

Les schémas thérapeutiques dans la DMLA

Vincent Gualino¹, Florence Coscas², Franck Fajnkuchen³, Martine Mauget-Fajsse⁴, Benjamin Wolff⁵

Le traitement de la DMLA exsudative a été révolutionné par l'avènement des anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) qui a permis d'apporter une amélioration fonctionnelle chez des patients pour lesquels le pronostic visuel était jusqu'alors peu favorable. Cet article fait le point sur les principaux protocoles de traitement en comparant leurs modalités de réalisation, leurs avantages et inconvénients.

Trois molécules d'anti-VEGF sont actuellement disponibles dans cette indication : le bevacizumab (Avastin®), hors AMM, le ranibizumab (Lucentis®) et l'aflibercept (Eylea®). Utilisées idéalement, ces molécules permettent d'obtenir en moyenne un gain visuel entre 7 et 11 lettres ETDRS à un an suivant les différentes études (MARINA [1], ANCHOR [2], CATT [3], IVAN [4], VIEW 1 et 2 [5]). À l'intérieur d'une même étude, lorsque le protocole d'injection est le même, on ne retrouve pas de supériorité d'une molécule par rapport aux autres. Au-delà du choix de la molécule, le choix du protocole reste donc essentiel pour tenter d'obtenir un gain visuel maximal.

Le protocole idéal serait d'avoir un nombre de contrôles et d'injections le plus bas possible tout en garantissant un résultat fonctionnel optimal, et ceci quel que soit le patient.

Les protocoles à régime fixe : mensuel, bimestriel ou trimestriel

Après une phase d'induction commune de 3 injections mensuelles, on injecte tous les patients à intervalle régulier. Cet intervalle peut être de 1, 2 ou 3 mois ou toute autre période. On peut aussi rester sur ce régime le temps que l'on souhaite : 3 mois en mensuel pour le traitement d'induction communément réalisé par exemple, ou 6 mois, 1 an, voire plusieurs années.

On ne peut pas parler de protocoles réactifs (injecter au moment de la récurrence) ou proactifs (injecter avant la récurrence) car, en fonction de l'intervalle de traitement choisi et selon les patients, les injections seront proactives ou non sans que l'on sache dans quel groupe se situe le patient.

Avantages

- Simplicité d'organisation et de compréhension pour le patient et le médecin.
- Obtention d'un gain visuel optimal avec les protocoles mensuels et bimestriels.
- Réduction du nombre de visites de contrôle.

Inconvénients

- Suivi « lourd » et nombre d'injections important pour un régime mensuel.
- Potentiel sur-traitement « aveugle » de certains patients qui nécessiteraient moins d'injections.

Tableau I. Principaux résultats des études des protocoles à régime fixe.

Études à 1 an	Anchor Lucentis® [2]	Marina Lucentis® [1]	CATT Lucentis® [3]	CATT Avastin® [3]	VIEW Lucentis® [5]	VIEW Eylea® [5]	VIEW Eylea® [5]	Cohen 2013 Lucentis® [11]	PIER Lucentis® [6]
	Gain AV	+11,3	+7,2	+8,5	+8	+8,7	+9,3	+8,4	+8,4
Nbre d'IVT	12	12	11,7	11,9	12,3	12,3	7,5	+8,7	6
Études à 2 ans			CATT Lucentis® [3]	CATT Avastin® [3]					
Gain AV			+8,8	+7,8					
Nbre d'IVT			22,4	23,4					

En bleu : régime mensuel ; en jaune : 3 injections mensuelles puis bimestrielles ; en rouge : 3 injections mensuelles puis trimestrielles.

1. Clinique Honoré-Cave, Montauban ; CHU Paule-de-Viguer, Toulouse ; Hôpital Lariboisière, Paris.

2. Service d'ophtalmologie du Pr Souied, Centre hospitalier intercommunal, Créteil. 3. Centre d'imagerie et de laser, Paris ; service d'ophtalmologie du Pr Chaine, Hôpital Avicenne, Bobigny. 4. Service du Pr Sahel, Fondation A. de Rothschild, Paris. 5. Fondation A. de Rothschild, Paris ; Centre d'exploration de la rétine Kleber, Lyon.

- Potentiel sous-traitement «aveugle» de certains patients qui nécessiteraient plus d'injections.
- Plus on choisit un intervalle long (> 2 mois), plus on augmente la part de patients sous-traités et moins bon est le gain visuel moyen.
- Théoriquement, aucune imagerie entre les injections n'est nécessaire, ce qui donne à l'ophtalmologiste une sensation de ne plus avoir de contrôle sur le traitement.

Les protocoles à la demande ou «*pro re nata*» (PRN)

On parle aussi de protocoles réactifs : on traite lorsque l'on observe une récurrence.

Après une phase d'induction commune de 3 injections mensuelles, on surveille le patient à intervalle régulier et on ne le traite qu'au moment où l'on détecte une reprise de l'activité néovasculaire. Les critères d'une reprise néovasculaire exsudative peuvent être variables d'une étude à l'autre mais sont globalement guidés par les signes OCT, une baisse visuelle ou l'apparition d'hémorragies au fond d'œil.

Les différents PRN possibles

- On peut surveiller le patient de façon mensuelle stricte : PRN simple strict (étude PRONTO, CATT).
- On peut essayer de surveiller le patient de façon mensuelle, mais de façon moins stricte : PRN «*light*» qui correspond à l'attitude la plus fréquente en pratique courante (études «*Real Life*»).
- On peut décider de réaliser plusieurs injections mensuelles à chaque récurrence : PRN «renforcé» préconisé dans l'étude IVAN.
- On peut décider de réaliser un traitement systématique à intervalle régulier, même en l'absence de récurrence : PRN «capé» (étude VIEW lors de la 2^e année).

Avantages

- Essayer de trouver le nombre adéquat d'injections pour chaque patient.
- Permet de réduire, pour certains patients, le nombre d'injections par rapport à un protocole à régime fixe sans diminuer le gain visuel si la surveillance est mensuelle.

- Permet d'augmenter le nombre d'injections par rapport à un protocole à régime fixe pour certains patients qui le nécessitent.
- Permet de suivre le patient régulièrement (bilan fonctionnel et anatomique), ce qui permet à l'ophtalmologiste de mieux connaître et comprendre chaque patient et d'adapter sa thérapeutique le cas échéant.

Inconvénients

- Nécessite un suivi mensuel strict pour avoir un gain visuel optimal dans un PRN simple.
- Nombre de visites de contrôle important.
- Nécessite d'injecter le patient le jour du contrôle ou rapidement après (moins de 5 jours) pour avoir un gain visuel optimal.
- Difficile à mettre en place de façon stricte en pratique courante, donc des résultats visuels moins convaincants dans les études «*Real Life*».
- Nécessite un régime renforcé ou capé pour assouplir la surveillance mensuelle stricte tout en conservant un gain visuel optimal.

Les protocoles *Treat and Extend*

On parle aussi de protocoles «proactifs» car on va essayer de traiter la récurrence avant qu'elle n'arrive.

La stratégie *Treat and Extend*

- On traite les patients mensuellement jusqu'à disparition de l'exsudation à l'OCT.
- Après disparition de tout liquide, l'intervalle jusqu'à la visite suivante est rallongé de deux semaines (contrôle à 6 semaines).
- Si à 6 semaines, il n'y a pas de signe de récurrence : le patient bénéficie d'une nouvelle injection et l'intervalle jusqu'à la visite suivante est rallongé de deux semaines (contrôle à 8 semaines).
- Si à 8 semaines, il n'y a pas de signe de récurrence : le patient bénéficie d'une nouvelle injection et l'intervalle jusqu'à la visite suivante est rallongé de deux semaines.
- Ensuite, s'il n'y a pas de récurrence : on continue à injecter (*Treat*) et allonger progressivement l'intervalle de deux semaines supplémentaires (*Extend*) jusqu'au contrôle suivant et ainsi de suite jusqu'à un intervalle de retraitement de 12 semaines maximum.
- Si à l'occasion d'une visite, on constate une récurrence : on aura alors pu définir quelle est la durée limite d'efficacité du produit pour le patient en question et revenir au délai précédent.

Tableau II. Principaux résultats des études des protocoles à la demande (régime mensuel).

Études à 1 an	Pronto 1 an Lucentis® ^[7]	Pronto 2 ans Lucentis® ^[7]	CATT 1 an Lucentis® ^[3]	CATT 1 an Avastin® ^[3]	Oubraham Lucentis® ^[8]	Cohen 2009 Lucentis® ^[9]
Gain AV	+9,3	+11,1	+6,8	+5,9	+2,3	+0,7
Nbre d'IVT	5,6	9,9	6,9	7,7	5,2	3,79
Nbre de visites	12	24	12	12	8,8	8

Clinique

(délai limite : moins deux semaines). Et on continuera ensuite à injecter à ce rythme (tout en surveillant systématiquement le patient avant l'injection).

Tableau III. Principaux résultats des études des protocoles Treat and Extend (régime mensuel).

Études à 1 an	Oubraham [8]	Toalster [10]
Gain AV	+10,8	+7
Nbre d'IVT	7,8	8
Nbre de visites	8,5	7

Les avantages

- Préserve de la récurrence : le patient serait ainsi protégé (en injectant avant que la récurrence ne survienne) des conséquences néfastes d'une récurrence (complications hémorragiques, rebond œdémateux...).
- Permet de réduire le nombre de visites tout en maintenant un objectif visuel favorable.
- Il n'y a pas de verdict : le patient sait qu'il va être réinjecté, ce qui diminue son anxiété.
- Stratégie personnalisée qui tient compte des particularités du patient puisqu'elle comporte un premier temps visant à établir l'intervalle de récurrence propre à chaque patient.

Les inconvénients

- Approche jamais validée à ce jour par aucune étude prospective randomisée contrôlée.
- Conduit à des injections probablement inutiles. Un certain nombre de patients ne nécessitent que de peu d'injections.
- Impose une bonne compréhension du protocole par le patient.
- Nécessite d'injecter le patient le jour du contrôle ce qui est parfois une contrainte en termes d'organisation.

Les autres éléments clés qui influencent le choix d'un protocole

Le choix d'un protocole que l'on peut parfaitement réaliser conditionne, nous l'avons vu, l'obtention d'un gain visuel optimal.

L'analyse des différentes études nous montre que le profil évolutif des patients peut être très différent. Cela va du patient pour lequel 3 injections mensuelles d'induction seront suffisantes et qui ne récidivera pas, au patient nécessitant des injections mensuelles strictes pour contrôler les phénomènes exsudatifs.

L'organisation de l'activité : il est plus difficile d'organiser les injections le jour même du contrôle que de les

regrouper lors d'une même session. Aux États-Unis, les injections peuvent se faire au fauteuil ou dans une salle non dédiée, ce qui facilite cette organisation. Cette prise en charge n'est actuellement pas réalisée en France. La possibilité d'avoir l'ensemble du plateau technique avec une unité de lieu (consultations, examens complémentaires et salle d'injection) pèse aussi sur le choix d'un protocole.

La compliance et la motivation de chaque patient ainsi que les potentiels freins matériels : un patient isolé, qui se déplace mal ou dont la prise en charge ne permet pas un remboursement intégral des frais, ne pourra pas respecter sur le long terme un suivi mensuel strict et des injections (nombreuses) différées par rapport au jour du contrôle. La tendance sera alors d'espacer au maximum les injections avec le moins de contrôles possible.

À l'inverse, un patient sans contraintes particulières, ayant parfaitement compris l'enjeu et les différents protocoles, sera demandeur à juste titre d'un suivi très régulier avec le nombre de contrôles et d'injections nécessaire à l'obtention d'un gain visuel optimal.

Assécher absolument ne signifie pas automatiquement une meilleure acuité visuelle : la néovascularisation peut jouer un rôle positif dans l'apport d'oxygène aux différents éléments de la rétine. Certains résultats peuvent faire penser qu'une rétine « sèche » pourrait accélérer l'évolution de l'atrophie. Ces hypothèses seront probablement mieux définies avec des études ayant un suivi de plusieurs années.

La durée entre deux récurrences et les facteurs prédictifs vont prendre de plus en plus de place dans le choix du protocole : certaines études tendent à montrer que l'intervalle entre deux récurrences serait reproductible chez un même patient. Une fois cet intervalle mis en évidence par un suivi très rapproché en début de traitement, on peut adapter son protocole de suivi et son traitement.

Combien de temps cette intervalle de récurrence reste-t-il identique chez un même patient ? quand intercale-t-on les contrôles (acuité visuelle et imagerie) ? comment dépister les exceptions ?... autant de questions qui limitent l'application stricte de cette règle.

L'idéal consisterait à identifier les facteurs prédictifs initiaux qui pourraient nous montrer quel sous-groupe de patients va nécessiter un suivi très régulier avec de nombreuses injections et quel sous-groupe, au contraire, pourra avoir un suivi moins agressif.

Conclusion

Le choix d'un protocole est essentiel à l'obtention d'un gain visuel optimal. La connaissance des différentes

modalités permet de s'adapter en fonction de chaque patient et de sa pratique. On peut commencer par un protocole puis passer à un autre. Il est parfois préférable de

modifier notre pratique pour s'adapter à un protocole que de vouloir absolument imposer le protocole qui s'adapte à notre pratique.

Bibliographie

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419-31.
2. Brown DM, Kaiser PK, Michels M *et al.* Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1432-44.
3. Martin DF, Maguire MG, Fine SL *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1388-98.
4. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA *et al.* Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet.* 2013; Jul 18. [Epub ahead of print]
5. 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.
6. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(3):315-24 e1.
7. 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.
8. Oubraham 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.
9. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R *et al.* Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(3):409-13.
10. Toalster N, Russell M, Ng P. A 12-month prospective trial of inject and extend regimen for ranibizumab treatment of age-related macular degeneration. *Retina.* 2013;33(7):1351-8.
11. Cohen SY. Bimonthly ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. Poster ARVO, 3808 – B0118. *Ophthalmologica* 2013. Sous presse