



Le traitement de la rétinopathie des prématurés

Solange Milazzo

La rétinopathie des prématurés, ou *retinopathy of prematurity (ROP)*, a été décrite pour la première fois par Terry en 1942 [1]. Elle atteint les petits poids de naissance, mis sous oxygénothérapie. Elle se caractérise par une vascularisation rétinienne périphérique pathologique qui peut aboutir à une cécité en cas d'évolution défavorable.

La prise en charge thérapeutique est mieux codifiée et repose sur deux traitements de référence : le laser et les injections intravitréennes d'agents anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF).

L'étude ETROP (*Early treatment of retinopathy of prematurity*), étude prospective portant sur les indications des traitements des ROP, rapportait une incidence de ROP tous stades confondus de 68% chez les enfants dont le poids de naissance était inférieur à 1 251 g entre 2001 et 2002 [2]. En France, l'étude rétrospective EPIPAGE-2, menée sur l'ensemble des enfants nés grands prématurés dans 25 régions en 1997, a permis d'inclure 4 290 prématurés et de constater une amélioration de la survie sans séquelles au-delà de 25 semaines d'aménorrhée (SA) [3]. Les facteurs de risque individualisés sont : le petit poids de naissance inférieur à 1 250 g, la détresse respiratoire et l'hémorragie intraventriculaire [4].

Physiopathologie

Le VEGF, facteur proangiogénique, joue un rôle clé dans le développement vasculaire normal. Il est indispensable à la survie des cellules endothéliales immatures. La différenciation neuronale provoque une hypoxie physiologique induisant la sécrétion de VEGF par les astrocytes, qui migrent de façon centrifuge de la papille vers la périphérie rétinienne. Les cellules de Müller produisent secondairement du VEGF lors de l'activation des photorécepteurs, activant la formation de la vascularisation rétinienne interne (*figure 1*). Plusieurs isoformes de VEGF ont été rapportées, mais elles présentent des fonctions différentes dans le développement vasculaire [5]. D'autres médiateurs, non régulés par l'oxygène, seraient impliqués dans le développement de la ROP, en particulier l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1). L'activation du récepteur de l'IGF-1 entraîne celle de la sécrétion du VEGF. La chute brutale du taux d'IGF-1 à la naissance, ce dernier provenant du placenta et du liquide amniotique, pourrait jouer un rôle essentiel dans la première phase de la rétinopathie.

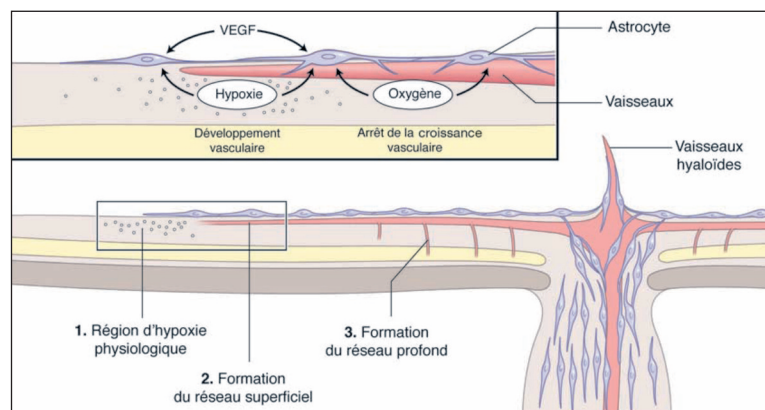


Figure 1. Représentation schématique du rôle de l'oxygène et des astrocytes dans le développement du réseau vasculaire rétinien [d'après Saint-Geniez, 2002].

Moyens thérapeutiques

Le traitement repose sur les classifications des signes lésionnels en zones et en étendue (stades 1 à 5). Le stade « plus » est un signe de gravité. La forme agressive postérieure, exceptionnelle, est particulièrement grave et nécessite un traitement urgent par injection intravitréenne (IVT) d'anti-VEGF. Le pronostic de cette forme reste néanmoins très réservé.

Le but du traitement est de stopper la prolifération anormale des vaisseaux afin d'éviter la redoutable complication qu'est le décollement de rétine. Le meilleur traitement est prophylactique, par prévention de la grande prématurité et un usage contrôlé de l'oxygénothérapie.

Les moyens thérapeutiques sont le laser et les anti-VEGF.

CHU-Amiens Picardie

Clinique

Rappel

Le stade

En rappel, chez le nouveau-né normal la jonction entre rétine vascularisée et immature prend l'aspect d'une zone grisée, sans démarcation ou ligne décelable.

La classification en stades repose sur l'aspect jonctionnel rétine vascularisée/rétine avasculaire. Différents stades peuvent être simultanément présents sur le même œil, l'atteinte est alors cotée sur le stade le plus sévère.

Le stade 1 est défini par une **ligne de démarcation** séparant la rétine avasculaire antérieure de la rétine postérieure vasculaire. Cette fine ligne blanche a un trajet festonné dans le plan rétinien ; des anomalies très polymorphes de ramifications en « brins de balai » peuvent apparaître. Ces derniers peuvent régresser sans séquelles.

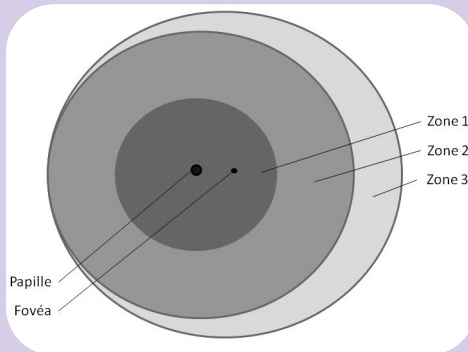
Le stade 2 se caractérise par un **bourrelet** rosé surélevé par rapport au plan rétinien. Il se développe à partir de la ligne de démarcation qui s'épaissit en hauteur et en largeur. De petits bouquets néovasculaires peuvent apparaître en arrière du bourrelet. Des vaisseaux pénètrent souvent dans le bourrelet, accentuant son aspect épaissi. Des hémorragies sont possibles.

Le stade 3 voit apparaître une **néovascularisation et/ou une prolifération fibrovasculaire extra-rétinienne** s'étendant dans le vitré. Des ponts fibreux, ainsi que des hémorragies sont en général visibles à la base du bourrelet. La sévérité du stade 3 est cotée en minime, modérée ou sévère selon l'extension de la prolifération dans le vitré.

Le stade 4 est le stade de **décollement de rétine (DR)**. Le **stade 4A** est un DR épargnant la macula et le **stade 4B** un DR atteignant la zone fovéolaire. L'étendue du DR est cotée comme chez l'adulte. Il s'agit souvent d'un DR tractionnel.

Une composante contractile s'ajoute souvent à la traction et aggrave le DR en avant et en étendue pour aboutir au **stade 5**, de **décollement rétinien total**. En forme d'entonnoir sténosé, il peut s'étendre en avant jusqu'au cristallin (forme clinique anciennement « fibroplasie rétrolentale »).

Le stade « pré-plus » est une forme moins marquée de **stade « plus »**. Ce dernier représente un caractère de gravité et d'évolutivité d'une ROP active. Il se définit par une tortuosité vasculaire au pôle postérieur associée à une dilatation veineuse. La nomenclature consiste à inclure un symbole « + » au stade identifié : exemple stade 2+. Ce stade impose une surveillance étroite, car la ROP peut très rapidement s'aggraver. C'est un véritable marqueur de l'activité de la pathologie.



La rétinopathie du prématuré dans sa forme agressive postérieure (AP-ROP)

Exceptionnelle ne se voit que chez les grands prématurés. C'est une forme particulièrement sévère qu'il faut identifier et traiter en urgence, au risque d'une évolution foudroyante vers le stade 5.

Sa localisation postérieure (en zone I le plus souvent), l'importance et l'étendue du stade plus associant des dilatations artérielles et veineuses majeures (les artères et les veines devenant difficiles à différencier), l'absence de visualisation de la zone fovéolaire, et la formation de shunts entre vaisseaux rétiens visibles sur l'ensemble de la rétine, y compris sur la rétine vascularisée en font une entité clinique particulière. Un vaisseau circonférentiel peut s'associer à des hémorragies situées à la jonction entre rétine saine et rétine avasculaire.

Malgré un traitement bien conduit, le pronostic de ces formes reste encore très réservé.

Le stade « seuil » et « pré-seuil » se définissent depuis 1990 selon l'étude CRYO-ROP.

Le stade seuil (threshold) est une ROP de stade 3+ en zone I ou II sur au moins cinq secteurs horaires contigus ou huit secteurs horaires cumulatifs.

Le stade pré-seuil (prethreshold) est une ROP en zone I de tout stade ou une ROP en zone II de stade 2+ ou 3.

Mais quelles en sont les indications respectives ou associées ? Le laser a supplanté la cryothérapie, car il présente moins de complications [6,7]. Les anti-VEGF sont injectés en IVT à 1,5 mm du limbe, à la dose de 0,625 mg dans 0,025 ml.

Le bévazumab a été le premier à être injecté. En 2011, l'étude BEAT-ROP [8] a comparé les résultats des IVT de bévazumab versus laser dans le traitement des ROP stade 3+ (figure 2), en zone 1 ou 2. Le traitement par anti-VEGF s'est révélé plus efficace que le laser pour les ROP de stade 3+ (figure 3), atteignant la zone 1 avec une diminution de 20% des récurrences nécessitant un retraitement. Les deux traitements étaient équivalents pour les ROP n'atteignant pas la zone 1. Le bévazumab présente

l'avantage de ne pas détruire la rétine périphérique, permettant à la vascularisation de progresser vers la périphérie et, ainsi, de préserver le champ visuel périphérique. L'absence de destruction de la rétine semble d'autant plus intéressante que l'atteinte est postérieure.

Toutefois, les récurrences, lorsqu'elles surviennent, sont plus tardives après un traitement par bévazumab (16 semaines en moyenne) qu'après laser (6 semaines en moyenne). Cette notion doit être prise en compte par le praticien dans la planification des consultations de surveillance après le traitement. Enfin, le passage systématique des anti-VEGF après une IVT est encore en cours d'évaluation.

Les données sur la tolérance locale et systémique des

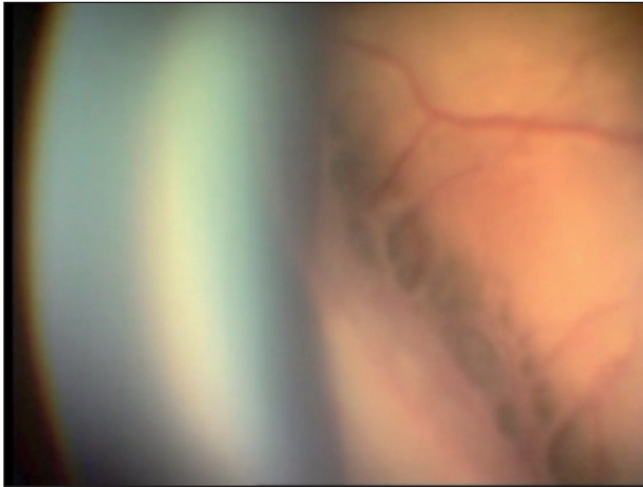


Figure 2. Ponts fibreux à la base du bourrelet.

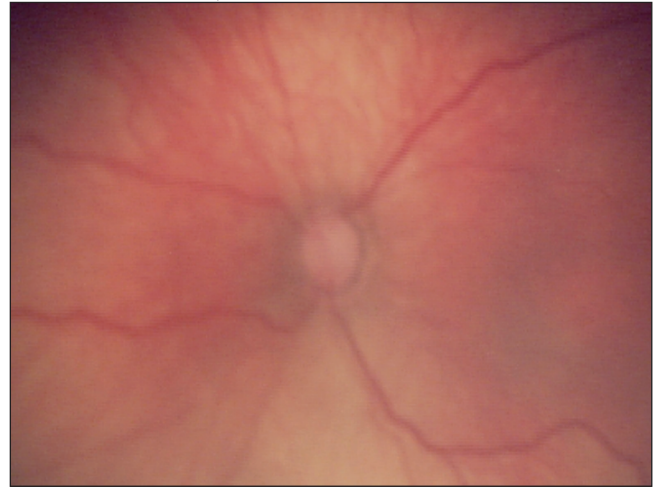


Figure 3. Stade « plus » tortuosités et dilatations vasculaires postérieures.

anti-VEGF à moyen et à long termes sont encore limitées. L'incertitude sur les effets systémiques potentiels à long terme doit être prise en considération dans la décision thérapeutique et expliquée aux parents. Actuellement, le bévacizumab ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication en France.

Les formes agressives postérieures répondent mieux au bévacizumab qu'au laser [9]. La dose injectée varie selon les auteurs. Le ranibizumab est en cours d'évaluation.

Les stades 4 et 5 relèvent d'un traitement chirurgical.

Conclusion

Les anti-VEGF ont amélioré le pronostic évolutif des ROP, mais leurs indications sont consignées à certaines formes. Le laser reste aujourd'hui le traitement de référence, il peut cependant compléter le traitement par anti-VEGF.

De futures études internationales à plus grande échelle permettront d'affiner la prise en charge thérapeutique de cette potentielle complication de la grande prématurité.

Références bibliographiques

- [1] Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol.* 1942;25:203-4.
- [2] Good WV, Hardy RJ, Dobson V *et al.*; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics.* 2005;116(1):15-23.
- [3] Ancel PY, Goffinet F, EPIPAGE 2 Writing Group *et al.* Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):230-8.
- [4] Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(3):320-5.
- [5] Saint-Geniez M. Expression et fonction du récepteur MSR/APJ et de son ligand au cours du développement vasculaire de la rétine et de la néovascularisation induite par l'hypoxie [thèse de doctorat]. Université Paul-Sabatier, Toulouse III; 2002.
- [6] Fierston WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology *et al.* Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2013;131(1):189-95.
- [7] Neffendorf JE, Mota PM, Xue K, Hildebrand GD. Efficacy and safety of phenylephrine 2.5% with cyclopentolate 0.5% for retinopathy of prematurity screening in 1246 eye examinations. *Eur J Ophthalmol.* 2015;25(3):249-53.
- [8] Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364(7):603-15.
- [9] Nicoara SD, Stefanut AC, Nascutzy C *et al.* Regression rates following the treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser: 8-year retrospective analysis. *Med Sci Monit.* 2016;22:1192-209.