

Glaucome néovasculaire et traitement anti-angiogénique

Olivier Laplace

Le glaucome néovasculaire est une complication redoutable de pathologies fréquentes ayant leur propre morbidité. Son traitement est intimement lié à celui de la cause. L'implication des promoteurs de l'angiogenèse dans sa physiopathologie, en particulier des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor), a permis la mise en place d'une approche thérapeutique désormais indispensable par les anti-VEGF, déjà largement utilisés dans les formes exsudatives de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Quelles sont les causes de glaucome néovasculaire ?

Une récente méta-analyse portant sur 68 751 patients issus de quinze études a estimé la prévalence des occlusions veineuses de branches (OBVR) ou de veines centrales de la rétine (OVCR) dans les populations nord-américaines, asiatiques et européennes à 5,2 pour 1 000 (patients de plus de 30 ans). Les occlusions de branches sont les plus fréquentes, la prévalence semblant plus importante dans la population asiatique [1]. Chan *et al.* ont observé sur 81 OVCR et 128 OBVR le développement des néo-vaisseaux à trois ans. L'incidence de néovaisseaux iriens est de 8,5 %, de glaucome néovasculaire (GNV) de 2,4 %.

Le risque de GNV est dépendant de la surface de non-perfusion : le GNV survient dans 16 % des cas d'OVCR ayant une surface supérieure à 5,5 fois la surface papillaire ; le risque diminue à 4 % si la surface de non-perfusion est inférieure à 5,5 fois la surface papillaire [2]. McIntosh *et al.* ont étudié l'évolution naturelle de 3 271 patients ayant une OVCR. Ils ont observé une conversion ischémique des OVCR non ischémiques au départ dans 34 % des cas à trois ans. Un GNV est constaté dans 23 % des formes ischémiques à 15 mois [3].

Il faut également noter qu'une méta-analyse récente, regroupant 21 études et portant sur 2 916 cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine, a montré que le diabète multiplie par 1,5 le risque d'occlusion de la veine centrale de la rétine, ce qui pourrait être un facteur augmentant encore le risque de GNV [4]. Les occlusions d'artères

centrales de la rétine (OACR) et de branches artérielles rétinienne (OBAR) ne se compliquent pas de GNV dans leurs formes isolées.

L'association d'un GNV avec la rétinopathie diabétique est bien établie. Trente à 40 % des GNV sont secondaires à une rétinopathie proliférante. L'atteinte est bilatérale dans 40 % des cas.

Le syndrome d'ischémie oculaire est une pathologie grave, de mauvais pronostic visuel mais relativement peu fréquente. Il s'agit d'une ischémie par réduction globale du flux oculaire, pouvant provoquer une ischémie du segment antérieur et/ou postérieur. Les patients qui en sont atteints présentent généralement une sténose de l'artère carotide interne sévère ; une atteinte aortique ou de l'artère ophtalmique peuvent être isolées.

Il existe de nombreuses autres causes de GNV, mais beaucoup plus rares : après irradiation oculaire ou orbitaire pour mélanome de l'iris ou autres tumeurs oculaires, ou pour une tumeur nasale ou paranasale, tumeur oculaire, uvéite, vasculite rétinienne associée à une maladie systémique (maladie de Crohn, maladie de Behçet, cryoglobulinémie...).

Quelle en est la physiopathologie ?

Une membrane fibro-vasculaire

Le GNV correspond à la formation d'une membrane fibro-vasculaire, qui débute à la surface antérieure de l'iris sur le bord pupillaire (stades 1 et 2) et sur l'angle irido-cornéen entraînant une élévation de la pression intra-oculaire (stade 3 si l'angle est ouvert et stade 4 en cas de fermeture). Le diagnostic est souvent simple associant une PIO élevée, un œil douloureux, inflammatoire, avec un

CHNO des XV-XX et Centre ophtalmologique Etoile,
Paris - olaplace@numericable.fr

Dossier

œdème de cornée plus ou moins marqué. La baisse de l'acuité visuelle n'est pas toujours un motif de consultation, l'acuité visuelle étant parfois fortement diminuée au regard de la pathologie sous-jacente.

Le rôle du VEGF-A

Il joue un rôle clé dans la formation de cette membrane fibrovasculaire et représente le facteur prédominant dans la pathogenèse de la néovascularisation intraoculaire et du GNV. Il est naturellement exprimé dans l'épithélium pigmentaire de la rétine, mais en cas d'hypoxie endothéliale, de stress oxydatif et d'autres phénomènes liés à l'hypoxie, sa concentration augmente, induisant l'angiogenèse *via* la prolifération des cellules endothéliales et une augmentation de la perméabilité vasculaire (« *leakage* »). Ishibashi *et al.* ont récemment démontré sur des angiographies du segment antérieur à l'indocyanine et à la fluorescéine le développement des néovaisseaux et les troubles de la perméabilité vasculaire. Après injection d'anti-VEGF, les troubles de la perméabilité diminuent avec disparition de la diffusion de la fluorescéine, les vaisseaux restent présents et non modifiés comme l'atteste leur coloration au vert d'indocyanine [5].

Quelle prise en charge ?

La prise en charge est souvent complexe. Elle repose sur des grands principes, mais la décision finale se fera au cas par cas et fera souvent appel à une polyvalence chirurgicale. Le traitement de la cause sera essentiel.

Traitement de l'affection causale (ou préventif)

Dans le diabète, la photocoagulation panrétinienne (PPR) est le traitement de choix, non discuté, pour prévenir le GNV dans la rétinopathie diabétique proliférante.

Le suivi des patients ayant une OVCR doit être strict : si 75 % des OVCR sont œdémateuses, leur transformation en forme ischémique est possible. Un examen attentif à fort grossissement de l'iris est indispensable tous les mois au minimum. Classiquement, le début d'une PPR à ce stade est bénéfique sur l'évolution. La place des anti-VEGF sera discutée (*cf. infra*).

Traitement de l'hypertonie oculaire (ou curatif)

Le *traitement médical* représente la première étape pour prévenir la perte de vision et pour soulager le patient de l'inconfort et/ou de la douleur associés au GNV. À côté des traitements habituels destinés à abaisser la PIO (bêta-bloquants, agonistes des récepteurs alpha-2 adrénergiques, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique), on associera les anti-VEGF.

Le *traitement chirurgical* doit être utilisé si le traite-

ment médical ne permet pas le contrôle de la PIO. Un grand nombre d'approches ont été proposées. Les traitements reposent sur la chirurgie filtrante (trabéculéctomie avec application d'antimétabolites) ou sur les nombreux systèmes de drainage. La cyclodestruction des procès ciliaires est une alternative toujours envisageable dans certaines formes de GNV et en fonction de l'AV restante.

Comment utiliser les anti-VEGF ?

Le VEGF est une glycoprotéine ayant des effets mitogènes sur les cellules endothéliales vasculaires. On dénombre actuellement six formes de VEGF ; le VEGF-A, notamment ses isoformes 121 et 165 (nombre d'acides aminés), est principalement produit au niveau rétinien et impliqué dans la DMLA exsudative. La liaison du VEGF-A à ses récepteurs (le mieux connu est le VEGFR-2) situés à la surface des cellules endothéliales induit une prolifération des cellules endothéliales et une néovascularisation ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire.

Plusieurs anti-VEGF sont disponibles. Le Macugen® (pegaptanib) est un aptamer (28 nucléotides) de 50 kDa non immun ayant une forte affinité sur l'isoforme 165, sa liaison empêchant la fixation au récepteur. Le Lucentis® (ranibizumab) est un fragment d'anticorps de 48 kDa ayant une affinité pour toutes les isoformes du VEGF comme l'Avastin® (bevacizumab), anticorps monoclonal de plus grande taille.

À quel moment injecter un anti-VEGF et à quelle dose ?

Le plus tôt possible en cas de GNV, rapidement en cas de rubéose. La plupart des auteurs utilise l'Avastin® hors AMM à des doses variables. La dose la plus souvent utilisée est de 1,25 mg. L'injection est réalisable en intracaméculaire ou en intravitréen. La concentration de VEGF en chambre antérieure passe de plus de 300 pg/ml à 30 pg/ml après une injection de 1,25 mg en intracaméculaire. Les injections peuvent être répétées autant que nécessaire (on note 15 % de récurrence dans les stades 4) et ce d'autant que le traitement de la cause est retardé. Les précautions de l'utilisation des anti-VEGF dans le cadre des GNV sont les mêmes que celles de leur emploi dans les DMLA exsudatives (pièce adaptée, murs lavables, ou mini-bloc, contre-indication cardiovasculaire, aepsie...).

Les premières études avec des traitements anti-angiogéniques dans le GNV

Un grand nombre d'études ouvertes, portant sur de petits effectifs, utilisant des injections intravitréennes de

Glaucomes secondaires

bevacizumab ont été publiées depuis 2006. Ces études montrent un bénéfice à court terme du bevacizumab (régression plus ou moins complète et très rapide de la néovascularisation de l'iris et de l'angle irido-cornéen), surtout lorsque son administration est associée à une PPR pratiquée dans les jours ou semaines suivantes, mais la nécessité d'un retraitement par bevacizumab et PPR paraît à terme assez fréquente en raison de la récurrence de la néovascularisation. Les premières publications faisaient état d'une PPR réalisée dans les semaines suivant l'administration du bevacizumab.

Une publication récente montre une amélioration importante lorsque les GNV sont traités le même jour par bevacizumab et PPR (n = 11), par comparaison à la seule PPR (n = 12), se traduisant par une régression significative de la néovascularisation (11 vs 2 yeux ; p < 0,001) et très rapide (12 vs 127 jours ; p < 0,0001), sans effets indésirables notables [6-8].

L'une des études portant sur un nombre de cas relativement important est celle de Wakabayashi *et al.* Il s'agit d'une étude rétrospective, chez 30 patients (41 yeux) présentant une ischémie rétinienne responsable d'une néovascularisation irienne avec PIO \geq 21 mmHg sans traitement (n = 9) ou un GNV défini par une PIO > 21 mmHg, à angle ouvert (n = 17) ou fermé (n = 15), ayant reçu une injection intravitréenne de bevacizumab (1 mg). Ils ont eu un suivi d'au moins six mois, avec des bilans ophtalmologiques très complets. Le *tableau 1* résume les principaux résultats selon ces groupes. On constate que si le traitement est efficace sur la PIO et en cas de GNV à angle ouvert, sous réserve de répéter les injections de bevacizumab autant que nécessaire, dès la récurrence d'une néovascularisation, l'efficacité est nettement moindre dans les formes plus avancées, à angle fermé, qui vont donc nécessiter un traitement chirurgical [9].

Tableau 1. Principaux résultats de l'étude rétrospective de Wakabayashi *et al.*, suivi à six mois au moins après une injection intravitréenne de bevacizumab (IVB) chez 30 patients (41 yeux) [D'après Wakabayashi *et al.*].

Rubéose [14,7 mmHg] n = 9	GNV AIC-O [31,2 mmHg] n = 17	GNV AIC-F [44,9 mmHg] n = 15
IVT Avastin® 1,25 mg		
J7 : 100 % régression 44 % de récurrence Stabilisation sous IVT	J7 : 71 % PIO nle + med 41 % de chirurgie à M6	J7 : 30 % régression 93 % de chirurgie à M2

AIC-O : angle irido-cornéen ouvert. AIC-F : angle irido-cornéen fermé. M : mois.

En pratique, quelle prise en charge aujourd'hui après les injections d'anti-VEGF ?

Si la PIO n'est pas contrôlée après les injections d'anti-VEGF et le traitement médical, une intervention doit être proposée d'autant qu'il persiste un capital visuel. Une trabéculéctomie est le premier choix en fonction de l'état de la conjonctive et des chirurgies déjà réalisées. Son pronostic est meilleur depuis l'emploi des anti-VEGF qui réduisent les complications. Saito *et al.* ont montré que l'association trabéculéctomie + anti-VEGF + mitomycine *versus* trabéculéctomie + mitomycine donnait des chiffres de PIO < 21 mmHg (respectivement 95 % contre 50 % des cas) [10]. Les complications hémorragiques postopératoires sont également moins importantes dans le groupe IVT. Lors de la pose de valve d'Ahmed, le pronostic est en faveur de l'emploi des anti-VEGF associés à la PPR *versus* PPR seule. Sans traitement complémentaire des facteurs rétinien ischémiques, les récurrences de néovaisseaux iriens sont estimées à 30 %, ce qui conforte la nécessité de traiter la globalité du problème : causes rétinien et conséquences pressionnelles. Le laser diode transclébral sera proposé dans des cas où la conjonctive n'est pas « exploitable » et/ou si l'acuité visuelle, effondrée, ne justifie pas des traitements chirurgicaux plus complexes.

Nombreux sont les cas où il faudra associer une chirurgie postérieure (*figure 1*). En cas notamment d'hémorragie vitréenne empêchant le laser rétinien, une vitrectomie + laser associée à une pose de valve postérieure est alors

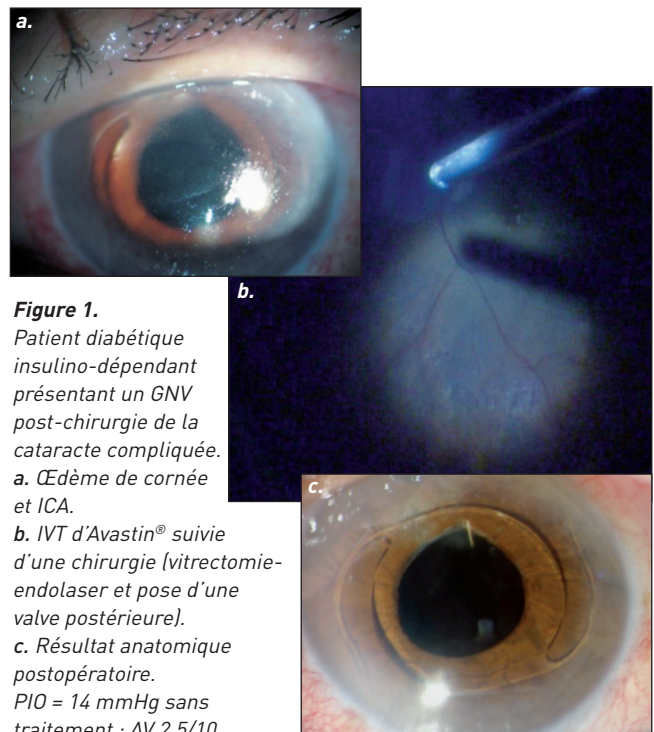


Figure 1. Patient diabétique insulino-dépendant présentant un GNV post-chirurgie de la cataracte compliquée. a. Œdème de cornée et ICA. b. IVT d'Avastin® suivie d'une chirurgie (vitrectomie-endolaser et pose d'une valve postérieure). c. Résultat anatomique postopératoire. PIO = 14 mmHg sans traitement ; AV 2,5/10.

Dossier

une solution séduisante, préférée à la cryoapplication à l'aveugle transsclérale très proinflammatoire. Une chirurgie postérieure est aussi indiquée si la trabéculéctomie et la valve en chambre antérieure sont limitées par un implant de chambre antérieure ou un segment antérieur très remanié.

Nos propositions de conduite à tenir en cas de rubéose (figure 2) et en cas de GNV (figure 3) sont résumées sous forme d'arbre décisionnel prenant en compte les traitements anti-angiogéniques (anti-VEGF).

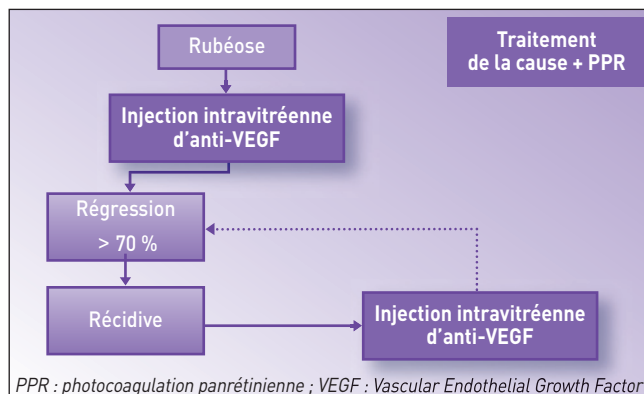


Figure 2. En pratique aujourd'hui : notre proposition de conduite à tenir en cas de rubéose (arbre décisionnel).

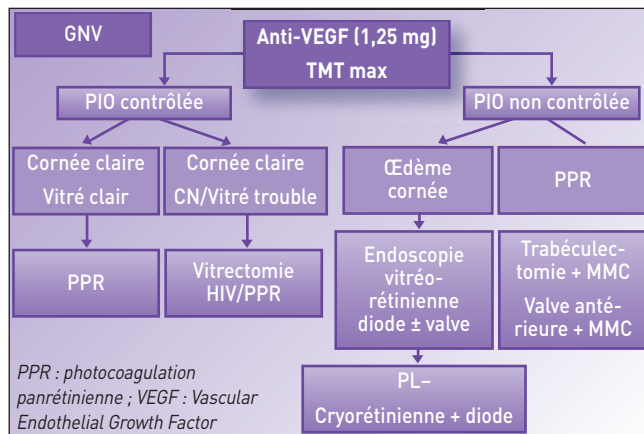


Figure 3. En pratique aujourd'hui : notre proposition de conduite à tenir en cas de GNV (arbre décisionnel).

Conclusion

Après avoir fait la preuve de leur intérêt dans la DMLA, les traitements antiangiogéniques (anti-VEGF) suscitent actuellement de grands espoirs pour le traitement d'autres pathologies oculaires caractérisées par le développement d'une néovascularisation. Néanmoins, ces nouvelles approches thérapeutiques devront démontrer leur efficacité et leur rapport bénéfice/risque devra être

évalué dans le cadre d'études contrôlées à long terme. Il conviendra également de définir la population cible la mieux à même d'en tirer un bénéfice maximal.

À retenir

Les anti-VEGF sont actuellement proposés dans le traitement des GNV. Les études portent encore sur de petits effectifs, avec des modalités d'injection (intra-caméculaire ou non, injection unique ou répétée) et de doses de bevacizumab variables (1 à 2,25 mg), chez des patients d'âge divers (31 à 81 ans) à des stades différents de développement d'un GNV de causes diverses. Néanmoins, il semble que les anti-VEGF améliorent sensiblement la prise en charge et la morbidité des GNV. L'efficacité du bevacizumab en injection intravitréenne est évidente sur les rubéoses et les GNV débutants, avec une baisse marquée et très rapide des néovaisseaux et de la PIO. Dans les formes plus sévères, les résultats sont plus inconstants, nécessitant le plus souvent le recours à la chirurgie qui profitera des bénéfices de l'injection, étant alors plus efficace et émaillée de complications moindres.

Bibliographie

- Rogers S, McIntosh RL, Cheung N *et al.* International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia and Australia. *Ophthalmology* 2010;117(2):313-9.
- Chan CK, Ip MS, Vanveldhuisen PC *et al.* SCORE Study Investigator Group. SCORE Study Report #11 Incidences of neovascular events in eyes with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2011 Mar 25. [Epub ahead of print].
- McIntosh RL, Rogers SL *et al.* Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010 Jun;117(6):1113-1123.e15. Review.
- O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 2008;126: 692-9.
- Ishibashi S, Tawara A, Sohma R, Kubota T, Toh N. Angiographic changes in iris and iridocorneal angle neovascularization after intravitreal bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol* 2010 Dec;128(12): 1539-45.
- Ehlers JP, Spirn MJ, Lam A *et al.* Combination intravitreal bevacizumab/panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone in the treatment of neovascular glaucoma. *Retina* 2008; 28:696-702.
- Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2007;26: 470-85.
- Iliev ME, Domig D, Wolf-Schnurrbusch U *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin®) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1054-6.
- Wakabayashi T, Oshima Y, Sakaguchi H *et al.* Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal diseases in 41 consecutive cases. *Ophthalmology* 2008; 115(9):1571-80.
- Saito Y, Higashide T, Takeda H *et al.* Beneficial effects of preoperative intravitreal bevacizumab on trabeculectomy outcomes in neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2010;88(1):96-102.