

Néovascularisation cornéenne : approches thérapeutiques

Jonathan Letsch, Tristan Bourcier

La néovascularisation cornéenne est le développement de néovaisseaux sanguins au sein du stroma cornéen superficiel ou profond, à partir du plexus vasculaire limbique. Elle est associée à une atteinte de la surface oculaire, le plus souvent d'origine infectieuse ou inflammatoire.

La cornée normale est avasculaire et cette pathologie représente un véritable problème de santé publique et un défi thérapeutique : elle entraîne une opacification cornéenne et menace éventuellement le pronostic visuel, la transparence cornéenne étant le garant d'une transmission lumineuse maximale.

Le « privilège angiogénique » cornéen

L'angiogenèse est le résultat d'une balance entre facteurs angiogéniques – principalement le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEFG) et le *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF) – et facteurs antiangiogéniques – principalement l'angiostatine, l'endostatine et le *Pigment Epithelium-Derived Factor* (PEDF).

Ce « privilège angiogénique » est compromis en cas de rupture de cet équilibre, en faveur du processus néoangiogénique, lors d'agressions :

- *hypoxiques* : port de lentilles de contact,
- *infectieuses* : kératites bactériennes, virales, amibiennes, mycotiques,
- *inflammatoires* : kératite interstitielle, kératite rosacée, ptérygion, kératoconjonctivite atopique,
- *immunologiques* : rejet de greffe de cornée, syndrome de Stevens-Johnson, pemphigoïde oculaire cicatricielle, maladie du greffon contre l'hôte (GVH),
- *traumatiques* : brûlures alcalines, ulcération cornéenne (tableau I).

Service d'ophtalmologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg

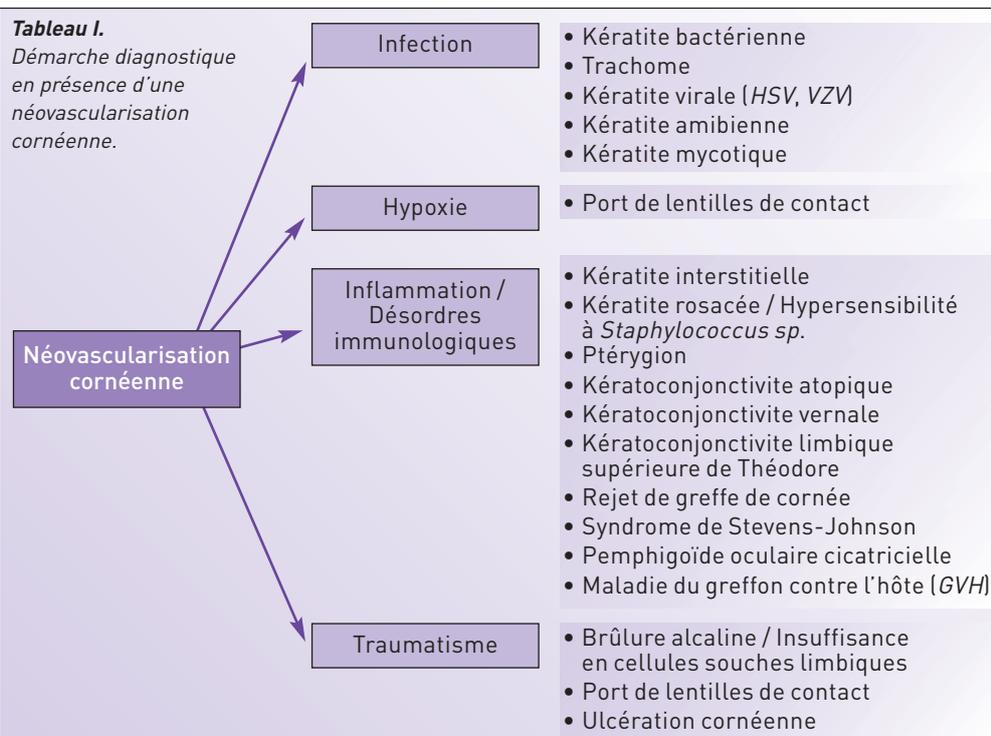
Un traitement avant tout étiologique

La recherche étiologique et le traitement de la cause sous-jacente à la néovascularisation cornéenne ne doivent ainsi pas être négligés et différentes situations doivent être distinguées.

- Une néovascularisation cornéenne survenant chez un porteur de lentilles de contact suggère un état

Tableau I.

Démarche diagnostique en présence d'une néovascularisation cornéenne.



d'hypoxie cornéenne chronique, constituant dans ce cas un stimulus majeur de prolifération vasculaire. Ce risque est plus fréquent en cas d'adaptation par lentilles de contact souples en hydrogel. La présence de la paupière supérieure augmente l'hypoxie au niveau de la cornée sous-jacente, ce qui explique le développement plus marqué des néovaisseaux dans le quadrant supérieur. L'arrêt du port ou une réadaptation par des lentilles à transmissibilité en oxygène (Dk/e) plus élevée permet le plus souvent la régression de ceux-ci (figure 1).

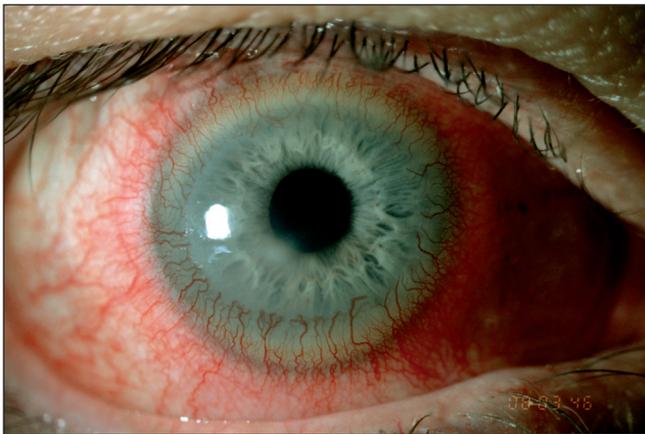


Figure 1. Néovascularisation cornéenne sur 360° chez un porteur de lentilles de contact hydrogel en port prolongé. Notez l'abcès cornéen paracentral inférieur.

- Cette situation est à distinguer de la *kératite rosacée* où l'atteinte cornéenne est de topographie inférieure, en triangle à base limbique. La prise en charge de cette pathologie fait appel à des soins locaux des paupières, associés à un traitement antibiotique local ou systémique par macrolides ou cyclines (figure 2).

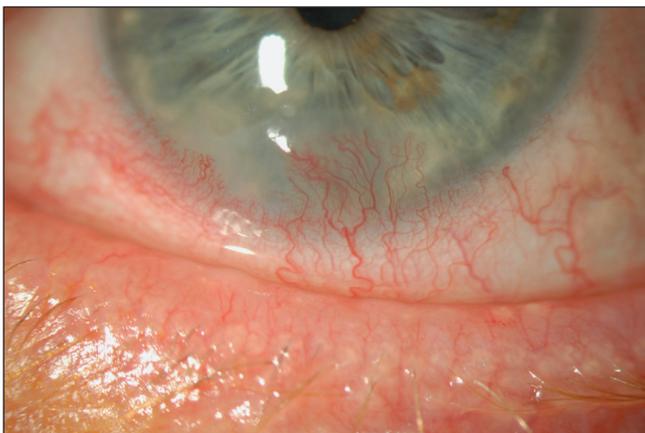


Figure 2. Rosacée oculaire. Néovascularisation cornéenne inférieure, en triangle à base limbique, associée à une blépharite chronique.

Des stratégies thérapeutiques spécifiques

Par ailleurs, des stratégies thérapeutiques médicales et chirurgicales spécifiques ont été développées afin d'entraîner une régression de la néovascularisation cornéenne et de restaurer le « privilège angiogénique » cornéen.

Les traitements par voie topique : corticoïdes, AINS...

La corticothérapie topique demeure le principal traitement à effet antiangiogénique, mais son utilisation au long cours, hors AMM, est limitée par l'apparition d'effets indésirables majeurs (cataracte, hypertension oculaire, glaucome cortisonique, surinfections virales ou bactériennes). Son efficacité est partielle sur la disparition des néovaisseaux cornéens. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) freinent aussi le développement des néovaisseaux cornéens, par inhibition de la cyclo-oxygénase. D'autres molécules ont été utilisées par voie topique : ciclosporine, doxycycline, octréotide, antagoniste du récepteur de l'IL1, PEDF, GS-101 (tableau II, page suivante).

Certaines méthodes consistent en une action directe sur les néovaisseaux entraînant une occlusion vasculaire : photocoagulation au laser argon, électrocoagulation, et cryothérapie.

Inhibition de la néoangiogenèse

Elle fait appel à la photothérapie dynamique, à l'injection sous-conjonctivale et intracornéenne de bevacizumab (Avastin®), anticorps monoclonal recombinant humain anti-VEGF-A. Le VEGF est le principal facteur angiogénique impliqué dans la néovascularisation cornéenne. Certaines études ont mis en évidence une surexpression du VEGF et de son récepteur dans les cornées présentant une néovascularisation. L'inhibition de ce facteur a un effet antiangiogénique avec une réduction de la néovascularisation cornéenne. Le bevacizumab se lie au VEGF-A et le désactive, conduisant à une diminution de la perméabilité vasculaire et de la formation de vaisseaux sanguins anormaux. Différentes voies d'administration du bevacizumab ont été décrites dans le traitement des néovaisseaux cornéens : topique, sous-conjonctivale, intrastromale. Ces différentes approches ont démontré une diminution significative de la néovascularisation cornéenne.

Le bevacizumab par voie topique

L'administration par voie topique ne peut être efficace que si le principe actif peut pénétrer l'épithélium

Clinique

Tableau II. Résumé des différents mécanismes d'action et des effets des agents proposés dans le traitement de la néovascularisation cornéenne.

	Mécanisme d'action	Effets
Ciclosporine	Inhibition de la calcineurine	Diminution de la transcription de l'IL-2 Diminution de l'activation des LT (Lymphocytes T) et de l'expression de l'IL-4, l'IFN- γ , et du GM-CSF
Doxycycline	Inhibition de l'activité des MMP (<i>Matrix Metallo-Proteinases</i>)	Diminution de la régulation de cytokines pro-inflammatoires (IL-2) Régulation de la prolifération et de la différenciation des LT
Antagoniste du récepteur de l'IL-1	Inhibition de l'IL-1 α et β <i>Down-regulation</i> de la MMP-2	Diminution de l'expression de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, TNF- α) Diminution de l'induction des leucocytes (macrophages)
GS-101 (oligonucléotide non-sens)	Inhibition de l'expression de IRS-1 (<i>Insulin Receptor Substrate-1</i>)	Diminution de l'expression du VEGF et de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β)
PEDF	Inhibition de la voie PI3K/Akt (<i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>)	Diminution de l'expression du VEGF et du CD34
Octréotide (analogue de la somatostatine)	Diminution de la production d'IGF-1 (<i>Insuline-like Growth Factor-1</i>) et de bFGF	Diminution de la prolifération des cellules endothéliales Diminution de la production du VEGF

cornéen. Le bevacizumab a un poids moléculaire trop important (149 kDa) pour passer au travers de l'épithélium cornéen sain, mais celui-ci ne remplit plus sa fonction de barrière lorsqu'il est altéré en cas de néovascularisation cornéenne. Bock *et al.*, en 2007, ont étudié l'efficacité de l'administration systémique et topique de bevacizumab sur l'inhibition de l'angiogenèse et la réduction de la néovascularisation cornéenne chez la souris. Le même auteur, en 2008, et Koenig *et al.*, en 2009, concluent à une efficacité du bevacizumab en administration topique à 0,5 % (5 mg/ml) après échec du traitement conventionnel anti-inflammatoire de cornées néovascularisées. Des défauts épithéliaux ont pu être notés après administration topique prolongée de bevacizumab. En 2009, Dastjerdi *et al.* ont rapporté, dans une étude prospective incluant 10 patients, une efficacité du bevacizumab 1 % (10 mg/ml) administré par voie topique, avec une réduction significative (47 % ; $p = 0,001$) de la surface cornéenne occupée par les néovaisseaux, et une réduction significative (54 % ; $p < 0,001$) du calibre vasculaire. Ces résultats ont été rapportés après analyse objective de photographies cornéennes et calcul de la surface occupée par les néovaisseaux. Aucun effet indésirable, oculaire ou systémique, n'a été noté.

Le bevacizumab par voie sous-conjonctivale ou intrastromale

L'administration par voie sous-conjonctivale et intrastromale de bevacizumab serait plus efficace que la voie topique. Bahar *et al.*, en 2008, dans une étude incluant 10 patients présentant une néovascularisation cornéenne, ont mis en évidence un effet bénéfique du bevacizumab 2,5 % (2,5 mg/0,1ml) en injections sous-conjonctivales, avec une réduction de l'extension horaire des néovaisseaux (6 h à 4,6 h ; $p = 0,008$), et de la densité de ceux-ci. Il n'a pas été démontré de réduction significative de la surface cornéenne atteinte.

En 2008, Doctor *et al.* ont noté, sur huit yeux atteints, une régression de la néovascularisation cornéenne dans tous les cas après réalisation de trois injections sous-conjonctivales de bevacizumab 2,5 %. En 2010, Zaki *et al.* ont démontré une réduction significative de la surface cornéenne atteinte (14,0 % à 9,4 % ; $p < 0,01$), et une diminution significative de l'extension horaire des néovaisseaux (4,3 h à 2,4 h ; $p < 0,01$). Aucun effet indésirable n'a été retrouvé. En 2009, You *et al.* évoquent une corrélation entre l'efficacité clinique du bevacizumab en injection sous-conjonctivale et la dose utilisée : une réduction significative de la surface cornéenne atteinte a été constatée après injection de

bevacizumab 2,5 mg/0,1 ml et 5,0 mg/0,2 ml, alors qu'aucun effet significatif n'a été observé à la dose de 1,25 mg/0,05 ml. L'effet sur la réduction de la néovascularisation cornéenne avait disparu après trois mois de suivi, ce qui suggère la nécessité de prolonger le traitement par répétition des injections. Le même auteur a montré une efficacité de l'administration de bevacizumab par voie sous-conjonctivale, en combinaison avec une photothérapie dynamique.

En 2009, Oh *et al.* ont démontré une régression de la néovascularisation cornéenne en cas de kératopathie de surcharge lipidique après deux injections sous-conjonctivales et intrastromales de bevacizumab 2,5 % (1,25 mg/0,05 ml), sans effets secondaires oculaires ou systémiques.

Bevacizumab et néovascularisation après kératoplastie transfixiante

La présence d'une néovascularisation cornéenne est aussi un facteur pronostic péjoratif en cas de kératoplastie transfixiante, prédisposant au rejet de greffe. Le risque de rejet augmente avec le nombre de qua-

drants envahis par des néovaisseaux. En 2010, Dastjerdi *et al.* ont montré l'intérêt de l'administration sous-conjonctivale de bevacizumab 2,5 % (0,5 mg/0,02 ml) dans la diminution de la néovascularisation cornéenne et une réduction significative du taux de rejet de greffe de cornée en cas de néovascularisation préexistante ($p < 0,01$). Hashemian *et al.* ont montré une réduction de la néovascularisation cornéenne sur kératoplastie lamellaire profonde après injection intrastromale de bevacizumab 2,5 % (2,5 mg/0,1 ml).

Même si l'efficacité du bevacizumab dans le traitement de la néovascularisation cornéenne semble démontrée, une étude randomisée est nécessaire afin de pouvoir établir des données d'efficacité et d'innocuité du bevacizumab en injection intrastromale et sous-conjonctivale dans le traitement de la néovascularisation cornéenne. Une information sur l'absence d'innocuité à long terme et sur la possibilité d'un risque d'événements thromboemboliques doit être donnée au patient.

Pour en savoir plus

Bock F *et al.* Bevacizumab (Avastin®) eye drops inhibit corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp* 2008; 246(2):281-4.

Bahar I *et al.* Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization. *Cornea* 2008;27(2):142-7.

Dastjerdi MH *et al.* Effects of topical and subconjunctival bevacizumab in high-risk corneal transplant survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(5):2411-7.

Dastjerdi MH *et al.* Topical bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization: results of a prospective, open-label, noncomparative study. *Arch Ophthalmol* 2009;127(24):381-9.

Doctor PP *et al.* Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Cornea* 2008;27(9):992-5.

Hashemian MN *et al.* Deep intrastromal bevacizumab injection for management of corneal stromal vascularization after deep anterior

lamellar keratoplasty, a novel technique. *Cornea* 2011;30(2):215-8.

Maddala S *et al.* Horizons in therapy for corneal angiogenesis. *Ophthalmology* 2011; 118(3):591-9.

Oh JY *et al.* Subconjunctival and intracorneal bevacizumab injection for corneal neovascularization in lipid keratopathy. *Cornea* 2009; 28(9):1070-3.

Qazi Y *et al.* Mediators of ocular angiogenesis. *J Genet* 2009;88(4): 495-515.

You IC *et al.* Therapeutic effect of subconjunctival injection of bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol* 2009;87(6):653-8.

You IC *et al.* Photodynamic therapy with verteporfin combined with subconjunctival injection of bevacizumab for corneal neovascularization. *Cornea* 2011;30(1):30-3.

Zaki AA *et al.* Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol* 2010;88(8):868-71.