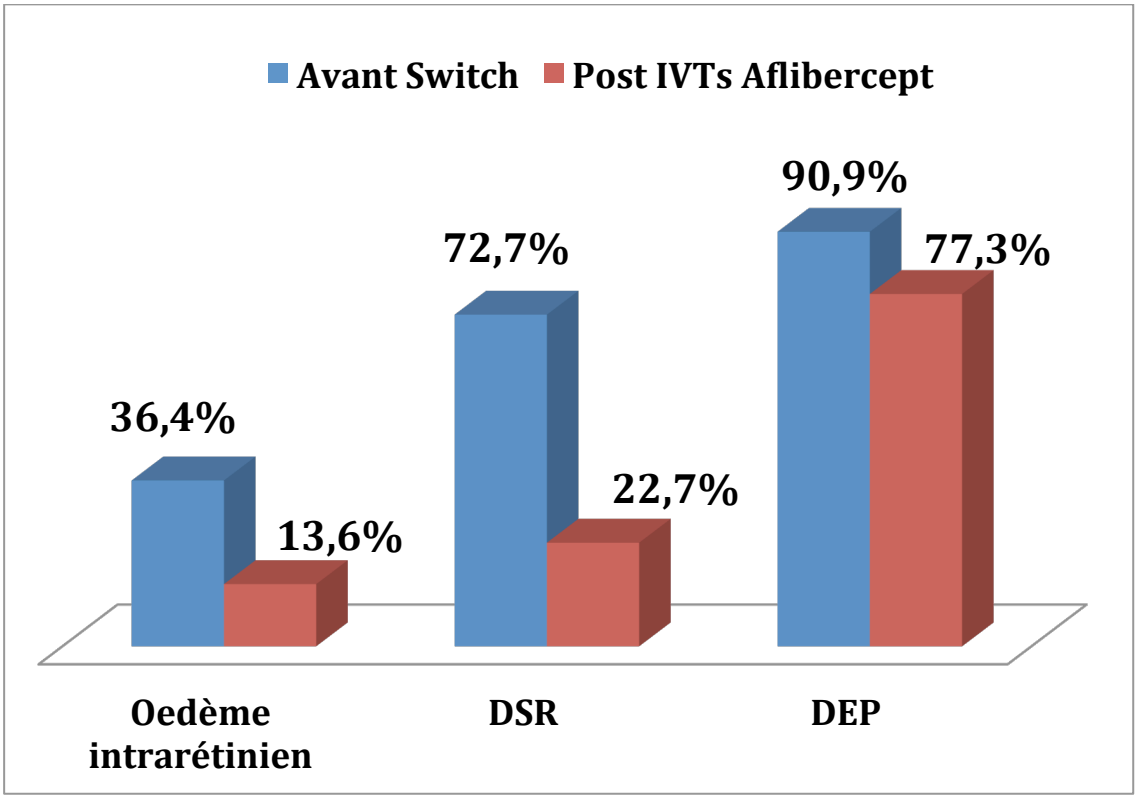
La courbe bleue représente l'évolution de l'acuité visuelle moyenne en nombre de lettres ETDRS au fil des visites de contrôle et des retraitements (visite avant le switch puis à 1 mois, 4 mois et 12 mois). L'acuité visuelle moyenne à M0, qui correspond à l'acuité visuelle avant switch était de 57 lettres. Après une IVT d'aflibercept, l'acuité visuelle moyenne était de 60 lettres. Par la suite, les acuités visuelles moyennes diminuaient avec le temps pour se stabiliser aux alentours de 59 lettres au 13ème mois.

Graphique n° 2 : Epaisseur fovéolaire centrale moyenne en µm à M0, M1, M4 et M12.



Sur ce graphique, la courbe représente l'évolution en µm de l'épaisseur fovéolaire centrale lors de la visite avant le switch puis à 1 mois, 4 mois et 12 mois. On remarque une diminution de l'épaisseur fovéolaire centrale après switch. Par la suite, la tendance est à une augmentation de 15 µm entre M1 et M12.

`*Graphique n° 3 :* Analyse des phénomènes exsudatifs en OCT après une IVT d'aflibercept.



Après une IVT d'aflibercept, on constate que 13,6 % des patients présentaient des signes d'œdème intra-rétinien, 22,7% un DSR persistant et chez 77,3% des patients demeurait un DEP.

- **Pour l'acuité visuelle**

L'acuité visuelle avant switch était en moyenne de 57 lettres ETDRS. On observe une augmentation rapide à M1 avec une moyenne de 60 lettres ETDRS. Enfin, à M12, l'acuité visuelle moyenne se stabilise à 59 lettres ETDRS (p = 0.85). **L'évolution de l'acuité visuelle moyenne n'est pas statistiquement significative.**

- **Critères OCT :**

Œdème intra-rétinien :

Le taux d'œdème intra-rétinien diminue de manière non significative après une IVT d'aflibercept (p = 0.07) en passant de 36,6% à 13,6%.

Décollement séreux rétinien (DSR)

Le taux de décollement séreux rétinien diminue de manière significative après une IVT d'aflibercept (p = 0.002) en passant de 72,7% à 22,7%.

Décollement de l'épithélium pigmentaire

Le taux de décollement de l'épithélium pigmentaire diminue de manière non significative après une IVT d'aflibercept (p = 0.37) en passant de 90,9% à 77,3%.

Epaisseur fovéolaire centrale

L'épaisseur fovéolaire centrale diminue de manière non significative entre la visite initiale (M0) et la visite à M13 de 291 µm à 229 µm (p = 0.62).

- **Injections intra-vitréennes :**

Nombre d'IVT

En moyenne, pour une durée de traitement de 12 mois, l'aflibercept requiert 5 injections [2 ; 10]. Un total de 112 injections d'aflibercept a été effectué chez nos 22 patients.

Délai avant deuxième injection

En moyenne, le délai avant la 2ème injection est de 8 semaines [4 ; 16].

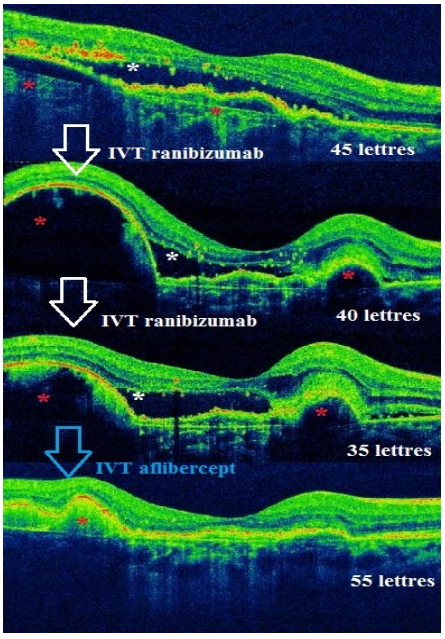
- **Tolérance du traitement (locale et systémique) :**

Nous n'avons pas retrouvé chez nos patients d'effet secondaire grave oculaire (endophtalmie, décollement de rétine) ou systémique (accident cardiovasculaire). Sur les 12 mois, nous n'avons pas relevé d'hypertonie oculaire.

Voici ci dessous, en illustration des clichés d'image en OCT maculaire de quatre patients initialement traités par ranibizumab et image en OCT 1 mois après switch.

Exemple 1 :

Cas 1: patiente de 54ans avec une DMLA exsudative bilatérale



DEP + DSR malgré 7 IVT de ranibizumab

↓

Augmentation du DEP avec DSR malgré une nouvelle IVT de ranibizumab

↓

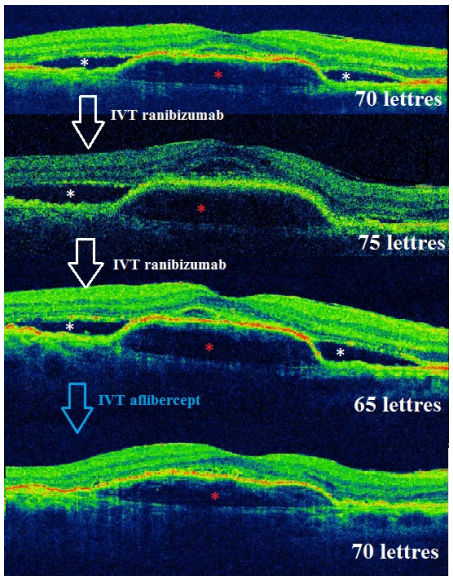
Persistance du DSR et du DEP

↓

Une injection d'aflibercept a permis une diminution importante du DEP et une résolution du DSR.

Exemple 2 :

Cas 2: patiente de 64ans avec une DMLA exsudative bilatérale



DEP + DSR malgré 4 IVT de ranibizumab

↓

Augmentation du DEP avec DSR malgré une nouvelle IVT de ranibizumab

↓

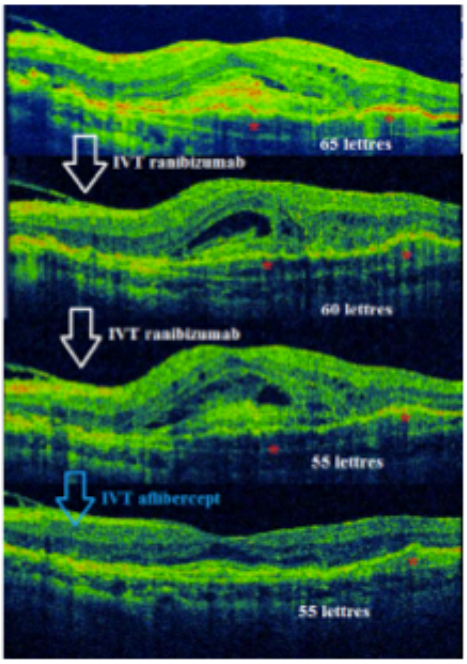
Persistance du DSR et du DEP

↓

Une injection d'aflibercept a permis une diminution modérée du DEP et une résolution du DSR.

Exemple 3 :

Cas 3: patient de 79 ans avec une DMLA exsudative bilatérale



Oedème intra rétinien (319 µm) malgré 9 IVT de ranibizumab

↓

Augmentation de l'oedème intra-rétinien et apparition petite lame de DSR (450 µm)

↓

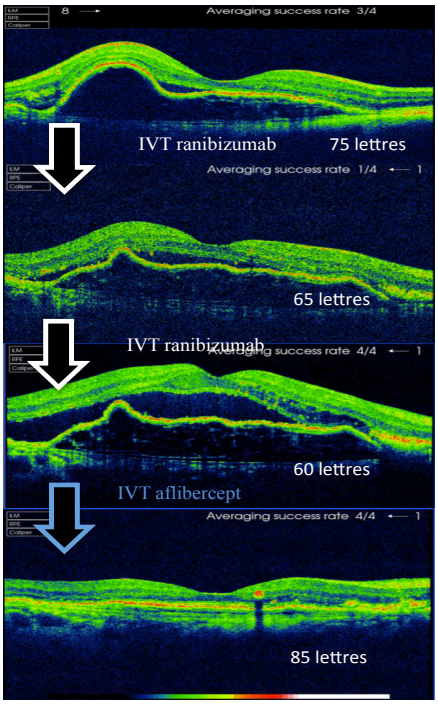
Persistance du DSR et aggravation de l'oedème maculaire (470 µm)

↓

Une injection d'aflibercept a permis une normalisation de l'OCT (229 µm)

Exemple 4 :

Cas 4: patiente de 59 ans avec une DMLA exsudative bilatérale



DEP + DSR malgré 3 IVT de ranibizumab

↓

Augmentation du DEP avec DSR malgré une nouvelle IVT de ranibizumab

↓

Persistence du DSR et du DEP

↓

Une injection d'aflibercept a permis une résolution totale du DEP et du DSR.

6.3 Discussion :

Acuité visuelle :

Les résultats de notre étude ne montrent pas de résultats statistiquement significatifs en terme de gain d'acuité visuelle. A 12 mois après la première injection d'aflibercept, nous avons constaté un gain moyenne de 1 lettre sur l'ensemble de nos patients. Un gain de 15 lettres ETDRS est constaté chez 9% des patients. Par ailleurs 91% de nos patients ont une acuité visuelle stable ou une perte de moins de 15 lettres ETDRS. Notre étude a montré que le switch est bénéfique pour ralentir la progression et stabiliser l'acuité visuelle. **Les valeurs retrouvées dans notre étude en terme de stabilisation ou de perte d'acuité visuelle inférieure ou égal à 15 lettres sont comparables aux études VIEW 1 et VIEW 2 qui ont établi l'efficacité de l'aflibercept dans le traitement de la DMLA exsudative (63).** Dans la littérature, deux études de faible effectif mais aux résultats significatifs ont mis en évidence un gain d'acuité visuelle après un switch par

aflibercept et méritent d'être mentionnées. Dans une étude prospective portant sur 49 patients initialement traités par ranibizumab et ayant bénéficié du switch par aflibercept, Chang et al ont montré un gain significatif ($p < 0,001$) de + 6,9 lettres ETDRS à 6 mois (64). Une autre étude rétrospective de Kumar et al a également montré un gain significatif ($p < 0,001$) d'acuité visuelle à 6 mois (65). Cependant, la majorité des études portant sur le switch par aflibercept a retrouvé une stabilité de l'acuité visuelle et ce de manière significative (66-68). Dans notre travail, nous n'avons pas montré de gain d'acuité visuelle à 12 mois. Il est à noter que la plus part de nos patients avaient une exsudation importante et depuis plusieurs semaines, ce qui contribue au faible potentiel de récupération de la maladie. Par ailleurs, nous avions un faible effectif, ce qui rend l'objectif difficile à atteindre. Nous n'avons pas relevé l'état du cristallin de nos patients. A cet âge, une cataracte se forme et peut compromettre le gain d'acuité visuelle malgré une bonne réponse anatomique sur l'image en OCT. Connaitre le pourcentage de patients porteurs d'une cataracte aurait permis de nuancer les résultats obtenus. La DMLA est une maladie évolutive et chronique, laissée sans traitement, elle entraine une baisse de l'acuité visuelle de 15 lettres ETDRS par an, une stabilisation de l'acuité visuelle demeure un objectif raisonnable.

Dans notre étude, le traitement par aflibercept entraine une diminution non significative de l'épaisseur fovéolaire centrale à 12 mois de suivi. Les études VIEW 1 et VIEW 2 ont montré une diminution de l'épaisseur fovéolaire centrale moyenne de l'ordre de 130 µm à un an de suivi. Beaucoup d'études de faible niveau de preuve ont étudié l'influence du switch par aflibercept sur l'épaisseur fovéolaire centrale. Chang et al, dans leur étude prospective sur 49 patients ont montré un gain significatif de 89,4 µm ($p < 0,001$) à 6 mois (64). Dans notre étude, nous avions peu de patients, et dans ce faible effectif, peu de patients présentaient un œdème intra rétinien (36,4%). Or seul l'œdème intra-rétinien augmente de manière réelle l'épaisseur de la rétine neurosensorielle et donc l'épaisseur fovéolaire centrale. Nous avions essentiellement des patients avec un décollement de l'épithélium pigmentaire (90,9%) et/ou décollement séreux rétinien (72,7%). Ces données peuvent expliquer l'absence de résultat significatif malgré l'efficacité du traitement. Concernant les effets sur l'image en OCT après une injection d'aflibercept, nous avons montré de manière significative l'effet sur le décollement séreux rétinien. Par contre, nous n'avons pas de résultats significatifs sur la disparition du décollement de l'épithélium pigmentaire et la disparition totale de l'œdème intra-

rétinien. Nous avons choisi comme critère la disparition totale du phénomène exsudatif comme critère de jugement, ce qui est drastique. Cet assèchement peut être obtenu, mais certainement après plusieurs injections d'aflibercept, et non une. L'analyse aurait pu être faite après trois injections. Des auteurs ayant fait une mesure quantitative des phénomènes exsudatifs (à savoir une mesure de la surface et de l'épaisseur du DEP et du DSR) ont obtenu des résultats significatifs. La plus part des auteurs ayant étudié les critères anatomiques, on trouvé des résultats significatifs sur la diminution du DSR, cependant aucune étude n'a montré de diminution significative de la taille du DEP (65-69).

Délai entre 1ere et deuxième IVT, nombre d'IVT. Dans notre étude, le délai avant une deuxième injection d'aflibercept était de 8 semaines [4 ; 16], ce qui est le délai entrepris dans les études pivotales VIEW 1 et VIEW 2. Nous avons choisi un mode de retraitement en PRN, qui signifie traitement « à la demande ». L'avantage principal de la méthode est son efficacité. Par ailleurs cette méthode a d'autres avantages comme un nombre moindre d'injections pour le patient. Le principal inconvénient de cette méthode est le suivi mensuel, contraignant pour le patient, et quelques fois pour les praticiens avec les consultations très chargées (70). Etant donné le traitement en PRN, le nombre d'injections dans notre série à 12 mois est moindre que dans les études VIEW 1 et 2. Ces études préconisent une dose d'induction de trois IVT mensuelles suivie d'une IVT toutes les 8 semaines, soit un total de 8 injections annuelles.

Tolérance. Nous n'avons pas rapporté d'effet secondaire systémique ou oculaire grave. L'absence d'effets secondaires graves dans notre étude s'explique par le faible nombre de patients. Nous rappelons que pour détecter des effets secondaires rares, il est important d'avoir un effectif important afin d'avoir une puissance statistique suffisante. Concernant, l'endophtalmie, complication la plus redoutée en ophtalmologie, son taux est de 0,7% dans le bras ranibizumab et 0,3% dans les bras aflibercept dans les étude VIEW1 et 2 (63). Par ailleurs dans le bras aflibercept aucun cas d'endophtalmie n'a été recensé. Il est de ce fait logique qu'un patient ayant reçu moins d'injections par an, aura un moindre risque d'endophtalmie. Cela ne signifie pas que le ranibizumab est pourvoyeur d'endophtalmie. En effet, dans la pratique quotidienne, les patients traités par ranibizumab ne reçoivent pas toujours un traitement mensuel systématique, ils sont

souvent traités en PRN. Aucun cas d'augmentation pathologique de la pression intra-oculaire n'a été relevé dans notre étude. Certains auteurs ont démontré une moindre élévation de la pression intra-oculaire chez les patients ayant reçu de l'aflibercept en seconde intention, cependant il s'agit d'une étude avec peu d'effectif (71).

Tableau 2 : **Comparaison des principales études rétrospectives de switch.**

(AV : acuité visuelle lettres ETDRS, EFC : épaisseur fovéolaire centrale)

	Kumar et al.[65]	Ho et al.[66]	Yonekawa et al.[50]	Bakall et al.[68]	Grewal et al.[69]	Notre étude
Etude	Etude retrospective					
Population	n: 34 yeux AV: 55 lettres EFC: 416 µm	n: 96 yeux AV: 65 lettres EFC: 242 µm	n: 102 yeux AV: 65 lettres ECF: 305 µm	n: 36 yeux AV: NC EFC: 410 µm	n: 21 yeux AV: 65 lettres ECF: 329 µm	n: 22 yeux AV: 57 lettres EFC: 313 µm
Intervention	Phase d'induction de 3 IVT à 1 mois d'intervalle					1 IVT lors du switch, puis retraitement selon schéma PRN.
Durée de suivi	6 mois	4 mois	4 mois et demi	3 mois	12 mois	12 mois
Résultats principaux	AV: gain 5 lettres ($p = 0,004$) ECF : diminution ($p < 0,001$) DEP : diminution ($p < 0,001$)	AV: stabilité ($p = 0,14$) EFC: diminution ($p = 0,06$)	AV : stabilité ($p = 0,25$) ECF: diminution ($p < 0,001$)	AV: stabilité ($p > 0,05$) EFC: diminution ($p < 0,002$)	AV: stabilité ($p = 0,5$) EFC: diminution ($p = 0,038$) DSR: diminution ($p = 0,02$)	AV: gain ($p = 0,85$) EFC: diminution ($p=0,62$) **DSR : diminution ($p=0,002$)**
Conclusion	**Amélioration acuité visuelle et anatomique significative** **Diminution significative taille DEP**	Stabilité acuité visuelle Amélioration non significative anatomique	Stabilité acuité visuelle **Amélioration significative anatomique**	**Amélioration significative anatomique**	Stabilité acuité visuelle **Amélioration significative anatomique** Diminution significative taille DSR	Gain non significatif diminution non significative EFC. **Diminution significative DSR**

VI – CONCLUSION :

Les thérapeutiques anti-VEGF sont le traitement de référence de la DMLA exsudative et ont révolutionné la prise en charge. Le changement thérapeutique entre différents anti-VEGF a montré des résultats encourageants chez les patients avec une DMLA réfractaire ou avec récidives fréquentes. Certains exemples sont spectaculaire, et leur extrême sensibilité à l'aflibercept, suggère que certaines formes de néovaisseaux y sont plus sensibles. L'aflibercept est différent des autres anti-VEGF en raison de sa demi-vie élevée et de sa haute affinité comparativement au ranibizumab et bevacizumab. Cependant, cette thérapeutique n'est pas à l'abri de la tachyphylaxie, et certains auteurs ont rapporté un phénomène de « switch-back ». Son efficacité moindre sur les DEP retrouvée dans notre travail peut s'expliquer par le fait que le néovaisseau est pris en charge tardivement et que sa charpente de péricytes est déjà constituée. En effet, la plus part de nos patients ont bénéficié de l'aflibercept après de nombreux mois de persistance de l'exsudation. Par ailleurs, si un patient présente une résistance à un traitement, il faut garder à l'esprit un changement thérapeutique afin d'arrêter cette tachyphylaxie. Des auteurs ont même décrit un autre algorithme thérapeutique qui consiste en un « switch transitoire », c'est à dire une seule IVT d'un autre anti-VEGF avec reprise de l'ancien traitement, cette technique permet de « briser » la tachyphylaxie. Cependant, la prochaine étape dans la thérapie des la DMLA exsudative réside dans les traitement visant plusieurs facteurs angiogéniques, et pas seulement le VEGF. Le Fovista®, une anti PDGF, donné en même temps que le ranibizumab a montré sa supériorité comparé au ranibizumab seul dans une étude de phase 2b, il représente à ce jour le traitement le plus prometteur à proposer à nos patients dans les années à venir.

VII - REFERENCES :

1. **Soubrane G**. « Les DMLAs » Rapport annuel de la Société Française d'ophtalmologie. 2007 mai p. 9‑13.

2. **Salomon Yves Cohen, Eric Souied**. Dégénérésence maculaire liée à l'âge (DMLA). Ed. Lavoisier. 2013.

3. **Thomas Desmettre, Salomon Yves Cohen**. Dégénérescence maculaire liée à l'âge-2ème édition. Elsevier;

4. **Gass JD**. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. Am J Ophthalmol. 1967;63(3):Suppl:1‑139.

5. **Bird AC,** Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. Surv Ophthalmol. 1995;39(5):367‑74.

6. **Klein R**, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 1992;99(6):933‑43.

7. **Augood CA**, Vingerling JR, de Jong PTVM, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). Arch Ophthalmol. 2006;124(4):529‑35.

8. **Smith W**, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. Ophthalmology. 2001;108(4):697‑704.

9. **Delcourt C**, Lacroux A, Carrière I, POLA Study Group. The three-year incidence of age-related macular degeneration: the « Pathologies Oculaires Liées à l'Age » (POLA) prospective study. Am J Ophthalmol. 2005;140(5):924‑6.

10. **Organisation mondiale de la santé**. [site visité le 15 avril 2015]; Disponible sur: http://www.who.int/blindness/causes/priority/fr/index8.html

11. **Haute autorité de santé**. [site visité le 15 avril 2015]; Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/

12. **Atmani K** et al. Dégénérésence maculaire liée à l'âge. EMC Ophtalmologie. Ed. Elsevier Masson . 2009. p. 21‑4.

13. **Gass JD.** Drusen and disciform macular detachment and degeneration. Trans Am Ophthalmol Soc. 1972;70:409‑36.

14. **Thornton J**, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. Eye Lond Engl. 2005;19(9):935‑44.

15. **Tan JSL**, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. 2007;114(6):1143‑50.

16. **Chong EW-T**, Wong TY, Kreis AJ, Simpson JA, Guymer RH. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2007;335(7623):755.

17. **Chakravarthy U**, Wong TY, Fletcher A, Piault E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. BMC Ophthalmol. 2010;10:31.

18. **Xu L**, You QS, Cui T, Jonas JB. Association between asymmetry in cataract and asymmetry in age-related macular degeneration. The Beijing Eye Study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol. 2011;249(7):981‑5.

19. **Souied E,** Leveziel N, Richard F, Dragon-Durey M-A, Coscas G, Soubrane G, et al. Y402H complement factor H polymorphism associated with exudative age-related macular degeneration in the French population. Mol Vis. 2005;11:1135–40.

20. **Bhutto IA**, McLeod DS, Hasegawa T, Kim SY, Merges C, Tong P, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. Exp Eye Res. 2006;82(1):99–110.

21. **Blaauwgeers HG**, Holtkamp GM, Rutten H, Witmer AN, Koolwijk P, Partanen TA, et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. Am J Pathol. 1999;155(2):421–8.

22. **Feeney-Burns L**, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. Invest Ophthalmol Vis Sci.1984;25(2):195–200.

23. **Ramrattan RS**, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. Invest Ophthalmol Vis Sci.1994;35(6):2857–64.

24. **Grossniklaus HE**, Hutchinson AK, Capone A, Woolfson J, Lambert HM. Clinicopathologic features of surgically excised choroidal neovascular membranes. Ophthalmology.1994;101(6):1099–111.

25. **Lafaut BA,** Bartz-Schmidt KU, Vanden Broecke C, Aisenbrey S, De Laey JJ, Heimann K. Clinicopathological correlation in exudative age related macular degeneration: histological differentiation between classic and occult choroidal neovascularisation. Br J Ophthalmol. 2000;84(3):239–43.

26. **Sarks SH**, Arnold JJ, Killingsworth MC, Sarks JP. Early drusen formation in the normal and aging eye and their relation to age related maculopathy: a clinicopathological study. Br J Ophthalmol. 1999;83(3):358‑68.

27. **Ferris FL**, Davis MD, Clemons TE, Lee L-Y, Chew EY, Lindblad AS, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. Arch Ophthalmol. 2005;123(11):1570‑4.

28. **Bressler SB**, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol. oct 1990;108(10):1442‑7.

29. **Klein R**, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. Ophthalmology. 1991;98(7):1128‑34.

30. **Landa G**, Amde W, Doshi V, Ali A, McGevna L, Gentile RC, et al. Comparative study of intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmol J Int. 2009;223(6):370‑5.

31. **Coscas G**, Coscas F, Zourdani A, Soubrane G. [Optical coherence tomography and ARMD]. J Fr Ophtalmol. 2004;27(9 Pt 2):3S7‑30.

32. **Kanski JJ,** Milewski SA. Pathologies de la macula: approche clinique. Ed. Masson; 2004. 19-30 p.

33. **Cohen SY**, Creuzot-Garcher C, Darmon J, Desmettre T, Korobelnik JF, Levrat F, et al. Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2007;91(9):1173‑6.

34. **Coscas F**, Coscas G, Souied E, Tick S, Soubrane G. Optical coherence tomography identification of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2007;144(4):592‑9.

35. **Uyama M**, Wada M, Nagai Y, Matsubara T, Matsunaga H, Fukushima I, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. Am J Ophthalmol. 2002;133(5):639‑48.

36. **Gass JD**. Serous retinal pigment epithelial detachment with a notch. A sign of occult choroidal neovascularization. Retina Phila Pa.1984;4(4):205‑20.

37. **Nör JE**, Polverini PJ. Role of endothelial cell survival and death signals in angiogenesis. Angiogenesis. 1999;3(2):101‑16.

38. **Yancopoulos GD**, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. Nature. 14 2000;407(6801):242‑8.

39. **Razavi S**, Coscas G, Soubrane G. [Age related macular degeneration: a review of anti-angiogenic treatments]. J Fr Ophtalmol. 2002;25(7):747‑52.

40. **Cavallaro U**, Christofori G. Molecular mechanisms of tumor angiogenesis and tumor progression. J Neurooncol. 2000;50(1-2):63‑70.

41. **West S**, Vitale S, Hallfrisch J, Muñoz B, Muller D, Bressler S, et al. Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration? Arch Ophthalmol. 1994;112(2):222‑7.

42. **Carmeliet P.** Angiogenesis in health and disease. Nat Med. 2003;9(6):653‑60.

43. **Ferrara N**, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 1989;161(2):851‑8.

44. **Witmer AN**, Vrensen GFJM, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Prog Retin Eye Res. 2003;22(1):1–29.

45. **Penn JS,** Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. Prog Retin Eye Res. 2008;27(4):331–71.

46. **Ferrara N,** Frantz G, LeCouter J, Dillard-Telm L, Pham T, Draksharapu A, et al. Differential expression of the angiogenic factor genes vascular endothelial growth factor (VEGF) and endocrine gland-derived VEGF in normal and polycystic human ovaries. Am J Pathol. 2003;162(6):1881–93.

47. **Holmes K**, Roberts OL, Thomas AM, Cross MJ. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. Cell Signal. 2007;19(10):2003–12.

48. **Shibuya M.** Structure and dual function of vascular endothelial growth factor receptor-1 (Flt-1). Int J Biochem Cell Biol. 2001;33(4):409–20.

49. **Tolentino MJ**, Dennrick A, John E, Tolentino MS. Drugs in Phase II clinical trials for the treatment of age-related macular degeneration. Expert Opin Investig Drugs. 2015;24(2):183–99.

50. **Yonekawa Y**, Andreoli C, Miller JB, Loewenstein JI, Sobrin L, Eliott D, et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2013;156(1):29–35.e2.

51. **Dikmetas O**, Kadayıfcılar S, Eldem B. The effect of CFH polymorphisms on the response to the treatment of age-related macular degeneration (AMD) with intravitreal ranibizumab. Mol Vis. 2013;19:2571–8.

52. **Rosenfeld PJ**, Shapiro H, Tuomi L, Webster M, Elledge J, Blodi B, et al. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials. Ophthalmology. 2011;118(3):523–30.

53. **Krebs I**, Glittenberg C, Ansari-Shahrezaei S, Hagen S, Steiner I, Binder S. Non-responders to treatment with antagonists of vascular endothelial growth factor in age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2013;97(11):1443–6.

54. **Korb C**, Zwiener I, Lorenz K, Mirshahi A, Pfeiffer N, Stoffelns B. Risk factors of a reduced response to ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration--evaluation in a clinical setting. BMC Ophthalmol. 2013;13:84.

55. **Muether PS**, Hermann MM, Koch K, Fauser S. Delay between medical indication to anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration can result in a loss of visual acuity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol. 2011;249(5):633–7.

56. **Arias L**, Armadá F, Donate J, García-Arumí J, Giralt J, Pazos B, et al. Delay in treating age-related macular degeneration in Spain is associated with progressive vision loss. Eye Lond Engl. 2009;23(2):326–33.

57. **Eghøj MS**, Sørensen TL. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. Br J Ophthalmol. 2012;96(1):21–3.

58. **Binder S**. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? Br J Ophthalmol. 2012;96(1):1–2.

59. **Grossniklaus HE**, Ling JX, Wallace TM, Dithmar S, Lawson DH, Cohen C, et al. Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization. Mol Vis. 2002;8:119–26.

60. **Forooghian F**, Chew EY, Meyerle CB, Cukras C, Wong WT. Investigation of the role of neutralizing antibodies against bevacizumab as mediators of tachyphylaxis. Acta Ophthalmol (Copenh). 2011;89(2):e206–7.

61. **Rosenfeld PJ,** Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355(14):1419-31.

62. **Brown DM**, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355(14):1432-44.

63. **Heier JS,** Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012;119(12):2537-48.

64. **Chang AA**, Li H, Broadhead GK, Hong T, Schlub TE, Wijeyakumar W, et al. Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2014;121(1):188-92.

65. **Kumar N**, Marsiglia M, Mrejen S, Fung AT-C, Slakter J, Sorenson J, et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. Retina Phila Pa. 2013;33(8):1605-12.

66. **Ho VY**, Yeh S, Olsen TW, Bergstrom CS, Yan J, Cribbs BE, et al. Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. Am J Ophthalmol. 2013;156(1):23-8.e2.

67. **Yonekawa Y**, Andreoli C, Miller JB, Loewenstein JI, Sobrin L, Eliott D, et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2013;156(1):29-35.e2.

68. **Bakall B**, Folk JC, Boldt HC, Sohn EH, Stone EM, Russell SR, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. Am J Ophthalmol. 2013;156(1):15-22.e1.

69. **Grewal DS**, Gill MK, Sarezky D, Lyon AT, Mirza RG. Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. Eye Lond Engl. 2014;28(7):895-9.

70. **Lalwani GA**, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. Am J Ophthalmol. 2009;148(1):43-58.e1.

71. **Rusu IM**, Deobhakta A, Yoon D, Lee M, Slakter JS, Klancnik JM, et al. Intraocular pressure in patients with neovascular age-related macular degeneration switched to aflibercept injection after previous anti-vascular endothelial growth factor treatments. Retina Phila Pa. 2014;34(11):2161-6.

72. **Brown GC**, Brown MM, Sharma S, Stein JD, Roth Z, Campanella J, Beauchamp GR. The burden of age-related macular degeneration: a value-based medicine analysis. Trans Am Ophthalmol Soc. 2005;103:173-84; discussion 184-6.

VIII - ABREVIATIONS :

AMM : autorisation de mise sur le marché.

CHU : centre hospitalo-universitaire

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

DEP : décollement de l'épithélium pigmentaire

DSR : décollement séreux rétinien

EPR : epithelium pigmentaire rétinien

ETDRS : early treatment diabetic retinopathy study

FDA : food end drug agministration

FGF : fibroblast growth factor

HAS : haute autorité de santé

IVT : injection intra vitréenne

IgG : immunoglobuline G

MLA : maculopathie liée à l'âge

MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée

VEGF : vascular endothélial growth factor

OCT : tomographie a cohérence optique

OMS : organisation mondiale de la santé

PlGF : placental growth factor

PDGF : platelet derived growth factor

PEDF : pigment epithelium derived factor

RESUME

Dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative réfractaire au ranibizumab : étude rétrospective du switch thérapeutique par aflibercept.

INTRODUCTION : Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité d'injections intravitréennes (IVT) d'aflibercept chez des patients atteints de DMLA exsudative déjà traités et qui ne sont que peu ou pas répondeurs à de multiples IVT de ranibizumab.

MATERIEL ET METHODES : Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique au CHU d'Amiens. Les patients inclus étaient ceux ayant une DMLA exsudative avec néovascularisation rétro-fovéolaire dans un ou deux yeux et déjà traités par au moins 3 IVT de ranibizumab. Ces patients considérés comme peu ou pas répondeurs ont bénéficié d'un switch thérapeutique avec une IVT d'aflibercept 2.0 mg. Le retraitement se faisait à la demande selon un schéma en Pro Re Nata. L'étude a débuté en septembre 2013 avec un suivi minimal de 12 mois.
Les données recueillies chez ces patients sont l'âge, le sexe, la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) en échelle EDTRS, l'épaisseur maculaire centrale en OCT, le nombre d'injections et les complications.

RESULTATS : 22 yeux de 22 patients consécutifs ont été inclus. L'âge moyen était de 74 ans (+/- 8ans), il y avait 11 femmes et 11 hommes. La MAVC moyenne initiale était de 57 lettres EDTRS (25-85 lettres). L'épaisseur fovéolaire centrale était en moyenne de 313µm (142-776) avant toute injection d'aflibercept.
Nous avons montré une amélioration non significative de la MAVC à 12 mois, avec un gain moyen de 1 lettre ETDRS (p=0,85). Parmi ces 22 patients, après une IVT d'aflibercept, 50% (11 yeux) ont montré une disparition complète du décollement séreux rétinien (p=0,002) ; 23% (5 yeux) ne montraient plus de signes d'œdème intra-rétinien (p=0,07) et 14% (3 yeux) montraient une disparition du décollement de l'epithelium pigmentaire (p=0,37). Après une moyenne de 5 (2-10) IVT d'aflibercept 2.0 mg sur 12 mois, l'épaisseur fovéolaire centrale a diminué de 62 microns (p=0,62).
Nous n'avons pas constaté d'effet secondaire grave sur les 12 mois de suivi.

CONCLUSION : L'aflibercept en switch thérapeutique chez les patients déjà traités par ranibizumab semble stabiliser l'acuité visuelle des patients à 12 mois de suivi. Ces patients développent un phénomène de tachyphylaxie nécessitant le switch thérapeutique. L'effet anatomique est peu important sur le décollement de l'épithélium pigmentaire et semble plus efficace sur les décollements séreux rétiniens persistants.
Cependant, en raison du faible effectif de l'étude, les résultats doivent être interprétés avec réserve et doivent être confirmés par la réalisation d'une étude randomisée en double insu.

Mots clés : aflibercept (Eylea®), ranibizumab (Lucentis®), dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative, tachyphylaxie.

ABSTRACT

Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to ranibizumab. A retrospective study of 22 patients.

OBJECTIVE : To investigate the effect of aflibercept 2.0 mg in cases resistant to ranibizumab 0.5 mg treatment.

PURPOSE : To evaluate the anatomic and visual effect of intravitreal aflibercept 2.0 mg in cases of exudative age-related macular degeneration (AMD) with persistent fluid on optical coherence tomography (OCT) despite regular ranibizumab 0.5mg treatment at 12 months.

METHODS : Retrospective review at department of ophtalmology (University Hospital of Amiens Picardie) of exudative AMD cases with persistent fluid on regular ranibizumab 0.5 mg treatment switched to intravitreal aflibercept 2.0 mg treatment and followed for 12 months. Tabulated data included measurement of Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) best-corrected visual acuity (BCVA), central subfoveal thickness on registered spectral domain OCT before and after aflibercept injection centred on the anatomic fovea and macular description before and after one aflibercept injection.

RESULTS : A total of 22 eyes with exudative AMD were switched to aflibercept during the study period. The BCVA dit not improved significantly at 12 month with a mean improvement of 1 letters (p=0,85). Of these 22 eyes at 1 month after a single aflibercept injection, 50% (11 eyes) showed disappearance of the serous retinal detachment (p=0,002) ; 23% (5 eyes) were dry without intra-retinal edema (p=0,07) and 14% (3 eyes) have a persistant pigment epithelium detachement (p=0,37). After an average of 5 aflibercept injections (range 2–10) over 12 months, central subfoveal thickness improved from 291 to 229 microns (p=0,62). Treatment was well tolerated with no grave adverse events reported.

CONCLUSION : A significant proportion of exudative AMD cases with persistent fluid on OCT despite regular ranibizumab 0.5 mg treatment respond anatomically to aflibercept 2.0 mg. The BCVA did not improve but remained stable. Aflibercept may be beneficial anatomically in cases of exudative AMD treated with persistent subretinal fluid on ranibizumab.

Key words : aflibercept (Eylea®), ranibizumab (Lucentis®), neovascular age-related macular degeneration, tachyphylaxis.