

Rythme d'injection des anti-VEGF

Hassiba Oubraham¹, Joël Uzzan²

Le traitement de la néovascularisation rétrofovéolaire au cours de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) par le ranibizumab a imprimé un réel tournant dans la prise en charge de cette affection dégénérative invalidante. Le traitement est efficace si et seulement si les injections sont répétées mensuellement ou de manière ciblée, personnalisée, en modulant soit le délai d'injection, soit le nombre d'injections, selon des données d'études et d'observations cliniques qui seront développées dans cet article.

L'avènement des molécules inhibant le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF), tels que le ranibizumab, le pegaptanib et le bevacizumab comme thérapeutique validée et ayant fait la preuve de son efficacité sur la néovascularisation choroïdienne (NVC) dans la DMLA exsudative a révolutionné la prise en charge en clinique quotidienne de ces patients [1].

Les injections à régime fixe

Les injections mensuelles

Les phase III des essais cliniques « pivots », étude MARINA pour l'utilisation du ranibizumab dans les NVC occultes et à prédominance occultes et étude ANCHOR dans les néovaisseaux visibles dits « classiques », ont démontré l'efficacité et la sécurité des injections de ranibizumab mensuelles (Lucentis®) pour la préservation et l'amélioration de l'acuité visuelle chez des patients atteints de NVC dans la DMLA exsudative [2,3]. L'amélioration de l'acuité visuelle était respectivement de 6,6 et de 10,7 lettres à deux ans sur l'échelle ETDRS.

Réinjections trimestrielles

Dans les essais MARINA et ANCHOR, le ranibizumab a été injecté selon un schéma fixe de traitement mensuel, quelle que soit l'évolution de la maladie. Dans un essai clinique subséquent – étude PIER [4] – le traitement initial consistant en trois injections intravitréennes de ranibizumab à un mois d'intervalle a été suivi d'un schéma de réinjections à intervalle fixe de

trois mois. L'AV moyenne a été stabilisée, mais n'a pu être améliorée sensiblement par rapport à l'AV de départ. De plus, le bénéfice observé après les trois premières injections, similaire à celui des études MARINA et ANCHOR, a été totalement perdu à un an [4].

Deux enseignements puissants émergent de ces trois études pivotales. D'une part, le maximum de gain d'acuité visuelle est obtenu après trois injections mensuelles d'induction et, d'autre part, le régime fixe trimestriel est proscrit.

Injections à régime flexible

Variabilité du nombre d'injections

L'étude PrONTO, (*The Prospective OCT Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with intra-Ocular Ranibizumab Study*), étude clinique ouverte, prospective, monocentrique, non randomisée portant sur 40 patients, a prouvé que le suivi mensuel strict associé à des injections à la demande (*pro re nata* ou PRN) était aussi efficace que les injections mensuelles systématiques des études MARINA et ANCHOR [5,6]. Son protocole comprend trois injections mensuelles initiales, suivies par des injections *pro re nata* (PRN). Les injections étaient réalisées en cas de baisse visuelle de 5 lettres et/ou en cas de présence de fluide intrarétinien ou sous-rétinien retrouvé en tomographie par cohérence optique (OCT). Les résultats de cette étude ont été retentissants en montrant une très grande variabilité du nombre d'injections nécessaires entre les patients, allant de 3 à 23 pendant deux ans, et surtout la possibilité d'approcher les niveaux d'amélioration d'acuité visuelle des études pivots avec une

1. Centre hospitalier régional d'Orléans

2. Clinique Mathilde, Rouen

moyenne d'injection annuelle de 5,6 injections. Cependant, dans l'étude PrONTO, les patients devaient être surveillés tous les mois, avec une mesure de l'AV et la réalisation d'un OCT à chaque visite. Néanmoins, cette étude présente des limites : étude prospective mais non randomisée, avec un suivi d'un an pour 40 yeux et de deux ans pour 37 yeux.

Une surveillance clinique rapprochée, mensuelle, est nécessaire pour évaluer la réponse à la stratégie des injections à la demande (PRN).

Variabilité dans le délai des injections

Dans le but de diminuer le nombre des injections intravitréennes, la fréquence des visites et aussi le nombre d'exams indispensables à chaque visite, un schéma, nommé « *Inject and Extend* » ou « *Treat and Extend* » (TER : *Treat and Extend Regimen*) a été imaginé par Spaide [7,8].

Un TER typique consiste en des injections d'induction mensuelles puis, après une troisième injection d'induction, un contrôle mensuel est pratiqué. Si les données cliniques (AV et OCT) concluent à l'assèchement des phénomènes exsudatifs et à une stabilité de l'acuité visuelle, alors une 4^e injection est réalisée et le délai du contrôle est repoussé de deux semaines, le contrôle suivant se déroulant donc à 4 + 2 soit six semaines plus tard.

Au contrôle à six semaines, si les lésions sont toujours stables, une 5^e injection est réalisée et le contrôle suivant sera fixé à 6 + 2 semaines, soit à huit semaines.

Au contraire, si lors de ce contrôle à six semaines l'AV a diminué et que les néovaisseaux sont réactivés avec une évidence de reperméabilisation à l'OCT, l'injection d'anti-VEGF est réalisée et le délai du contrôle est raccourci de deux semaines soit fixé à quatre semaines, le délai maximum étant a priori de 12 semaines.

Le traitement est donc réalisé à chaque visite et c'est le délai de réinjection qui est personnalisé, basé sur la réponse du patient au traitement.

Deux études rétrospectives [9,10] ont rapporté des résultats particulièrement intéressants. Elles ont toutes les deux rapporté un maintien du gain fonctionnel obtenu après la phase d'induction avec un nombre d'injections respectivement de $7,8 \pm 1,3$ et de 8,3. La période maximale d'extension était respectivement de 12 semaines [9] et de 79,9 jours [10].

Le coût de traitement annuel par patient était en moyenne de 16 114 dollars. Le coût moyen annuel dans les études MARINA, ANCHOR et PrONTO était respectivement de 28 314 et de 15 880 dollars [10].

En pratique

Le traitement des NVC en pratique clinique quotidienne se plie donc à deux évidences cliniques prouvées : la meilleure acuité visuelle moyenne est obtenue après une période d'induction de trois injections à un mois d'intervalle et le meilleur suivi est un suivi mensuel assorti d'injections intravitréennes en cas de signes d'activité néovasculaire (figure 1).

Après les trois premières injections d'induction, plusieurs situations peuvent se présenter :

- le patient répond favorablement au traitement avec assèchement des phénomènes exsudatifs,

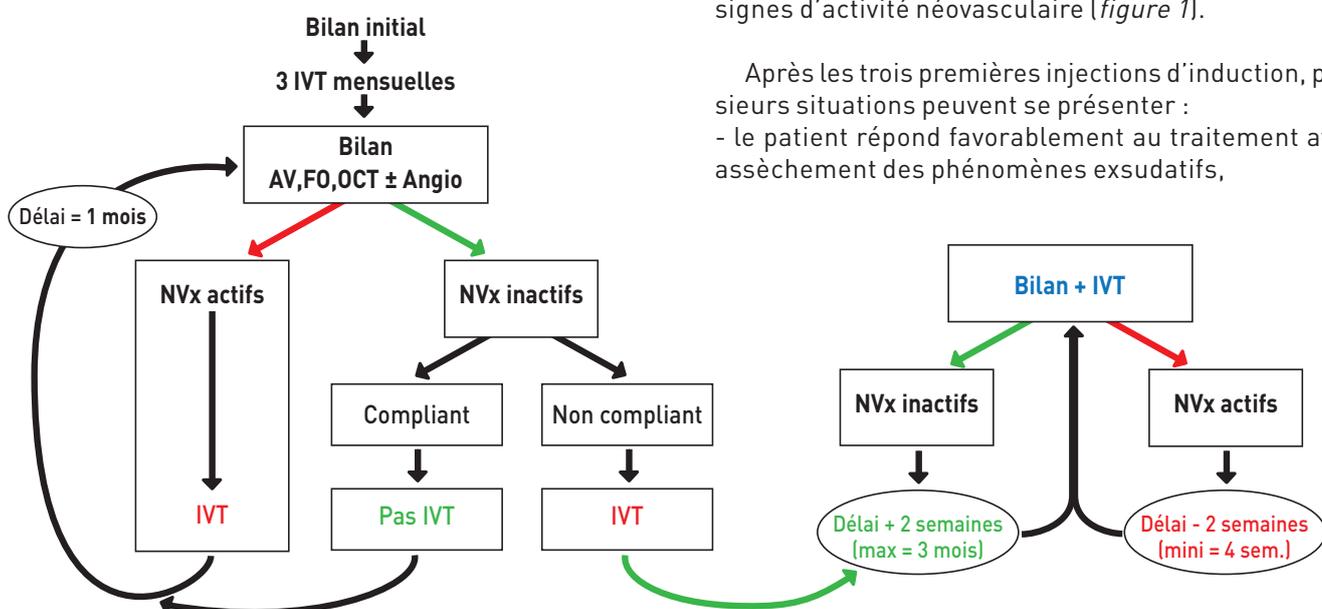


Figure 1. Schéma du protocole de suivi et de réinjection d'anti-VEGF.

Dossier DMLA

- le patient répond partiellement au traitement,
- le patient ne répond pas au traitement,
- le patient cesse de répondre au traitement.

Le patient est bon répondeur

Un contrôle mensuel est proposé, basé sur la mesure de l'AV et de l'OCT afin de dépister à chaque contrôle la résurgence de l'activité néovasculaire qui indiquera la nécessité d'un retraitement, schéma de traitement *pro re nata* (PRN).

Si le suivi strictement mensuel est problématique ou aléatoire, on peut proposer, dès lors que la néovascularisation est désactivée, de pratiquer systématiquement une injection intravitréenne de ranibizumab et d'étaler le délai de surveillance de deux semaines supplémentaires à chaque fois.

Si au cours d'un contrôle, des signes d'activité néovasculaire réapparaissent, une injection de ranibizumab est réalisée et le délai de contrôle est raccourci de deux semaines.

C'est le schéma de suivi « *Treat and Extend* » qui permet de réduire le nombre de visites en maintenant le bénéfice de l'acuité visuelle obtenu après les trois premières injections d'induction [7].

Le patient est moyennement répondeur

On note une amélioration des phénomènes exsudatifs et de l'AV avec, cependant, persistance de signes d'activité néovasculaire.

Il faut continuer les injections mensuelles tant que l'activité néovasculaire est persistante. En général, l'AV reste stable ou s'améliore et les phénomènes exsudatifs se réduisent progressivement à chaque visite. L'amélioration est lentement progressive et l'assèchement des phénomènes exsudatifs nécessite une persévérance dans le suivi mensuel et dans la répétition des injections intravitréennes de ranibizumab. Dès l'obtention de cet assèchement des phénomènes exsudatifs, on peut proposer l'alternative PRN/TER.

Le patient ne répond pas au traitement

Les trois injections d'induction n'ont eu aucune incidence sur l'AV et sur les phénomènes exsudatifs avec parfois même une aggravation du tableau clinique.

Indiscutablement, le traitement en monothérapie par ranibizumab est insuffisant. Il faut alors se poser la question des associations thérapeutiques, notamment l'association à une thérapie photodynamique à la Visudyne® (PDT), particulièrement efficace au cours de la vasculopathie polypoïdale idiopathique [11,12]. Il faut

pour cela avoir assuré un diagnostic lésionnel et avoir identifié la forme clinique en utilisant tous les moyens diagnostiques nécessaires, particulièrement l'angiographie au vert d'infraçyanine qui a, dans ce cas de figure précis, un double intérêt : celui d'identifier les lésions polypoïdales exsudatives et de guider le traitement par PDT [13].

En cas d'inefficacité de la bithérapie, l'association au cas par cas, notamment dans les formes cliniques particulièrement exsudatives, à une injection d'acétone de triamcinolone est discutée. Elle est unique, exceptionnellement répétée, et associée à des injections mensuelles de ranibizumab.

Le patient ne répond plus au traitement (tachyphylaxie)

Un patient bon répondeur (c'est-à-dire assèchement des phénomènes exsudatifs après de multiples réinjections de ranibizumab, indiquées et réalisées au cours de reperméabilisations ou de récidives néovasculaires) cesse de répondre favorablement et les phénomènes exsudatifs ne se résorbent que partiellement après injection de ranibizumab.

S'agit-il d'une moins bonne réponse ou d'une insuffisance de traitement ? Pour le savoir, il est parfois nécessaire de réaliser une deuxième induction de trois injections mensuelles. Si les phénomènes exsudatifs disparaissent comme au début du traitement, on considère que le patient reste un bon répondeur et peut de nouveau bénéficier d'un des deux schémas de suivi PRN ou TER. Dans le cas contraire, si les phénomènes exsudatifs ne régressent pas en dépit de cette nouvelle induction, on peut proposer, comme en cas de non-réponse initiale, une association thérapeutique avec une photothérapie dynamique utilisant la Visudyne®.

La tachyphylaxie, définie comme une diminution de la réponse thérapeutique à un médicament après administration répétée, a récemment été documentée pour des IVT de bevacizumab et de ranibizumab dans le traitement de la DMLA exsudative. Son mécanisme dans ce contexte n'est pas clair et l'hypothèse émise de la formation d'anticorps circulants neutralisants (NAb) contre le bevacizumab peut être contributive. L'existence de ces anticorps neutralisants contre le ranibizumab a déjà été documentée. Une étude de cinq patients a montré la corrélation positive entre l'augmentation de ces anticorps circulants neutralisants le ranibizumab et le développement de leur tachyphylaxie [14].

Bibliographie

1. Dadgostar H, Waheed N. The evolving role of vascular endothelial growth factor inhibitors in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eye* 2008;22:761-7.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
3. Brown DM, Kaiser PK, Michels M *et al.* Ranibizumab *versus* verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
4. Regillo CD, Brown DM, Abraham P *et al.* Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-48.
5. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ *et al.* An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-83.
6. 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;148:43-58.
7. Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol* 2007;144:627-37.
8. Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:679-80.
9. Oubraham H, Cohen SY *et al.* inject and extend dosing *versus* dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2010 Sep 18. Epub ahead of print.
10. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH *et al.* A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010;117:2134-40.
11. Stangos AN, Gandhi JS, Nair-Sahni J *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration refractory to ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2010 Nov;150(5):666-73.
12. Cho M, Barbazetto IA, Freund KB. Refractory neovascular age-related macular degeneration secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2009 Jul;148(1):70-8.
13. Lim TH, Laude A, Tan CS. Polypoidal choroidal vasculopathy: an angiographic discussion. *Eye (Lond)* 2010 Mar;24(3):483-90.
14. Forooghian F, Chew EY, Meyerle CB *et al.* Investigation of the role of neutralizing antibodies against bevacizumab as mediators of tachyphylaxis. *Acta Ophthalmol* 2009 Nov 7. Epub ahead of print.