



DMLA néovasculaire : que faire en présence de liquide sous-rétinien résiduel ?

Valérie Krivosic

Environ 25% des patients avec une dégénérescence maculaire néovasculaire traités par anti-VEGF présenteraient une résistance immédiate ou secondaire. Plusieurs mécanismes seraient à l'origine de cette résistance : des facteurs de prédisposition génétique ; des mécanismes pharmacologiques tels que la sécrétion d'anticorps dirigés contre la molécule anti-VEGF en cas de tachyphylaxie, ou la transformation du néovaisseau choroïdien, le rendant moins réactif au traitement ; ou encore des modifications de la production de facteurs angiogéniques ou inflammatoires en réaction au traitement.

Les anti-VEGF ne permettent qu'une stabilisation de la taille des néovaisseaux choroïdiens (NVC). En pratique clinique, il est nécessaire de réaliser une « phase d'induction » de 3 injections mensuelles. Puis, afin de maintenir l'effet angiostatique dans le temps, il faut ensuite poursuivre par une « phase d'entretien » dont l'objectif est de réaliser le moins d'injections possible. Le meilleur biomarqueur permettant de détecter la reprise évolutive d'un NVC est la présence de fluide en tomographie en cohérence optique (OCT). Ce fluide, ou liquide, est retrouvé sous la forme d'un décollement séreux rétinien (DSR) ou d'un œdème maculaire cystoïde (OMC). Il provient d'une extravasation au travers de la paroi des NVC. Le traitement par anti-VEGF est considéré comme efficace quand le fluide disparaît totalement. Et donc, la présence de fluide 4 semaines après une dernière injection est un signe de mauvaise réponse au traitement. De multiples termes ont été proposés dans la littérature afin de décrire cette « résistance » au traitement : *incomplete response, poor response, nonresponse, unresponsive, tolerance, tachyphylaxis, treatment resistant, resistance to anti-VEGF, refractory to anti-VEGF, resistance to anti-VEGF treatment, refractory neovascular AMD, recalcitrant neovascular AMD, recurrent neovascular AMD, et treatment-resistant neovascular AMD*. Il semble important de souligner qu'un patient « sec » 4 semaines après une dernière injection d'anti-VEGF, puis qui récidive à 6 semaines, n'est pas un patient résistant. En effet, environ 20% des patients nécessitent des injections toutes les

4 semaines [1]. La résistance peut être observée dès le début du traitement ou apparaître secondairement. On parle alors de tachyphylaxie.

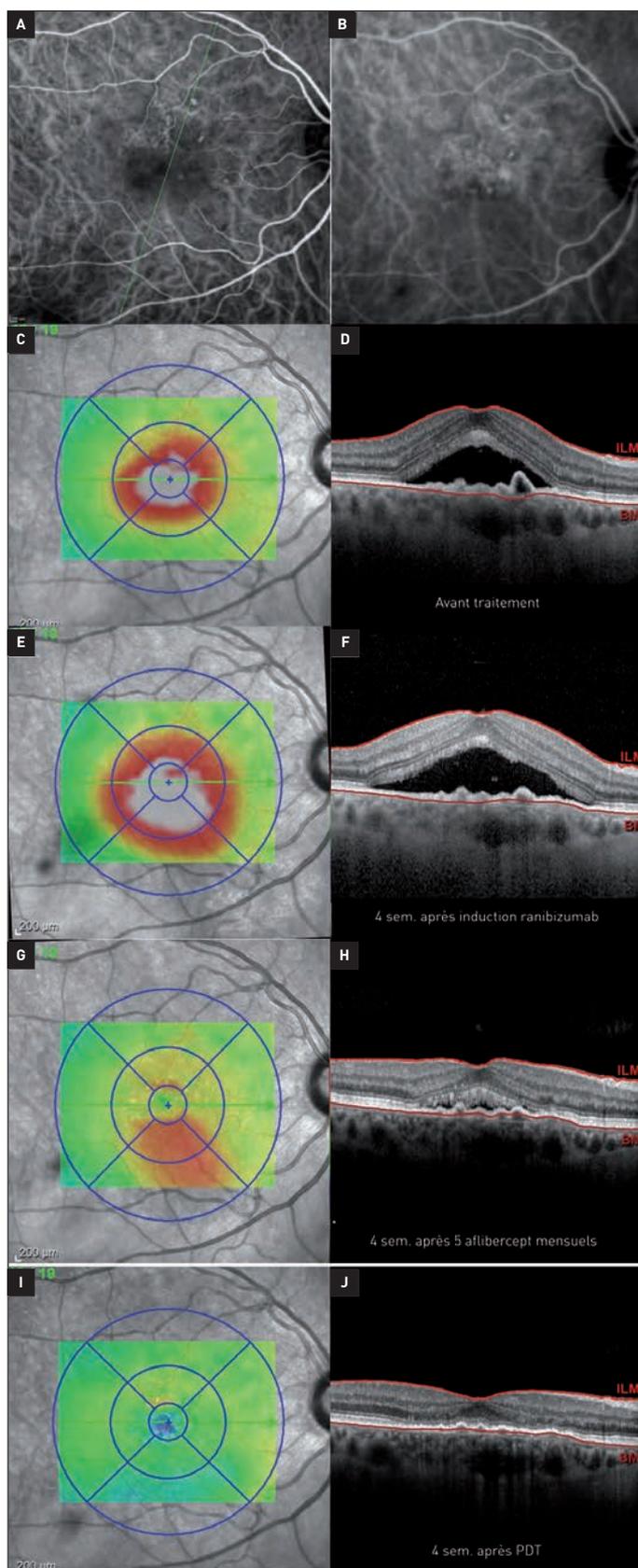
Conduite à tenir en cas de résistance aux anti-VEGF

Remettre en cause le diagnostic

En cas de résistance immédiate, il semble raisonnable, dans un premier temps, de remettre en cause son diagnostic. Il faut alors renouveler l'imagerie permettant d'identifier le NVC, en particulier l'angiographie à la fluorescéine, l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG), et l'OCT-A. Un piège diagnostique classique est le dépôt de matériel partiellement fragmenté qui peut mimer un DSR.

En cas d'inefficacité des anti-VEGF en monothérapie, il faut également penser à rechercher une vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) ou une chorioïdite séreuse centrale néovascularisée (CRSCn). Ces 2 entités appartiennent au spectre des pachychoroïdes. Chez des patients de plus de 50 ans, leur présentation peut mimer une DMLAn. Les anti-VEGF seraient moins efficaces en monothérapie que dans la DMLAn. Dans la VPC, l'angiographie ICG permet de bien visualiser le réseau choroïdien anormal auquel les polypes sont appendus. La photothérapie dynamique à la visudine (PDT) peut permettre d'assécher la rétine (*figure 1*) [2]. Dans la CRSCn, on retrouve les dilatations des veines choroïdiennes en ICG et la présence de patchs d'hyperfluorescence au temps intermédiaire. La PDT ciblée sur ces patchs d'hyperfluorescence peut également permettre de stopper les fuites de liquide dans la rétine dans un certain nombre de cas.

Centre ophtalmologique de l'Odéon,
hôpital Lariboisière, université Paris Sorbonne



Changer de molécule

Une fois le diagnostic confirmé, il est possible d'affirmer la résistance à la molécule anti-VEGF injectée en cas de persistance de fluide malgré des injections toutes les 4 semaines. Dans ce cas, la meilleure stratégie consiste alors à changer de molécule. Deux molécules sont actuellement commercialisées, le ranibizumab et l'aflibercept. Elles ont une efficacité similaire dans la DMLAn [3]. En cas de résistance à l'une, il semble licite de basculer vers l'autre. Il faut alors réaliser une nouvelle phase d'induction de 3 injections mensuelles, puis poursuivre par une phase d'entretien adaptée au patient. Le changement de molécule permettrait une réduction significative de la quantité de fluide maculaire [4].

Augmenter la dose du médicament

Malheureusement, parfois aucune des 2 molécules ne permet d'obtenir un assèchement complet de la macula. Il faut alors augmenter la dose du médicament injecté. Cela peut se faire en augmentant la quantité de produit, c'est-à-dire en injectant 0,1 ml plutôt que 0,05 ml, ou en raccourcissant l'intervalle entre 2 injections à 3 semaines.

Figure 1. *Patiente de 71 ans présentant une dégénérescence maculaire néovasculaire de l'OD.*

A et B. Temps précoce et tardif de l'angiographie au vert d'indocyanine initiale. On visualise la présence d'un réseau choroïdien anormal avec au moins 2 petits polypes. L'acuité visuelle est de 20/63.

C et D. Mapping et coupe radiaire de l'examen en tomographie en cohérence optique structurel (OCT) initial. On retrouve un décollement séreux rétinien. On visualise également le soulèvement de l'épithélium pigmentaire rétrofovéolaire correspondant à la néovascularisation choroïdienne. Il y a probablement un petit polype à ce niveau. La choroïde est d'épaisseur normale, voire augmentée.

Étant donné la localisation rétrofovéolaire du réseau choroïdien anormal, il est décidé de traiter la patiente par des anti-VEGF en monothérapie en première intention. Une phase d'induction de 3 ranibizumab est réalisée.

E et F. Mapping et coupe radiaire de l'OCT réalisée 4 semaines après la troisième injection. La quantité de fluide a augmenté. On décide de changer de molécule. Une phase d'induction de 3 injections mensuelles d'aflibercept est réalisée.

G et H. Mapping et coupe radiaire de l'OCT réalisée 4 semaines après une cinquième injection mensuelle d'aflibercept (3 de la phase d'induction, suivies de 2 injections mensuelles). On constate une nette régression du fluide maculaire. Il persiste néanmoins un petit DSR. On pose alors l'indication d'une photothérapie dynamique à la visudyne (PDT). Le spot que l'on réalise englobe la totalité du réseau choroïdien anormal ainsi que les polypes. L'acuité visuelle oscille entre 20/100 et 20/63.

I et J. Mapping et coupe radiaire de l'OCT réalisée 4 semaines après la PDT. Le fluide maculaire a totalement disparu. Les injections d'aflibercept sont poursuivies selon un schéma « treat and extend ». La patiente améliore son acuité visuelle à 20/25.

Clinique

L'étude SAVE a évalué l'intérêt de l'injection de 2 mg (soit 4 fois plus que la dose standard, qui est de 0,5 mg) de ranibizumab dans ces formes résistantes. Une nette réduction de la quantité de fluide maculaire a été observée au bout de 12 mois de suivi, ainsi qu'une discrète amélioration de l'acuité visuelle (+4,5 lettres ETDRS) [5]. L'intérêt d'une double dose d'aflibercept a également été étudié chez des patients résistants aux traitements anti-VEGF standard. Au bout de 16 mois de suivi, il avait été possible d'obtenir un assèchement complet de la rétine dans 39% des cas. Une amélioration de l'acuité visuelle d'une ligne ou plus était retrouvée dans 45% des cas. Aucun effet secondaire grave oculaire ou général n'a été rapporté [6]. Il semble ainsi qu'il ne soit pas toxique de doubler la dose d'anti-VEGF injectée, qu'il s'agisse du ranibizumab ou de l'aflibercept, et que à ces doses, il soit possible de venir à bout des cas de DMLAn récalcitrants.

Si rien ne marche, attendre les nouvelles molécules

Enfin, il n'est parfois pas possible d'assécher la rétine quelles que soient la molécule et la dose injectée. Il semble néanmoins justifié de continuer à traiter ces patients afin de limiter l'extension du NVC en attendant la commercialisation d'une nouvelle molécule. Plusieurs molécules sont en cours d'évaluation dans des phases II et III. Le brolocizumab devrait être disponible d'ici à la fin de l'année. Il s'agit d'un petit morceau du ranibizumab dont

l'affinité pour le VEGF a été augmentée. Par ailleurs, sa petite taille lui permettrait de mieux pénétrer dans la rétine. Les résultats des études de phase III sont une non-infériorité du brolocizumab par rapport à l'aflibercept. Par ailleurs les injections pourraient n'être réalisées que toutes les 12 semaines [7].

Peut-on tolérer du fluide résiduel ?

Quel que soit le schéma de traitement utilisé, les patients traités pour une DMLAn auront à un moment ou à un autre une réactivation du NVC et du fluide dans la macula. Le type de fluide pourrait apporter des éléments pronostiques. Ainsi, le fluide intrarétinien, c'est-à-dire les kystes intrarétiniens d'OMC, seraient associés à une altération de la vision plus sévère que le fluide sous-rétinien, qui correspond au DSR. Cela a été observé avant l'initiation du traitement et au bout de 1 et 5 ans de suivi dans l'étude CAAT entre autres [8]. La dilacération de la rétine par les kystes de l'OMC pourrait expliquer en partie le moindre niveau d'acuité visuelle. Par ailleurs, les OMC sont plus souvent retrouvés avec les NVC de type 2 et les anastomoses chorioretiniennes (ACR). Le mode de cicatrisation des NVC de type 2 sous anti-VEGF est une fibrose intrarétinienne qui est bien sûr délétère pour l'acuité visuelle quand celle-ci englobe la macula. Les ACR

sont quant à elles souvent associées à un phénotype de DMLA qui évolue rapidement vers l'atrophie. Ces 2 modes évolutifs expliquent également en partie pourquoi la présence d'un OMC est de moins bon pronostic dans la DMLAn. Les DSR sont plus souvent associés à des NVC de type 1. Ce type de NVC situé sous l'épithélium pigmentaire est moins délétère pour l'acuité visuelle. À court terme, c'est-à-dire jusqu'à 2 ans de suivi, les réactivations néovasculaires sous la forme de DSR sembleraient ainsi tolérables sur le plan de l'acuité visuelle [9].

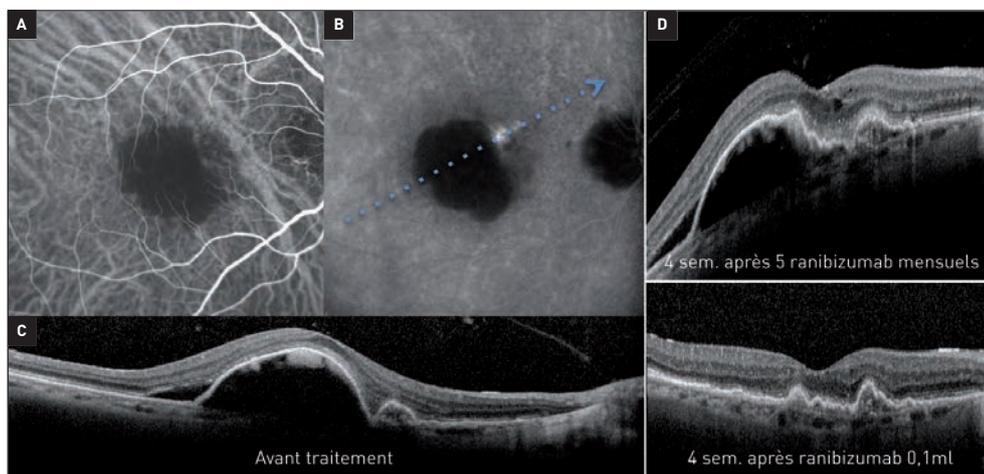


Figure 2. Patient de 85 ans présentant un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) néovascularisé de l'œil droit. **A et B.** Temps précoce et tardif de l'angiographie au vert d'indocyanine montrant le hot spot sur le bord du DEP correspondant à la néovascularisation. **C.** Coupe radiale de l'examen en tomographie en cohérence optique passant par le néovaisseau avant traitement. Il y a un DEP et un décollement séreux rétinien (DSR). **D.** 4 semaines après 5 injections mensuelles de ranibizumab. Le DEP ne s'est pas affaissé. Il y a une petite rétraction du néovaisseau entraînant un plissement de l'épithélium pigmentaire. Le DSR ne s'est pas résorbé. Devant cette résistance au ranibizumab, on décide de doubler la dose injectée. **E.** Coupe radiale de l'OCT réalisée 4 semaines après une seule injection de 0,1 ml de ranibizumab. On observe un affaissement du DEP et une résorption du DSR.

Conclusion

Il semble encore raisonnable d'avoir pour objectif un assèchement de la rétine le plus complet possible dans la DMLAn. Un petit DSR stable pourrait être tolérable à court terme. Il ne faut néanmoins pas oublier que l'expérience des anti-VEGF en pratique clinique fait que la mauvaise observance résultant en de multiples récives est délétère à moyen terme pour l'acuité visuelle. Le pronostic visuel de la DMLAn ne dépend de toute façon pas seulement du contrôle de l'activité néovasculaire. Il dépend également du type de NVC, de sa localisation par rapport à la macula, de son mode de cicatrisation et du phénotype de l'atrophie auquel il est associé. Le seul élément qu'il est possible de contrôler est l'activité néovasculaire. Deux molécules le permettent actuellement. L'adaptation des protocoles et des dosages permet de venir à bout de la majorité des NVC. De nouvelles molécules sont en cours d'évaluation. La plus avancée et bientôt commercialisée est le brolucizumab.

Références bibliographiques

- [1] Barthelmes D, Nguyen V, Daien V *et al.* Two year outcomes of "treat and extend" intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2018;38(1):20-8.
- [2] Koh A, Lee WK, Chen L-J *et al.* EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012;32(8):1453-64.
- [3] Heier JS, Brown DM, Chong V *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-48.
- [4] Spooner K, Hong T, Wijeyakumar W, Chang AA. Switching to aflibercept among patients with treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration: a systematic review with meta-analysis. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:161-77.
- [5] Brown DM, Chen E, Mariani A *et al.* Super-dose anti-VEGF (SAVE) trial: 2.0mg intravitreal ranibizumab for recalcitrant neovascular macular degeneration-primary end point. *Ophthalmology*. 2013;120(2):349-54.
- [6] You QS, Gaber R, Meshi A *et al.* High-dose high-frequency aflibercept for recalcitrant neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2018;38(6):1156-65.
- [7] Dugel PU, Koh A, Ogura Y *et al.* HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-84.
- [8] Sharma S, Toth CA, Daniel E *et al.* Macular morphology and visual acuity in the second year of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2016;123(4):865-75.
- [9] Arnold JJ, Markey CM, Kurstjens NP, Guymer RH. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration-a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: the FLUID study. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:31.