



## Que faire pour une DMLA qui résiste aux injections intravitréennes ?

Oudy Semoun

*Il arrive fréquemment, lors du suivi d'un patient atteint d'une DMLA exsudative, que ce dernier entre dans la catégorie des « résistants », ou réfractaires, malgré un traitement par anti-VEGF. Quelle attitude adopter dans un tel cas ? Il convient tout d'abord de rappeler que la DMLA est la première cause de malvoyance chez les plus de 50 ans dans les pays développés. Elle est principalement due au retard thérapeutique ou à un rythme de traitement inadapté, c'est-à-dire sous-optimal, dans le cas de la DMLA exsudative. L'avènement des anti-VEGF a considérablement amélioré le pronostic visuel des patients, mais à condition de proposer un protocole thérapeutique adapté à chaque patient.*

### Définition d'une résistance aux IVT d'anti-VEGF

Différents facteurs peuvent être incriminés dans la variabilité de la réponse thérapeutique aux anti-VEGF, parmi lesquels l'âge du patient, le phénotype de la lésion néovasculaire, sa taille, sa durée d'évolution, la présence d'une fibrose ou d'une atrophie, l'acuité visuelle initiale ainsi que le profil génotypique des patients.

Il n'y a actuellement aucun consensus national sur la stratégie à adopter lors du suivi des patients ni sur la possibilité d'individualiser le protocole thérapeutique en fonction du profil de récurrence du patient.

En 2013, une étude rétrospective s'est intéressée au devenir des patients atteints d'une DMLA et suivis pendant 4 ans. Les auteurs ont noté qu'il existait 3 groupes de patients : les bons répondeurs (21% des patients), les mauvais répondeurs (15%) et les répondeurs réguliers (64%). Dans une série incluant 1 140 yeux naïfs, Gillies a rapporté un taux de 37% de lésions qui restaient exsudatives de façon persistante. Un patient atteint d'une DMLA exsudative va ainsi avoir une grande probabilité de récurrence au cours du suivi. Les patients qui ne récidivent jamais après la phase d'induction, ou *happy few*, ne représentent qu'une minorité et l'ensemble des autres patients ne peut, dans sa totalité, être considéré comme résistant.

Les patients peuvent être catégorisés en 4 profils de récurrence.

- Les patients qui ne récidivent pas lors du suivi sont catégorisés comme *happy few*, ou bons répondeurs.

Pour tous les autres patients qui vont présenter des récurrences d'une activité néovasculaire plus ou moins précoce on distinguera :

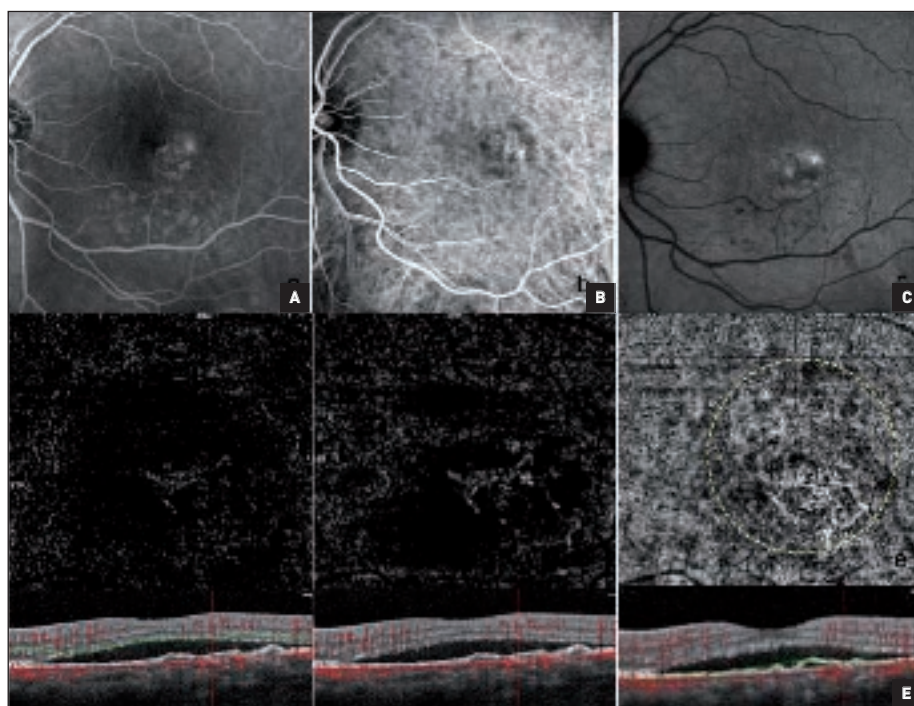
- ceux qui ne sont jamais asséchés, qui présentent une persistance continue des signes exsudatifs et qui sont appelés récalcitrants, ou non répondeurs, ou encore résistants. Ce dernier terme s'appuie donc sur une définition anatomique ;
- ceux qui présentent une récurrence fréquente et qui sont appelés récidivants précoces, ou récurrents, ou mauvais répondeurs. Les patients qui récidivent de façon régulière, mais moins fréquente, sont qualifiés de récidivants standard ;
- et enfin les patients ayant un profil évolutif péjoratif, avec l'apparition d'une fibrose ou d'une atrophie (appréciée sur l'examen en autofluorescence) plus ou moins associée à une persistance exsudative sont des patients associés à un pronostic péjoratif.

### Les premières questions à se poser

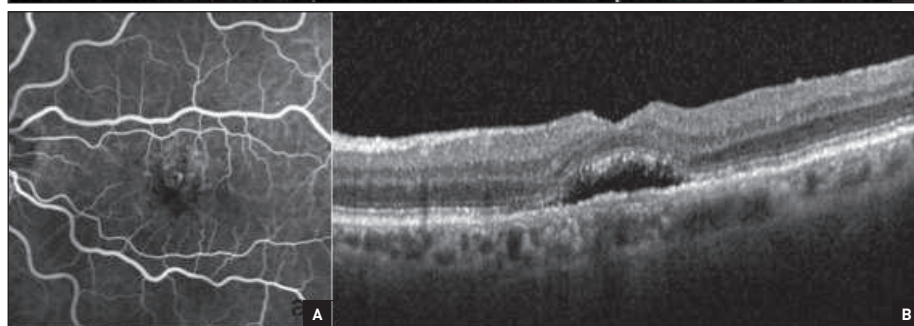
Face à un patient résistant aux anti-VEGF, c'est-à-dire présentant une exsudation continue, il convient en premier lieu de remettre en question le diagnostic de DMLA. Un bilan d'imagerie multimodale est nécessaire, incluant un fond d'œil, une angiographie à la fluorescéine et en ICG, une OCT et une OCT-A.

Certaines lésions ressemblent à la DMLA exsudative mais ne répondent pas classiquement aux anti-VEGF. C'est le cas notamment de la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), qui peut littéralement « mimer » une DMLA, avec un décollement de l'épithélium pigmentaire

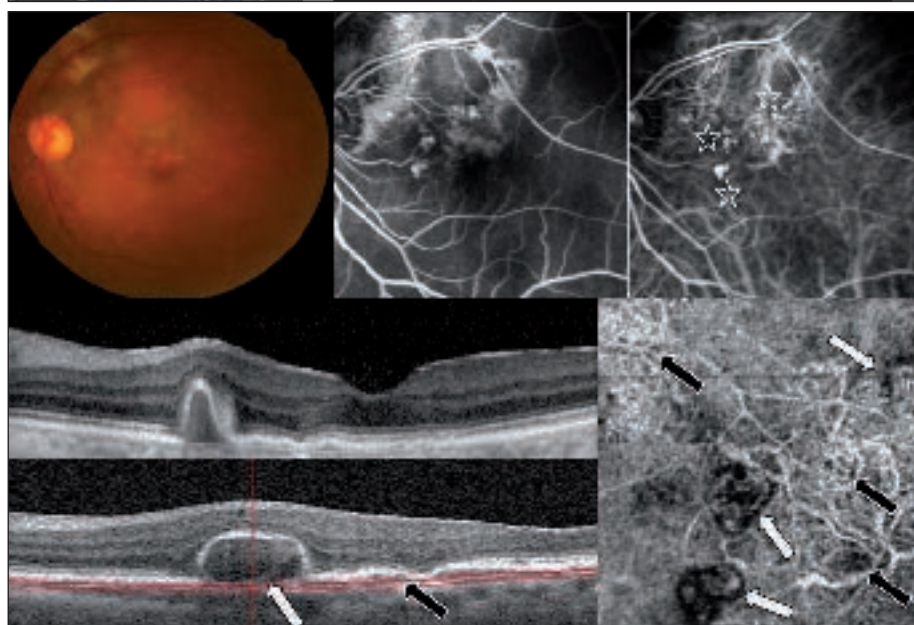
Centre hospitalier intercommunal de Créteil



**Figure 1.** Exemple d'une CRSC pouvant être prise à tort pour une DMLA. **A.** En angiographie à la fluorescéine, on retrouve une hyperfluorescence maculaire hétérogène tardive avec quelques diffusions. **B et C.** En ICG, il existe une hypercyanescence pouvant évoquer un néovaisseau avec plaque tardive. **D.** En OCT et OCT-A, on retrouve un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) et un DSR, ainsi qu'une image OCT-A qui pourrait ressembler à des néovaisseaux, ainsi qu'au niveau de segmentation de la choriocapillaire (**E**). Cette image évoquant un néovaisseau est encore mieux visible après la segmentation manuelle. Il ne s'agit pourtant que de vaisseaux choroïdiens dilatés dans le cadre d'une CRSC, les IVT d'anti-VEGF n'ont eu aucun effet en l'absence de néovascularisation.



**Figure 2.** Exemple d'une dystrophie pseudo-vitelliforme acquise de l'adulte pouvant être prise à tort pour une DMLA. **A.** En angiographie à la fluorescéine, on retrouve une hyperfluorescence maculaire hétérogène tardive avec quelques diffusions. **B.** En OCT, on retrouve un DSR régulier, homogène, avec épaissement de la zone ellipsoïde. Il s'agit de matériel liquéfié et les IVT d'anti-VEGF n'ont pas d'effet sur ce matériel.



**Figure 3.** Vasculopathie polypoïdale. La rétino-photo retrouve quelques altérations pigmentées. L'angiographie à la fluorescéine et en ICG retrouve des hyperfluorescences punctiformes mieux visibles en ICG (étoiles). En OCT il existe un DEP à pente raide, ogival. En OCT-A, ce DEP est le siège de liaisons denses arrondies (flèches blanches). On voit également des lésions artefactuelles liées à l'atrophie de l'épithélium pigmentaire ou aux projections (flèches noires). Il s'agit d'une vasculopathie polypoïdale, pour laquelle un traitement combiné anti-VEGF + photothérapie dynamique peut être nécessaire.

# Clinique

(DEP) généralement plat et un décollement séreux rétinien DSR (figure 1). Parfois les CRSC se compliquent de néovaisseaux, ce qui complexifie encore plus la distinction.

La dégénérescence pseudo-vitelliforme acquise de l'adulte peut également ressembler à une DMLA, surtout lorsque le matériel est liquéfié, donnant un pseudo-DSR noir (figure 2).

Enfin, la vasculopathie polypôidale choroïdienne peut parfois être résistante à un traitement anti-VEGF seul et nécessiter un traitement combiné par thérapie dynamique + anti-VEGF. L'angiographie ICG est l'examen de référence pour le diagnostic de ces lésions (figure 3).

Si, classiquement, la majorité des patients atteints de DMLA exsudative affiche une réponse thérapeutique rapide, 5 à 16% des patients sont des répondeurs tardifs, ou progressifs, c'est-à-dire après la phase d'induction au cours de la première année de traitement. Il convient donc de différencier ces patients des résistants.

## Que faire en pratique en cas de résistance aux anti-VEGF ?

Dans un premier temps, il est nécessaire d'éliminer les diagnostics différentiels de la DMLA. Au cours de la première année de traitement, il faut aussi considérer la possibilité d'un répondeur tardif.

Un changement de molécule peut être essayé chez ces patients (alternance ou *switch*), voire un retour vers la première molécule prescrite (*switch back*) si la réponse n'est pas meilleure ou si le patient continue de s'aggraver.

Il faut également se demander si le patient est résistant aux IVT d'anti-VEGF ou au protocole choisi. Si le patient est traité avec un protocole de type Q8, ou *treat and extend*, une réduction de l'intervalle de traitement est nécessaire, voire un retour à un traitement mensuel. Cette réduction doit également être considérée avec les autres protocoles.

En cas d'évolution fibreuse, le traitement peut être poursuivi, selon la persistance des signes exsudatifs, ou stoppé en l'absence d'exsudation. En effet, la question

de la poursuite du traitement doit se poser. Une acuité visuelle inférieure à 20/400 sur une période de 12 mois, associée à une atrophie centrale attestée par l'examen en autofluorescence, va inciter à l'arrêt des IVT, décision prise au cas par cas, après discussion avec le patient.

Dans certains cas très particuliers où il existe une persistance exsudative, mais une acuité visuelle qui reste stable pendant une période significative, il peut être proposé d'augmenter progressivement l'intervalle entre les injections en surveillant l'acuité visuelle et en redimnuant cet intervalle en cas d'évolution anatomique ou fonctionnelle péjorative. On parle de tolérance du fluide. Les études de vraie vie ont montré le caractère délétère d'un sous-traitement dans la DMLA. Cette tolérance doit donc rester une pratique qui relève de l'exception.

## Conclusion

La définition d'une résistance aux anti-VEGF n'est pas forcément évidente, s'agissant d'une pathologie récidivante et fluctuante. Il faut en premier lieu éliminer les diagnostics différentiels ainsi que les répondeurs tardifs. Ensuite, on adapte le protocole thérapeutique en augmentant le rythme des injections. En cas d'échec, une tolérance du fluide ne peut être envisagée que si la vision reste stable et sans aggravation anatomique.

### Pour en savoir plus

Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA*. 2004;291(15):1900-1.

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.

Gillies MC, Walton R, Simpson JM *et al*. Prospective audit of exudative age-related macular degeneration: 12-month outcomes in treatment-naïve eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(8):5754-60.

Semoun O, Cohen SY, Srouf M *et al*. Individualized management of patients with exudative AMD, IOI protocol: Injection-observational-individualization]. *J Fr Ophthalmol*. 2017;40(3):169-76.