



Comment choisir le schéma thérapeutique pour la prise en charge d'une DMLA exsudative ?

Elsa Bruyère¹, Oudy Semoun¹, Eric Souied²

L'avènement des anti-VEGF a constitué une révolution pour la prise en charge des patients souffrant de DMLA et pour leur pronostic visuel. L'émergence concomitante de l'OCT a bousculé les pratiques en mettant au centre de la prise en charge ce nouvel outil diagnostic performant. De ce fait, le traitement de la DMLA exsudative repose à présent exclusivement sur ces molécules.

L'information initiale des patients sur les modalités du traitement et de son caractère potentiellement répété et chronique, ainsi que sur l'importance de la régularité du suivi est primordiale.

Les différents traitements anti-VEGF

Bévacizumab (Avastin®)

Son efficacité a été démontrée par plusieurs grandes études (CATT, GEFAL) qui ont conclu à une non-infériorité par rapport au ranibizumab sur les résultats fonctionnels à un ou deux ans. L'utilisation du bevacizumab est soumise à une RTU, encadrée par une législation stricte.

Ranibizumab (Lucentis®)

L'efficacité du ranibizumab en injection mensuelle a été clairement démontrée par deux grandes études randomisées et contrôlées : l'étude MARINA (gain de 6,6 lettres ETDRS à 24 mois) et l'étude ANCHOR (gain de 11,3 lettres à un an, soit une différence de 20,8 lettres par rapport au groupe traité par PDT). Le ranibizumab a obtenu une AMM pour la DMLA exsudative en 2007.

Aflibercept (Aflibercept®)

L'aflibercept a démontré une non-infériorité au ranibizumab dans le traitement de la DMLA au cours des études VIEW 1 et VIEW 2 à deux ans (gain de 7,9 lettres dans le groupe traité mensuellement par ranibizumab et 7,6 lettres dans le groupe traité par aflibercept à la dose de 2 mg bimestrielle après une série de 3 IVT mensuelles). En 2013, l'aflibercept a obtenu l'AMM avec ce schéma thé-

rapeutique la première année, suivi d'un schéma plus « personnalisé ».

Les différents protocoles thérapeutiques utilisés

Les protocoles fixes

Il s'agit des premiers protocoles thérapeutiques proposés dans les anti-VEGF, avec les protocoles mensuels stricts [1] où les patients reçoivent systématiquement une injection mensuelle « Q4 », quelle que soit l'activité néovasculaire.

L'étude PIER (2008) a tenté de diminuer le rythme des injections systématiques à des injections trimestrielles mais les résultats fonctionnels se sont avérés très décevants.

Le protocole strict bimestriel « Q8 » consiste en une administration systématique tous les deux mois, après une première phase de trois injections mensuelles. Ce protocole a été initialement proposé pour l'aflibercept et a été retenu pour le libellé d'AMM la première année.

Ce type de protocole présente l'avantage de la régularité et d'une couverture continue anti-angiogénique intravitréenne. Par ailleurs, le caractère systématique des injections peut diminuer l'angoisse liée à l'annonce d'une « mauvaise nouvelle », à savoir la nécessité d'une injection.

Toutefois, le caractère fixe et répété, de manière rapprochée, de ces schémas dits « proactifs », risque de placer de nombreux patients en position potentielle de sur-traitement, avec une augmentation théorique du risque

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

d'endophtalmie inhérente aux injections intravitréennes (IVT). En effet, plusieurs études ont montré qu'une proportion de patients (20% dans l'étude SUSTAIN) ne nécessitait pas de nouvelle injection après la phase d'induction la première année [Holz *et al.*, 2011].

Enfin, la répétition des injections d'anti-VEGF pourrait induire un risque potentiel d'atrophie chorioretinienne.

Les protocoles à la demande

L'étude PRONTO [2] propose une approche « réactive » : après une phase d'induction de trois injections mensuelles initiales, les patients sont revus mensuellement et traités uniquement en cas d'activité exsudative néovasculaire, à l'examen OCT, à l'angiographie ou en présence d'une hémorragie maculaire. Elle a montré un gain d'acuité visuelle de 9,3 lettres à un an, avec 5,6 injections (contre 12 dans les études MARINA et ANCHOR). Ce schéma, dit « PRN » pour Pro ReNata, a vite gagné en popularité, pour devenir le schéma le plus utilisé par les rétiniologues. Par la suite, d'autres études ont confirmé l'équivalence de ce protocole à des schémas mensuels fixes en termes de gain visuel.

Le bénéfice visuel lié à la phase d'induction a été démontré par l'étude AURA [3]. Il existe des ajustements de ce protocole PRN : lorsqu'il comprend une série d'injections systématiques successives, on parle de PRN renforcé, et lorsqu'une injection est programmée de façon systématique à intervalle régulier, quelle que soit l'activité exsudative, le PRN est dit « cappé ».

Les protocoles évolutifs

L'objectif du protocole « Treat and extend » est de diminuer le nombre de visite, tout en maintenant le gain d'acuité visuelle. Spaide [4] a proposé, après une phase d'induction de 3 IVT mensuelles, de revoir le patient à six semaines avec une IVT. En l'absence d'activité néovasculaire, le patient est revu à huit semaines avec une IVT, en cas d'activité exsudative, le patient est revu à six semaines avec une IVT.

Schématiquement, à chaque visite, le patient sera traité et l'intervalle est progressivement augmenté de deux semaines en l'absence d'exsudation jusqu'à un maximum de douze semaines. En revanche, en présence d'exsudation, l'intervalle est diminué de deux semaines jusqu'à un minimum de quatre semaines. Cette approche présente l'intérêt d'une individualisation progressive du traitement mais présente également des risques évidents de sur- ou de sous-traitement.

Récemment, un nouveau protocole a été décrit : le protocole « Observe and Plan » [5]. Il repose sur le principe selon lequel le délai de réactivation exsudative après la

phase d'induction va conditionner les futurs intervalles de récurrence.

Ainsi, les patients vont recevoir une série de 3 IVT systématiques suivie d'une période d'observation mensuelle « Observe » qui va déterminer l'intervalle entre la 3^e injection et l'apparition de signes exsudatifs en OCT, et cet intervalle sera diminué de deux semaines. À partir de là, un traitement individuel fixe « Plan » de trois nouvelles injections dont l'intervalle de réalisation a été fixé pendant la période d'observation, est réalisé. Puis, à la fin de cette nouvelle série d'IVT, s'il persiste une activité néovasculaire, l'intervalle est encore diminué de deux semaines pour 3 IVT systématiques. Dans le cas contraire, l'intervalle est augmenté de deux semaines et ainsi de suite (figure 1).

Ce protocole permet de diminuer le nombre de visites totales sur l'année mais présente également un risque de sur-traitement.

Choix de protocole et variabilité individuelle de la réponse thérapeutique

Il existe une importante variabilité interindividuelle de la réponse thérapeutique qui dépend de plusieurs facteurs : âge du patient, phénotype de la lésion néovasculaire, sa taille, sa durée d'évolution, présence de fibrose ou d'atrophie, acuité visuelle initiale ainsi que le profil génotypique des patients. Il existe ainsi plusieurs profils de récurrence.

En 2013, une étude rétrospective [6] s'est intéressée au devenir des patients atteints de DMLA et suivis pendant quatre ans. Les auteurs ont noté qu'il existait trois groupes de patients : les « bons répondeurs » (21% des patients), les « mauvais répondeurs » (15%) et les « répondeurs réguliers » (64%). Ces trois groupes étaient définis au bout de deux ans de suivi.

Plus récemment, un consensus mené en Grande Bretagne a proposé de catégoriser les patients présentant une DMLA exsudative selon leur réponse fonctionnelle et leur réponse anatomique [7]. La réponse fonctionnelle était classée en bonne, partielle, pauvre ou nulle en fonction du nombre de lettres gagnées ou perdues. La réponse anatomique était quant à elle classée comme bonne, partielle ou mauvaise en fonction du pourcentage de fluide persistant. La prise en charge adaptée conseillée dépendait de la combinaison de ces deux catégorisations.

Idéalement, la solution serait d'individualiser le protocole thérapeutique en fonction du profil de récurrence du patient.

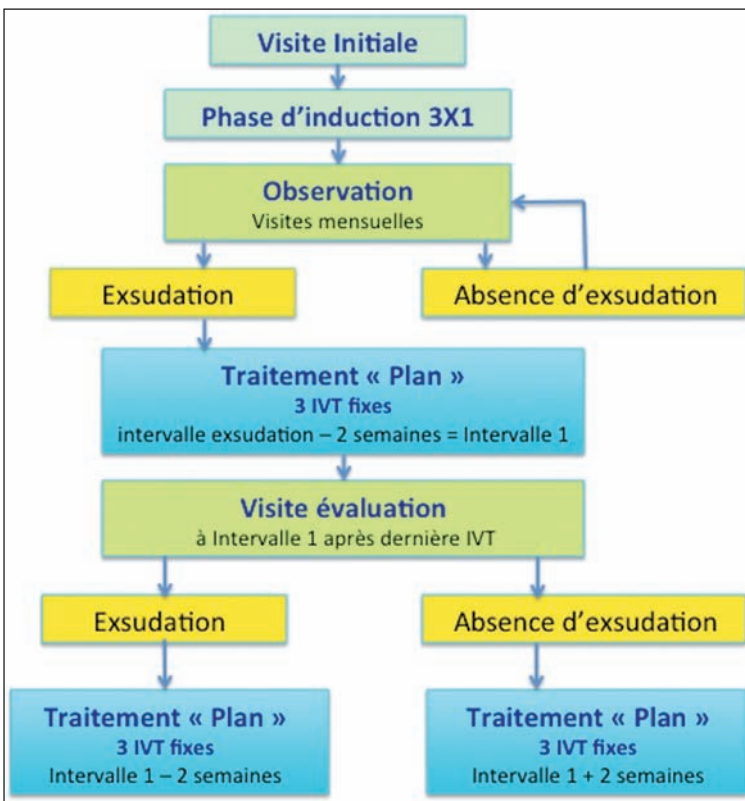


Figure 1. Schématisation du protocole « Observe and Plan », d'après [5].

Conclusion

Il n'y a actuellement aucun consensus national sur la stratégie à adopter lors du suivi des patients. Il semble important d'individualiser le protocole thérapeutique en fonction du profil de récidence du patient : il s'agit donc d'une stratégie thérapeutique individualisée.

Références bibliographiques

- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14): 1419-31.
- Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE *et al.* A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148(1):43-58.e1.
- Hykin P, Chakravarthy U, Lotery A *et al.* A retrospective study of the real-life utilization and effectiveness of ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the UK. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:87-96.
- Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(4):679-80.
- Mantel I, Niderprim SA, Gianniou C *et al.* Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9): 1192-6.
- Krüger Falk M, Kemp H, Sørensen TL. Four-year treatment results of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab and causes for discontinuation of treatment. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(1): 89-95.e3.
- Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R *et al.* Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond).* 2015;29(10):1397-8.