



Anti-VEGF et DMLA : analyse à 5 ans

Elise Boulanger-Scemama¹, David Sayag²

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans sa forme exsudative a bénéficié depuis 2006 d'une révolution thérapeutique : l'avènement d'injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF.

Il manquait toutefois le recul suffisant pour dessiner la véritable architecture de suivi du patient à long terme. Les résultats d'études publiées dans la littérature ou issus de notre expérience clinique (étude Paris-Créteil), nous permettent de répondre aux questions les plus souvent posées concernant la maladie, le nombre d'injections et la durée du traitement, l'amélioration espérée de l'acuité visuelle ou le taux d'abandon à cinq ans.

Trois molécules sont utilisées en pratique clinique courante

Le ranibizumab (Lucentis®) bénéficie de l'AMM et du remboursement depuis juin 2007. L'alternative est le bévacizumab (Avastin®), utilisé hors AMM depuis début 2006, mais dont l'efficacité et la tolérance équivalentes ont été démontrées depuis l'étude CATT [1]. Il permet à certains patients non pris en charge par la Sécurité sociale d'être traités tout en évitant le coût d'un traitement par Lucentis®.

Une troisième molécule, le pegaptanib (Macugen®), est une alternative possible pour les patients aux antécédents d'accident cardiovasculaire survenu dans les six derniers mois, contre-indiquant temporairement l'utilisation du ranibizumab ou du bévacizumab. Sa prescription reste cependant exceptionnelle et son efficacité inférieure aux deux autres anti-VEGF.

La supériorité du ranibizumab

Deux grandes études princeps ont démontré la supériorité des résultats fonctionnels et anatomiques du ranibizumab 0,5 mg en injection intravitréenne (MARINA : +7,2 lettres à deux ans, ANCHOR : +10,7 lettres à deux ans) [2,3] par rapport aux deux groupes témoins : absence de traitement avec injections simulées d'un produit actif pour le premier groupe témoin et un deuxième groupe traité par PDT.

Cependant, ces résultats ont été obtenus au prix d'un rythme d'injection mensuel sur une période de deux ans, ce qui est difficilement applicable en pratique clinique

courante. Ainsi, de nombreuses études dans la littérature proposent des régimes d'administration alternatifs afin de trouver un compromis satisfaisant entre efficacité clinique, faisabilité pratique, tolérance et compliance du patient.

Deux grands régimes d'administration sont actuellement utilisés

- **Le régime Pro Re Nata (PRN)** recommande trois injections mensuelles en cycle d'induction suivi d'un contrôle mensuel pour guider le retraitement basé sur la réapparition de signes exsudatifs en OCT. L'étude PRONTO a montré d'excellents résultats du régime PRN (+11,1 lettres à deux ans) tout en diminuant significativement le nombre d'injections (9,9 IVT en deux ans *versus* 24 pour MARINA et ANCHOR) [4].

- **Le régime Inject and Extend (IaE)** proposé par Spaide [5] consiste à injecter le patient de manière systématique à chaque visite, même en l'absence de signe exsudatif en OCT, tout en allongeant progressivement l'intervalle entre deux suivis.

Oubraham H *et al.* ont mené une étude comparative qui suggère que le régime IaE est plus efficace que le régime PRN sur le plan fonctionnel, au prix d'un nombre d'injections plus élevé (IaE : 7,8 IVT à un an *vs* PRN : 5,3 à un an) [6].

Plus de cinq ans après la « naissance » des IVT d'anti-VEGF, l'inflation croissante du nombre d'injections a révélé l'engouement constant des ophtalmologistes pour ces molécules dont l'usage a permis de transformer le pronostic visuel de la DMLA exsudative.

1. Centre hospitalier intercommunal, Créteil

2. Centre Explore Vision, Paris

Cinq questions pour mieux comprendre la DMLA

Pour y répondre, nous nous appuyons à la fois sur les résultats d'études publiées dans la littérature ainsi que sur ceux issus de notre expérience clinique : une série rétrospective incluant 580 yeux de 468 patients suivis depuis cinq ans pour DMLA exsudative et traités par IVT d'anti-VEGF en régime PRN dans deux centres de référence (étude Paris-Créteil).

La DMLA est-elle toujours une maladie touchant le sujet âgé dès 50 ans avec une prévalence féminine plus importante ?

Depuis les grandes études épidémiologiques dont la Blue Mountains study, la Beaver Dam study et la Rotterdam study, il est classiquement admis que la DMLA est une maladie qui débute après 50 ans et touche plus souvent la femme que l'homme. Cette idée a été renforcée par l'obtention du remboursement à 100 % du Lucentis® par la Sécurité sociale pour les patients à partir de 50 ans.

Cependant, des cohortes plus récentes ne retrouvent pas tout à fait le même profil épidémiologique (tableau I).

La DMLA exsudative semble actuellement toucher les patients à partir de 70 ans dans la majorité des cas [81, 1 % patients âgés de 70 à 90 ans dans l'étude CATT [1]], avec un pic d'âge moyen entre 75 et 80 ans.

Ceci s'explique très probablement par le vieillissement de la population. Elle reste cependant une maladie touchant préférentiellement la femme, avec un sex-ratio de 1,7 femmes pour 1 homme dans l'étude Paris-Créteil.

Tableau I. Âge moyen au diagnostic initial de DMLA exsudative.

Étude	Âge moyen (années ± écart type)
ANCHOR	76,0 ± 8,6
MARINA	76,8 ± 7,7
CATT	79,2 ± 7,4
LUMIERE	78,2 ± 7,1
Paris-Créteil	78,6 ± 6,9

La DMLA exsudative est-elle une maladie unilatérale ou bilatérale ?

Dans notre série Paris-Créteil, 25 % des patients présentaient une atteinte du deuxième œil d'emblée au diagnostic initial. Le taux de bilatéralisation secondaire s'élevait à 53 % après cinq ans de suivi, dont la majorité survenait les trois premières années. Au total, 65 % des

patients de la cohorte initiale présentaient une forme bilatérale à cinq ans (tableau II).

Tableau II. Taux de bilatéralisation au cours du temps sur 5 ans (étude Paris-Créteil).

Durée du suivi	Taux de bilatéralisation/an	Taux de bilatéralisation cumulé
0-1 an	25 %	–
1-2 ans	13,5 %	38,5 %
2-3 ans	9,5 %	48 %
3-4 ans	4 %	52 %
4-5 ans	1 %	53 %

Combien d'IVT et de suivis en moyenne peut-on annoncer au patient pendant les cinq premières années de traitement ?

Cinq ans après le début des premières injections d'anti-VEGF, nous commençons à avoir un recul suffisant pour estimer le nombre moyen d'injections et de visites dont un patient bénéficiera au cours de son suivi. En effet, la DMLA exsudative requiert un *suivi à vie*, plus ou moins rapproché selon l'activité des lésions. Il est donc important de pouvoir évaluer la cinétique moyenne des injections et des suivis au cours du temps à moyen et long terme, pour une meilleure information du patient.

Si le *gold standard* était celui recommandé par les études princeps (24 IVT mensuelles les deux premières années), Querques *et al.* ont montré, dans une étude rétrospective portant sur 79 patients traités en régime PRN avec suivi mensuel strict, qu'une moyenne de 6,4 injections en deux ans permettait un gain visuel moyen de 6,5 lettres, ce qui reste très proche des résultats obtenus dans l'étude MARINA (+7,2 lettres à deux ans) [7].

Dans notre étude Paris-Créteil, 4,6 IVT et 8,3 suivis étaient nécessaires en moyenne la première année pour un gain d'AV de 7,1 lettres. À cinq ans, le nombre cumulé d'IVT et de suivis étaient respectivement d'environ 15 et 30 (tableau III). Une étude anglaise publiée récemment portant sur 1017 patients suivis entre deux et quatre ans

Tableau III. Nombre d'IVT et de suivis au cours du temps sur cinq ans (étude Paris-Créteil).

Durée	Nbre IVT/an	Nbre IVT cumulées	Nbre suivis/an	Nbre suivis cumulés
0-1 an	4,6	–	8,3	–
1-2 ans	3	7,6	5,7	14
2-3 ans	3	10,6	5,7	19,7
3-4 ans	2,5	13,1	5,3	25
4-5 ans	1,5	14,6	4,6	29,6

Dossier

rapporte des résultats comparables, soit 5,8 IVT la première année et 13,7 IVT cumulées à 4 ans [8].

Quelle acuité visuelle le patient peut-il espérer à cinq ans ?

Il existe dans la littérature de nombreuses données sur les résultats d'acuité visuelle (AV) obtenues après un à deux ans de traitement par anti-VEGF (*tableau IV*).

Tableau IV. Gain d'acuité visuelle à 12 et 24 mois.

Durée	12 mois		24 mois	
Étude	Gain AV (lettres)	Nombre IVT	Gain AV (lettres)	Nombre IVT
LUMIERE	+3,2	5,1	–	–
PrONTO	+9,3	5,6	+11,1	9,9
Querques	–	–	+6,4	6,5
Paris-Créteil	+7,1	4,6	+6	7,6

Au-delà de deux ans, il est difficile de prédire au patient son pronostic en terme d'AV. Dans notre étude Paris-Créteil, la cinétique de l'AV sur cinq ans retrouve un pic maximal à un an qui se stabilise jusqu'à la deuxième année (superposable aux données de la littérature), suivi d'une décroissance progressive de l'AV qui rejoint à cinq ans les valeurs initiales en début de traitement (*figure 1*).

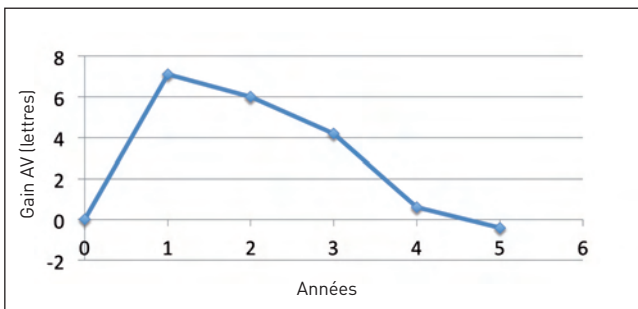


Figure 1. Cinétique du gain d'acuité visuelle au cours du temps (étude Paris-Créteil).

À cinq ans, la tendance fonctionnelle est la stabilisation visuelle.

Quel est le taux d'abandon de suivi à cinq ans ?

Comme pour toute maladie chronique nécessitant un suivi au long cours, le critère majeur d'efficacité thérapeutique à long terme est l'adhésion du patient au traitement et à son suivi itératif. Or la population touchée par la DMLA exsudative est âgée et souvent atteinte d'autres pathologies générales conduisant à de nombreuses hospitalisations et à la dépendance physique, ce qui rend difficile l'accès aux soins et la régularité des suivis.

Après cinq ans de traitement par anti-VEGF, il semblait nécessaire d'évaluer de manière objective le taux d'abandon de suivi à 5 ans et ses principales raisons.

Dans notre étude Paris-Créteil, le taux d'abandon de suivi est d'environ 40 % à cinq ans.

L'étude anglaise citée précédemment rapporte un taux d'abandon de 49 % à quatre ans. Ce taux plus élevé s'explique par le fait qu'il inclut les patients décédés, contrairement à notre étude [8].

Nous avons réalisé une enquête téléphonique pour comprendre les principales raisons d'abandon : 50 % des patients trouvaient la distance entre leur domicile et leur centre ophtalmologique (Paris ou Créteil) trop importante et poursuivaient leur suivi dans un centre non tertiaire plus proche de leur domicile ; un tiers des patients avait volontairement arrêté leur traitement et leur suivi, soit par sentiment d'inefficacité des injections, soit par difficulté à supporter la fréquence élevée des visites imposées. L'isolement social, les comorbidités et les difficultés économiques ne semblaient pas être des causes majeures d'arrêt du suivi.

En conclusion

Grâce à ces données nouvelles, une information claire basée sur notre propre expérience clinique pourra être apportée au patient lors du diagnostic initial de DMLA exsudative. Cela lui permettra de mieux comprendre et appréhender son suivi, et ainsi de mieux adhérer au traitement, condition « *sine qua non* » d'un bon résultat fonctionnel.

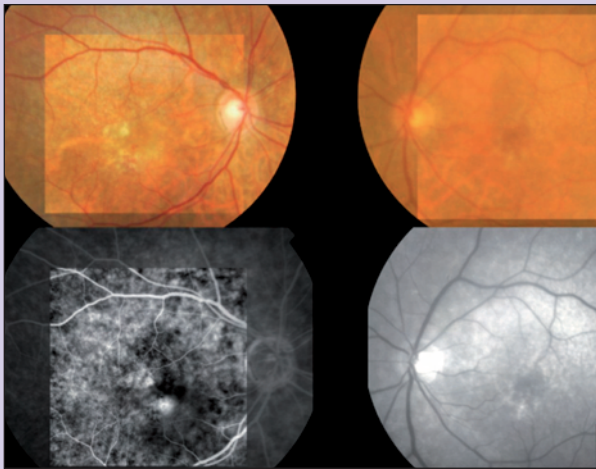
Bibliographie

1. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2011; 364(20):1897-908.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355(14):1419-31.
3. Brown DM, Kaiser PK, Michels M *et al.* Ranibizumab vs. verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355(14):1432-44.
4. 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.
5. Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2007;143(4):679-80.
6. Oubrahim H, Cohen SY, Samimi S *et al.* Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. Retina. 2011;31(1): 26-30.

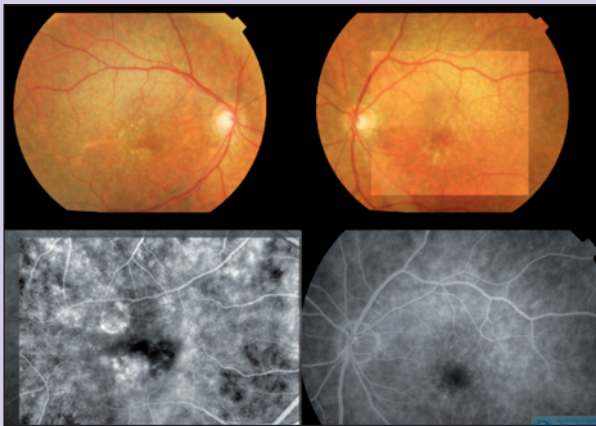
7. Querques G, Azrya S, Martinelli D *et al.* Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24-month outcomes from a single-centre institutional setting. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(3):292-6.
8. Pushpoth S, Sykakis E, Merchant K *et al.* Measuring the benefit of

4 years of intravitreal ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2012 Sept 21. [Epub ahead of print]

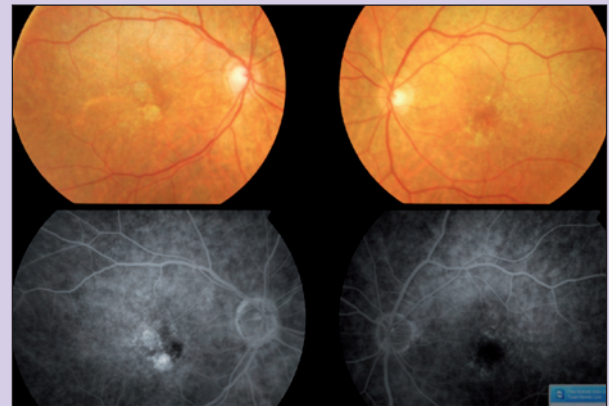
Un cas sur 6 ans



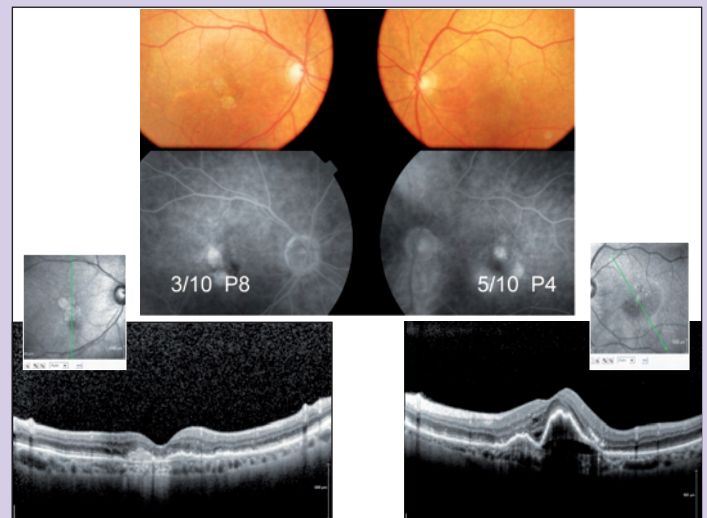
2007 : ACR OD, 5/10 P2 → 6 IVT



2008 : ACR OD, 4/10 P3 → 5 IVT



2010 : ACR cicatricielle OD, 4/10 P3, 1 IVT tendance à l'atrophie



2011 : Bilatéralisation :
3 IVT OD, 7 IVT OG

2012 : OD atrophie
centrale, 16 IVT au total ;
OG bilatéralisation à 4 ans,
8 IVT au total