



Développement d'une atrophie dans la DMLA exsudative : quels facteurs de risque ? Quelle surveillance ?

Polina Astroz

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de malvoyance dans les pays industrialisés. Une étude récente a estimé que le nombre de patients concernés en 2040 en Europe serait compris entre 3,9 et 4,8 millions (Colijn et al., 2017). Depuis l'arrivée des injections intravitréennes d'anti-VEGF, le pronostic et la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative ou néovasculaire se sont notablement améliorés. Cependant, le gain d'acuité visuelle peut être limité par l'apparition d'une atrophie maculaire ou d'une fibrose. Il existe actuellement un débat sur le risque d'atrophie maculaire secondaire au traitement par anti-VEGF : les anti-VEGF favorisent-ils l'apparition et le développement de l'atrophie ? Quels sont les facteurs de risque d'atrophie ? Quelle surveillance faut-il exercer ?

Définition de l'atrophie géographique

La définition de l'atrophie a une importance primordiale. Cependant, les publications ont utilisé des moyens et des critères diagnostiques divers, ce qui explique la variabilité des résultats et la difficulté à les comparer. L'atrophie géographique a été définie sur les rétinoscopes couleur comme une zone hypopigmentée ou dépigmentée, associée à une visibilité accrue des vaisseaux choroïdiens d'au moins 175 µm de diamètre. En autofluorescence, l'atrophie correspond à des zones hypoautofluorescentes.

L'arrivée de l'OCT a permis une analyse presque histologique de l'anatomie rétinienne. Une équipe internationale s'est récemment intéressée à la définition de l'atrophie géographique et a proposé un consensus [1]. Cette équipe propose l'OCT comme l'examen *gold standard* et définit l'atrophie comme une zone d'atrophie complète de la rétine externe et de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) sur au moins 250 µm (cRORA : Complete retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy), identifiant 3 stades incomplets précurseurs : atrophie incomplète de l'EPR et de la rétine externe, atrophie complète de la rétine externe et atrophie incomplète de la rétine externe. Actuellement, le diagnostic d'atrophie doit se faire en imagerie multimodale corrélée à l'OCT.

Centre hospitalier intercommunal de Créteil

Atrophie dans la DMLA néovasculaire

Avant l'arrivée des anti-VEGF, Green (1999) a analysé 760 yeux atteints d'une DMLA en histopathologie et a montré que 37% présentaient une atrophie associée à des cicatrices disciformes suggérant la présence de néovaisseaux choroïdiens (NVC). L'histoire naturelle des NVC compliquant une DMLA peut être marquée par l'apparition d'une fibrose (38%), une cicatrice atrophique (25%) et une déchirure de l'EPR (22%) (Avery et al., 1996).

Des études récentes ont montré qu'au diagnostic de DMLA néovasculaire, il y a dans 7,3% à 58% des cas une atrophie associée au NVC. Sikorav et al. ont analysé en imagerie multimodale, incluant les rétinoscopes couleur, l'autofluorescence et le SD-OCT, 206 patients atteints d'une DMLA exsudative et ont montré que 22,3% d'entre eux présentaient, à la consultation initiale, une atrophie associée au NVC [2]. Dès l'arrivée des anti-VEGF, le risque d'atrophie associé à ce traitement a été étudié. Les études CATT (Comparison of age-related macular degeneration treatments trials) et IVAN (Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related macular degeneration) ont trouvé un développement d'atrophie à 2 ans chez 18% et 29% des yeux traités par anti-VEGF respectivement [3,4]. Les yeux traités mensuellement par anti-VEGF (ranibizumab et bevacizumab) avaient une incidence significativement

plus élevée d'atrophie par rapport à ceux traités en *pro re nata* (PRN) ainsi que les yeux traités par ranibizumab par rapport à ceux traités par bevacizumab. Ces études ont suggéré que les anti-VEGF favoriseraient l'apparition et l'évolution de l'atrophie. Cependant, elles se sont basées sur les rétinoscopes couleur et/ou l'angiographie à la fluorescéine pour déterminer la présence d'une atrophie sans corrélation avec l'OCT.

D'un autre côté, l'étude SEVEN-UP (Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA and HORIZON) a montré une prévalence de l'atrophie de 98% à 7 ans chez des patients traités par très peu d'injections d'anti-VEGF (en moyenne 6,8 pour une durée moyenne de 3,4 ans), suggérant que la théorie atrophique des anti-VEGF était insuffisante pour expliquer l'incidence d'atrophie dans la DMLA néovasculaire [5]. Dans ce sens, Munk *et al.* (2016) ont trouvé que 73,5% des yeux développaient une atrophie après 6,2 ans de traitement en moyenne, avec 8 injections annuelles en moyenne. Cette incidence est moins importante que celle de l'étude SEVEN-UP alors qu'il y avait plus d'injections intravitréennes (IVT) en moyenne par an, et les auteurs ont suggéré qu'un sous-traitement par anti-VEGF favoriserait donc l'apparition de l'atrophie et non l'inverse.

L'analyse *post hoc* de l'étude HARBOR a étudié l'apparition d'une atrophie chez des patients atteints d'une DMLA exsudative et traités par ranibizumab [6]. Cette étude a retrouvé une incidence de 29% d'atrophie à 2 ans. Il n'y avait pas de différence significative concernant le protocole de traitement mensuel vs PRN, ni la dose de ranibizumab 0,5 mg vs 2 mg. Aussi, l'analyse de l'apparition de l'atrophie sous traitement par ranibizumab dans l'étude TREX (Treat and Extend) comparant un régime mensuel vs TREX vs contrôle (yeux adelphe sans NVC et non traités par anti-VEGF) n'a pas montré de différence significative entre les 3 groupes, confirmant que l'anti-VEGF et le régime de traitement n'étaient pas un facteur de risque d'atrophie [7]. Il n'y avait pas non plus de corrélation entre l'aire de l'atrophie maculaire et le nombre d'injections.

L'incidence d'atrophie selon la molécule anti-VEGF utilisée a aussi été analysée. Mantel *et al.* (2018) ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative concernant la molécule anti-VEGF (ranibizumab vs aflibercept) injectée. Les résultats de l'étude australienne RIVAL, dont le but principal était de comparer l'incidence d'atrophie à 2 ans dans la DMLA néovasculaire traitée par ranibizumab ou par aflibercept, ont été montrés récemment à l'AAO 2018 : il n'y avait pas de différence significative concernant l'apparition et l'évolution de l'atrophie à 2 ans.

De manière très intéressante, Abdelfattah *et al.* ont analysé la correspondance topographique entre l'atrophie

maculaire et le NVC dans la DMLA néovasculaire [7]. Ils ont analysé 26 yeux présentant une atrophie maculaire au dix-huitième mois et un NVC à la consultation initiale. Parmi ces yeux, 84,6% ont montré un chevauchement entre l'atrophie maculaire et le NVC. Parmi les yeux avec une atrophie au diagnostic sans chevauchement avec le NVC, 50% ont progressé vers la zone du NVC initial. Les auteurs ont conclu que dans la DMLA néovasculaire traitée par ranibizumab, les lésions atrophiques se développaient plus fréquemment dans la région du NVC. Ils ont proposé la classification suivante : l'atrophie maculaire de type 1, se développant au niveau du NVC, et l'atrophie maculaire de type 2, se développant à l'extérieur du NVC. L'atrophie maculaire de type 2 aurait une histoire naturelle similaire à celle de la DMLA non néovasculaire, ou DMLA atrophique. En effet, l'atrophie dans la DMLA atrophique se développe surtout en périfovéolaire alors que l'atrophie dans la DMLA exsudative atteint souvent la fovéa. L'atrophie associée à la DMLA exsudative évolue de manière centripète, avec une atteinte fovéolaire plus fréquente et précoce, contrairement à l'atrophie géographique pure sans NVC. Mantel *et al.* (2018) se sont aussi intéressés à la topographie de l'atrophie par rapport au NVC et ont trouvé que parmi les 63 yeux présentant un développement d'atrophie « *de novo* », l'atrophie était dans 76% des cas sur la zone du NVC initial, dans 10%, elle était complètement à l'extérieur du NVC et dans 14%, la localisation était mixte. Bailey *et al.* ont analysé récemment les 594 yeux de l'étude IVAN, en corrélant l'angiographie à la fluorescéine initialement analysée à l'OCT dans le diagnostic d'atrophie, et ont trouvé que les zones d'atrophie survenaient au niveau du NVC dans 24,4% des cas vs 1,54% hors du NVC [8]. Ils n'ont pas trouvé de lien entre l'atrophie et la molécule anti-VEGF utilisée ni le régime de traitement. Le type de NVC pourrait donc avoir une influence aussi sur l'apparition d'atrophie. Xu *et al.* (2015) ont trouvé que les NVC de type 1 étaient associés à un risque plus faible d'atrophie. Grossniklaus et Green (2004) avaient suggéré que l'EPR et la rétine externe pourraient avoir des apports en nutriments et en oxygène par le NVC de type 1. D'un autre côté, Querques *et al.* (2013) ont montré que la DMLA atrophique peut être associée à des NVC inactifs ou quiescents. Dans ces cas, l'atrophie épargne la fovéa et cela pourrait probablement s'expliquer par la présence bénéfique et protectrice du NVC de type 1 quiescent [9]. À l'inverse des NVC de type 1, les néovaisseaux de type 3 sont significativement associés à l'apparition d'atrophie.

La présentation clinique de l'atrophie est donc différente entre la DMLA exsudative et la DMLA atrophique. Les IVT d'anti-VEGF ne favorisent pas de manière indépendante

l'apparition d'une atrophie dans la DMLA exsudative. Plusieurs facteurs de risques d'atrophie dans la DMLA exsudative ont été identifiés dans la littérature.

Facteurs de risque

Le facteur de risque lié au patient est l'âge élevé. Concernant l'atteinte fonctionnelle, une acuité visuelle initiale basse a été retrouvée comme facteur de risque. La majorité des facteurs de risque sont identifiables en imagerie multimodale : dépigmentation, hémorragie initiale, épaisseur rétinienne centrale initiale, présence de liquide intrarétinien, épaisseur de l'hyperréflexivité sous-rétinienne exsudative, absence de décollement sous-rétinien, néovaisseau de type 3, pseudo-drusen réticulés, choroïde fine et présence d'une atrophie dans l'œil adelphe. Enfin, concernant le traitement par anti-VEGF, le faible nombre d'IVT ou sous traitement est un facteur de risque d'atrophie.

En outre, la présentation clinique de l'atrophie étant différente entre la DMLA exsudative et la DMLA atrophique, des différences génétiques pourraient être suspectées comme étant à l'origine des différences phénotypiques. Grob *et al.* (2012) ont analysé des patients ayant une atrophie associée à un NVC dans le même œil à des patients présentant seulement une atrophie ou un NVC dans le cadre d'une DMLA. Ils n'ont pas retrouvé de différence significative concernant les principaux génotypes à risque actuellement connus et ont donc conclu que l'atrophie et le NVC faisaient partie d'un continuum dans la DMLA.

Quelle surveillance ?

Les patients atteints d'une DMLA exsudative traités par IVT d'anti-VEGF doivent être surveillés régulièrement. Il n'y a pas d'indication à une surveillance particulière de l'atrophie associée ou du risque d'atrophie.

Cas particuliers

La DMLA néovasculaire avec un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) peut se compliquer d'une déchirure de l'EPR, à différencier de l'atrophie. L'incidence des déchirures de l'EPR a été évaluée à 10-12% dans l'histoire naturelle des DEP vascularisés et à 4,7-20% des cas avec un DEP vascularisé sous traitement anti-VEGF. Sarraf *et al.* (2014) n'ont pas trouvé de différence significative entre le régime de traitement mensuel vs PRN, ni entre le dosage du ranibizumab 0,5 mg vs 2 mg concernant le risque de survenue de déchirure de l'EPR.

Conclusion

Le traitement de la DMLA exsudative par IVT d'anti-VEGF a révolutionné la prise en charge et le pronostic des patients. Le pronostic fonctionnel est indiscutablement meilleur sous traitement. En effet, les études pivotales MARINA et ANCHOR ont montré un gain de 20 lettres pour les groupes traités vs une perte de 14 lettres pour le groupe placebo, même si une atrophie s'est développée pendant le suivi. De plus, les études récentes ne montrent pas de relation de cause à effet entre les anti-VEGF et l'incidence d'atrophie. Au contraire, certaines études suggèrent qu'un sous-traitement et non un sur-traitement favoriserait l'apparition et le développement de l'atrophie. Aussi, l'analyse de l'épaisseur choroïdienne dans le suivi des patients atteints d'une DMLA semble indispensable dans l'analyse du profil à risque et le suivi du patient. En conclusion, les patients atteints d'une DMLA doivent être examinés en imagerie multimodale afin de détecter le type de DMLA et les signes associés. L'atrophie associée à la DMLA exsudative et à la DMLA atrophique ont des mécanismes génétiques et physiopathologiques communs, mais des présentations cliniques et progressions différentes indépendamment des anti-VEGF.

Références bibliographiques

[1] Sadda SR, Guymer R, Holz FG *et al.* Consensus definition for atrophy associated with age-Related macular degeneration on OCT: Classification of atrophy report 3. *Ophthalmology*. 2018;125(4):537-48.
 [2] Sikorav A, Semoun O, Zweifel S *et al.* Prevalence and quantification of geographic atrophy associated with newly diagnosed and treatment-naïve exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2017;101 (4):438-44.
 [3] Comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT) research group, Martin DF, Maguire MG *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-98.
 [4] Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA *et al.* Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9900): 1258-67.
 [5] Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS *et al.* Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter

cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120(11):2292-9.
 [6] Sadda SR, Tuomi LL, Ding B *et al.* Macular atrophy in the HARBOR study for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018; 125(6):878-86.
 [7] Abdelfattah NS, Al-Sheikh M, Pitetta S *et al.* Macular atrophy in neovascular age-related Macular degeneration with monthly versus treat-and-extend ranibizumab: findings from the TREX-AMD trial. *Ophthalmology*. 2017;124(2):215-23.
 [8] Bailey C, Scott LJ, Rogers CA *et al.* Intralesional macular atrophy in anti-vascular endothelial growth factor therapy for age-related macular degeneration in the IVAN trial. *Ophthalmology*. 2018;pii: S0161-6420(17) 33849-6.
 [9] Capuano V, Miere A, Querques L *et al.* Treatment-naïve quiescent choroidal neovascularization in geographic atrophy secondary to non-exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2017; 182:45-55.