



## Prise en charge au long cours de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

*Benjamin Wolff, Martine Mauget-Fajsse*

**E**n 2005, l'avènement des injections intravitréennes d'anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) a véritablement révolutionné le pronostic fonctionnel des patients présentant une DMLA dans sa forme néovasculaire. La commercialisation des anti-VEGF, actuellement utilisés en pratique quotidienne (ranibizumab et aflibercept), a été rendue possible grâce aux résultats des études pivotales (VIEW 1,2 pour l'aflibercept, MARINA et ANCHOR pour le ranibizumab) qui imposaient des schémas de traitement très rigoureux (injections mensuelles pour le ranibizumab et bimestrielles pour l'aflibercept) sur une période d'une ou 2 années.

Peu à peu, des protocoles de traitements visant à réduire le nombre d'injections intravitréennes et de visites, tout en conservant les excellents gains visuels observés dans les études, ont été proposés. Néanmoins, ces différents régimes, qu'ils soient fixes ou personnalisés, ont en commun d'exiger un grand nombre d'injections (en moyenne 7 injections par an) pour obtenir un résultat fonctionnel optimal.

Près de 10 ans après l'obtention de la première autorisation de mise sur le marché (AMM) du ranibizumab, se pose aujourd'hui la question du pronostic à long terme (plus de 5 ans) des patients traités par anti-VEGF et de leur prise en charge.

### Quels bénéfices nos patients peuvent-ils espérer au-delà de 5 ans ?

Plusieurs études nous donnent un aperçu du bénéfice visuel à long terme de ces traitements.

L'extension de l'étude VIEW1 à 6 ans a montré une perte des gains visuels progressive. Toutefois le protocole d'injections bimestrielles réalisé la première année avait été remplacé pendant 2 ans par des injections à la demande (PRN) puis par un schéma de type "treat and extend".

Une autre étude, l'étude SEVEN Up, réalisée chez les patients issus des études pivotales du ranibizumab a également montré une perte des gains visuels à long terme. Cette perte visuelle étant vraisemblablement liée à un espacement trop important des visites de suivi et de

l'intervalle de traitement (seulement 6,8 injections en moyenne pendant les 3 dernières années de suivi).

Il est important de noter que l'effectif de ces 2 études d'extension ci-dessus était très significativement réduit par rapport à l'effectif initial : 35 patients seulement sur 1217 pour VIEW 1 et 65 patients sur 648 pour SEVEN Up.

Le suivi des patients (traités selon un protocole PRN) inclus dans l'étude CATT après 5 ans de traitement a également mis en lumière des résultats décevants avec une perte visuelle de plus de 3 lettres par rapport à l'acuité visuelle initiale et ce quel que soit le produit employé (bevacizumab ou ranibizumab).

En revanche, l'étude de 1212 patients, issus du registre FRB (fight retinal blindness) et traités selon un protocole "treat and extend", a révélé un maintien du gain visuel après 3 ans. Ces bons résultats seraient liés selon les auteurs à un suivi très rigoureux et à des injections fréquentes (en moyenne tous les 2 mois). On retrouve cependant un fléchissement du gain visuel après 7 ans vraisemblablement lié à une progression des zones d'atrophie rétinienne.

*Centre ophtalmologique de la Maison Rouge, Strasbourg. Service du Dr Laurence Salomon, Centre d'Investigation Clinique, Fondation ophtalmologique A. de Rothschild, Paris.*

### Différents facteurs pourraient donc influencer sur les bénéfices visuels au long cours

*L'acuité visuelle initiale* : cette dernière est probablement un facteur à prendre en compte dès la prise en charge initiale d'un patient. Une étude non publiée, réalisée au sein du Centre ophtalmologique Maison Rouge, chez 65 patients conservant une acuité visuelle supérieure à 75 lettres (8/10<sup>e</sup>) après 5 ans de suivi, avait montré qu'une acuité initiale de plus de 70 lettres était hautement prédictive d'un pronostic final favorable.

*Le type de lésion néovasculaire traitée* : les néovaisseaux sous-épithéliaux (type 1 ou occultes) présenteraient un meilleur pronostic au long cours que les néovaisseaux préépithéliaux (type 2 ou visible) ou les anastomoses rétino-choroïdiennes (type 3).

Par ailleurs, une vasculopathie choroïdienne polypôïdale devra être systématiquement recherchée en raison du pronostic anatomique et fonctionnel plus sombre de cette forme clinique. Le traitement sera classiquement plus complexe (injections d'anti-VEGF associées à une ou plusieurs séances de photothérapie dynamique) et souvent émaillé de complications hémorragiques dont il faudra informer les patients.

*Le développement d'une atrophie de la couche des photorécepteurs dans l'aire maculaire*, lié à l'évolution naturelle de la maladie. Une étude récente sur 6 ans, a en effet montré que la majorité des patients développent une atrophie maculaire après de nombreuses années de traitement par anti-VEGF. Mais c'était la présence de pseudo-drusen réticulés, d'une dégénérescence kystique de la rétine ou d'un décollement postérieur du vitré qui semblaient être corrélés à une extension des zones d'atrophie maculaire. Le nombre d'injections d'anti-VEGF ou le temps du traitement ne paraissent pas influencer sur l'aggravation de ce paramètre.

*Un suivi trop espacé et un régime de traitement insuffisamment rigoureux* : ces deux écueils sont malheureusement toujours associés à une perte visuelle au long cours avec le risque de développement de tissu fibrovasculaire dans l'aire maculaire.

### Comment suivre nos patients au-delà de 5 ans ?

Le maintien du gain visuel après plus de 5 ans de suivi demeure un véritable défi. Plusieurs enseignements peuvent être tirés des différentes études que nous venons de rapporter.

*Le bilan étiologique initial restera fondamental*. La présence d'une néovascularisation sous épithéliale, sans fibrose ni lésion atrophique sévère, associée à une acuité visuelle conservée représentent les facteurs associés à un meilleur pronostic. L'analyse précise de ces différents paramètres permettra d'adapter notre discours dès la

première visite.

*La rigueur de la prise en charge* de nos patients doit être la priorité même après plusieurs années de suivi. L'ophtalmologiste doit savoir et être convaincu qu'un espacement trop important des visites et/ou des traitements est malheureusement presque toujours associé à un décrochage de l'acuité visuelle. Les régimes de traitement dits pro-actifs ("treat and extend" ou injections à intervalle fixe) représentent une des solutions pour éviter cet écueil. Une mise en œuvre de tels régimes avec des injections programmées à l'avance est souvent mieux acceptée qu'un PRN où l'injection intravitréenne sera parfois ressentie comme un échec du traitement.

Enfin, *le découragement des patients vis-à-vis* de leur traitement est un risque qui devra être largement pris en compte sur le long cours.

Une étude réalisée par l'équipe de Créteil (Élise Boulanger-Scemama *et al.*) avait en effet montré un abandon de leur prise en charge chez 57% des patients après 5 années de suivi. Dans la plupart des cas cet abandon était lié à des contraintes géographiques que les patients ne souhaitaient plus assumer.

## Conclusion

Le suivi de nos patients au long cours doit être, autant que possible personnalisé, afin d'optimiser le délai entre chaque contrôle. Le temps passé au sein de l'établissement médical et la possibilité de réaliser les traitements dans le même temps que la consultation, seront autant de facteurs qui permettront de diminuer la pénibilité des visites.

À l'avenir, l'OCT-angiographie pourrait permettre d'améliorer notre prise en charge en affinant le diagnostic de réactivation des néovaisseaux pour une prise en charge plus précoce dès la récidive.

### Pour en savoir plus

Gillies MC, Campain A, Barthelmes D *et al.* Long-term outcomes of treatment of neovascular age-related macular degeneration: data from an observational study. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1837-45.

Mrejen S, Jung JJ, Chen C *et al.* Long-term visual outcomes for a treat and extend anti-vascular endothelial growth factor regimen in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *J Clin Med*. 2015;4(7):1380-402.

Chae B, Jung JJ, Mrejen S *et al.* Baseline predictors for good versus poor visual outcomes in the treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal anti-VEGF therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(9):5040-7.

Munk MR, Ceklic L, Ebnetter A *et al.* Macular atrophy in patients with long-term anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(8):e757-64.

Boulanger-Scemama E, Querques G, About F *et al.* Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: A five year study of adherence to follow-up in a real-life setting. *J Fr Ophtalmol*. 2015 Sep;38(7):620-7.