



Traitement des vasculopathies polypoïdales choroïdiennes en 2016

Anne Sikorav¹, Oudy Semoun¹, Eric Souied²

La vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) se manifeste généralement par un décollement séro-hémorragique de l'épithélium pigmentaire. Elle peut être idiopathique ou secondaire (DMLA exsudative, CRSC/ERD, myopie forte, radiothérapie...). Il est primordial de différencier la VPC d'une DMLA exsudative « classique » car les protocoles thérapeutiques actuels, ainsi que la réponse au traitement sont différents.

Plusieurs traitements de la vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) sont disponibles à ce jour :

Photocoagulation thermique

Le traitement direct des polypes [L.M. Wong, 2009 ; M.W. Lee, 2010 ; M. Yuzawa, 2003] peut parfois être proposé en cas de localisation extrafovéale. Il consiste en une photocoagulation directe des polypes et du réseau vasculaire les reliant. Ce traitement permet une stabilité voire une amélioration de l'acuité visuelle dans 45 à 90% des cas suivant les études, avec toutefois un risque de récurrence non négligeable. Certaines complications sont possibles : extension des lésions cicatricielles, déchirure de l'EPR, néovaisseaux iatrogéniques. Une étude prospective asiatique a montré l'intérêt de son association à un traitement anti-VEGF, avec 90% de stabilité ou d'amélioration de l'acuité visuelle à un an [C.M.G. Cheung, 2013].

Photothérapie dynamique (PDT) à la vertéporfine (Visudyne)

Elle est indiquée en cas de polypes de localisation rétro- ou juxta-fovéale (rôle angio-occlusif) La puissance initialement utilisée est une pleine dose (fluence 50 J/m²), mais il a été proposé une demi-fluence à 25 J/m² [A. Yamashita, 2013]. Le spot laser doit couvrir à la fois les polypes et le réseau vasculaire anormal associé. Il peut être parfois nécessaire de réaliser plusieurs spots en cas de lésions distantes. Enfin, le traitement ne doit pas concerner le disque optique, ce qui peut rendre difficile le traitement de lésions juxtapapillaires multiples.

Une méta-analyse de 29 études a évalué les résultats de la PDT à trois ans sur la VPC. Elle montre que la PDT

améliore l'acuité visuelle à un an et la stabilise à deux ans, mais à trois ans la vision se dégrade. Le taux de récurrence est de 64% la seconde année, et 77% la 3^e année [1]. L'étude prospective EVEREST a comparé le traitement par PDT ou anti-VEGF en monothérapie, à la bithérapie associant anti-VEGF et PDT [2]. Cette étude a montré une régression complète de la VPC à six mois plus importante dans le groupe associant la bithérapie, suivi par la PDT seule puis le ranibuzimab seul (occlusion des polypes : 77,8%, 71,4% et 28,6%, respectivement). L'amélioration fonctionnelle à six mois est équivalente dans les trois groupes, en raison probablement du faible effectif de chaque groupe.

Un panel d'experts a ainsi conclu que le traitement de première intention devait consister en une PDT seule ou associée à un traitement d'induction par 3 IVT de ranibuzimab en présence de VPC rétro-fovéale ou juxta-fovéale. En cas de persistance de signes exsudatifs isolés, seuls les anti-VEGF sont à poursuivre. En cas de persistance des lésions polypoïdales, une nouvelle PDT, seule ou associée aux IVT d'anti-VEGF doit être réalisée [3]. Cependant, étant donné les complications éventuelles après PDT (ischémie choroïdienne, atrophie du complexe choriocapillaire-épithélium pigmenté, déchirure de l'EP, et hémorragie sous-rétinienne ou vitréenne, notamment chez les patients sous anticoagulants), la PDT n'est pas systématiquement utilisée en pratique en cas de lésion rétrofovéale avec une acuité de 20/40 ou mieux.

Les polypes régressent généralement après PDT, mais pas toujours le réseau vasculaire anormal associé, ce qui pourrait expliquer les récurrences. En 2010, Leal *et al.* ont publié une série avec un suivi de 36 mois portant sur des patients européens et ont retrouvé qu'une moyenne de 3,2 traitements a été nécessaire durant cette période, (près de 60% des patients ont présenté une récurrence), avec une stabilisation de l'acuité visuelle chez les 3/4 des patients.

1. Service universitaire d'ophtalmologie CHI, Créteil.

2. Chef de service du service universitaire d'ophtalmologie CHI, Créteil.

Anti-VEGF

Ils permettent une réduction des phénomènes exsudatifs induits par les polypes et le réseau vasculaire anormal, avec un possible rôle angio-occlusif associé. Les anti-VEGF apparaissent moins efficaces que pour le traitement de DMLA exsudative «classique» et sont relativement décevants en monothérapie dans la VPC.

Ranibizumab

En 2013, Hikichi *et al.* retrouvent une régression complète à deux ans des polypes chez seulement 25% de patients traités par trois IVT mensuelles de ranibizumab, suivies d'un protocole PRN, et dans les autres cas une tendance à l'augmentation de taille du réseau vasculaire anormal associé aux polypes. Le bénéfice visuel est retrouvé moindre à deux ans qu'à un an. Kang *et al.* en 2013, retrouvent également des résultats fonctionnels positifs la première année avec le ranibizumab, mais qui diminuent progressivement et ne sont plus significatifs à trois ans. Enfin, l'étude prospective LAPTOP, comparant la PDT avec le ranibizumab a retrouvé des résultats supérieurs en terme d'acuité visuelle dans le bras ranibizumab à un an spécialement en cas de VPC naïfs [4].

Aflibercept

L'aflibercept semble, d'après les premiers rapports, assez efficace dans la VPC, mais cela doit être confirmé par des études prospectives avec un recul suffisant. Saito *et al.* rapportent une série rétrospective de 43 yeux traités initialement par ranibizumab puis par aflibercept en raison d'une résistance au traitement. Ils montrent, à trois mois du changement de thérapie, une amélioration fonctionnelle significative et une régression complète des polypes dans 50% des cas [5]. Yamamoto *et al.* ont analysé rétrospectivement 90 yeux traités par aflibercept en injections fixes bimensuelles après une induction par 3 IVT mensuelles et retrouvent une amélioration significative fonctionnelle chez tous les patients, ainsi qu'une occlusion complète des polypes dans 55,4% des cas à un an. Le réseau vasculaire anormal ne diminue cependant que chez 13,4% des patients [6]. Enfin, Inoue *et al.* ont évalué de manière prospective un traitement par aflibercept sur 42 yeux, (IVT bimensuelles versus PRN) et retrouvent une amélioration significative de l'acuité visuelle associée à occlusion des polypes dans 50% des cas à un an, sans différence entre les deux groupes [7].

L'étude rétrospective de Cho *et al.* n'a pas retrouvé de différence sur l'acuité visuelle à 1 an chez les patients traités par aflibercept ou ranibizumab en PRN après un traitement d'induction par 3 IVT. Cependant, la régression des polypes était plus importante dans le groupe aflibercept (39,5% versus 21,6% $p = 0,007$) [8].

Traitements combinés (PDT et injections d'anti-VEGF simultanées ou séquentielles)

Une méta-analyse (W.Wang, 2014) a repris deux études randomisées contrôlées et neuf études rétrospectives évaluant le traitement combiné par PDT et anti-VEGF (543 yeux, population asiatique). Elle montre que l'acuité visuelle est significativement meilleure à 24 mois en cas de traitement combiné qu'en cas de monothérapie par PDT ou anti-VEGF, sans différence sur la régression des polypes et les récurrences. Au total, l'ajout d'un anti-VEGF permet donc un gain d'acuité visuelle la première année par une diminution plus rapide de l'exsudation, de la perméabilité du réseau choroïdien anormal et des complications hémorragiques post-PDT, sans modifier la fréquence des récurrences.

La séquence des traitements est assez variable selon les études : généralement, la PDT est associée à trois IVT mensuelles d'anti-VEGF suivies d'un PRN. La PDT est réalisée en premier et est suivie d'une injection d'anti-VEGF le jour même ou dans les 72 heures (figure 1).

L'étude randomisée contrôlée Planet actuellement en cours évalue la monothérapie par aflibercept versus une bithérapie aflibercept + PDT en traitement de secours. Ses résultats seront connus fin 2017.

Chirurgie

La chirurgie est réservée aux complications hémorragiques, telles que les hématomes maculaires récents et les hémorragies du vitré.

Au total, les anti-VEGF n'apparaissent pas supérieurs en monothérapie à la PDT. Ils ont une action sur les signes exsudatifs et l'amélioration de l'acuité visuelle. Aucune molécule n'a clairement et indiscutablement prouvée sa supériorité à ce jour. La PDT permet la régression des polypes mais ne semble pas avoir d'impact favorable notable sur l'acuité visuelle à long terme. Des études supplémentaires randomisées contrôlées à large effectif seront nécessaires pour permettre de mieux codifier le schéma thérapeutique de la VPC et répondre aux différentes questions qui restent en suspens.

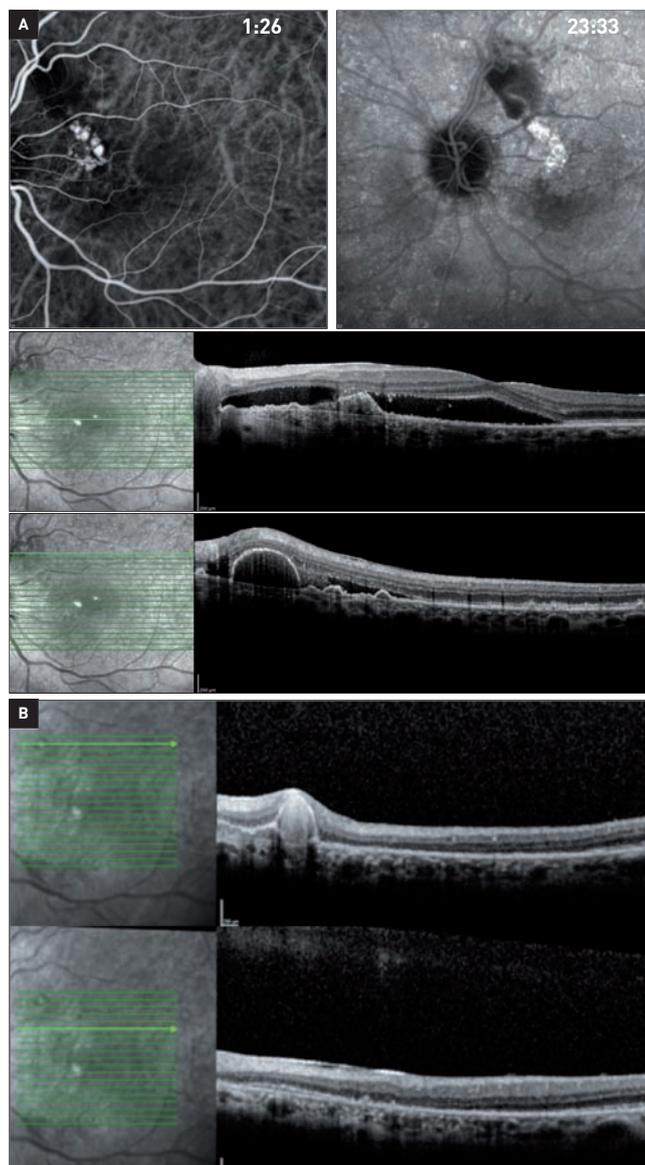


Figure 1. Patient présentant des lésions polypoïdales péripapillaires typiques, traité par PDT et 3 IVT d'aflibercept. A. Angiographie ICG et OCT-SD avant traitement. B. OCT-SD post-traitement.

Références bibliographiques

1. Wong CW, Cheung CM, Mathur R *et al.* Three-year results of polypoidal choroidal vasculopathy treated with photodynamic therapy: retrospective study and systematic review. *Retina*. 2015;35(8):1577-93.
2. Koh A, Lee WK, Chen LJ *et al.* EVEREST Study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012;32(8):1453-64.
3. Koh A, Chen LJ, Chen SJ *et al.* polypoidal choroidal vasculopathy: Evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina*. 2013;33(4):686-716.
4. Oishi A, Kojima H, Mandai M *et al.* Comparison of the effect of ranibizumab and verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy: 12 month LAPTOS Study Results. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(4):644-51.
5. Saito M, Kano M, Itagaki K *et al.* Switching to intravitreal aflibercept injection for polypoidal choroidal vasculopathy refractory to ranibizumab. *Retina*. 2014;34(11):2192-201.
6. Yamamoto A, Okada AA, Kano M *et al.* One year results of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1866-72.
7. Inoue M, Yamane S, Taoka R *et al.* Aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy: as needed versus fixed interval dosing. *Retina*. 2016;36(8):1527-34.
8. Cho HJ, Kim KM, Kim HS *et al.* Intravitreal aflibercept and ranibizumab injections for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2016;165:1-6.