

LE DOSSIER DMLA : actualités

Traitement de la DMLA exsudative

RESUMÉ : Le début de l'année 2010 a été marqué par l'optimisation des protocoles d'utilisation du ranibizumab. L'arrivée prochaine de nouveaux traitements va bénéficier de la maturité acquise par les protocoles de retraitement.

Cet article se propose d'aborder les différents produits et protocoles de traitement de la DMLA exsudative à la disposition de l'ophtalmologue, d'exposer ensuite les enjeux du suivi médical en vue d'éviter de passer à côté d'une récurrence éventuelle, et enfin, de présenter les nouvelles techniques, tels l'IVT et le laser, ainsi que les traitements de demain.



→ N. PUCHE
Service d'Ophtalmologie,
CHI, CRETEIL.

L'arrivée des anti-VEGF a révolutionné le traitement de la DMLA exsudative. Nous devons d'ores et déjà choisir le protocole de traitement et bientôt nous serons confrontés au choix du produit. Nous discuterons les différentes modalités de prise en charge de cette pathologie.

Quel produit choisir ?

Historiquement, le pegaptanib de sodium a été le premier anti-VEGF utilisé. Il a été supplanté par le ranibizumab. La preuve de l'efficacité du ranibizumab a été apportée par les études MARINA [1] et ANCHOR [2]. Les résultats de la *CATT Study* ont fait grand bruit et ont été très médiatisés. Il s'agit d'une étude multicentrique, en simple insu, incluant 1 208 patients et comparant l'efficacité et la tolérance du traitement par ranibizumab au bévacizumab [3]. L'objectif était double et consistait non seulement à comparer l'efficacité des deux molécules, mais également à comparer l'efficacité d'un rythme d'administration mensuelle versus un rythme d'administration à la demande, c'est-à-dire guidé par la présence de signes exsudatifs. Le bévacizumab, administré tous les mois, était

équivalent au ranibizumab administré tous les mois, avec un gain de 8 et de 8,5 lettres. Le taux d'effets indésirables, tels que les décès, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux, n'était pas différent entre les deux groupes. Par ailleurs, le traitement par bévacizumab à la demande était équivalent au traitement par ranibizumab à la demande et, de façon intéressante, le traitement par ranibizumab à la demande était aussi efficace que le traitement tous les mois.

Le VEGF-trap (aflibercept) est une protéine recombinante constituée par les ligands du VEGF des récepteurs 1 (haute affinité pour le VEGF-A, mais faible activité pour l'angiogenèse) et 2 (faible affinité pour le VEGF-A, mais haute activité pour l'angiogenèse). Les études VIEW 1 et 2 [4] ont été menées pour mesurer l'efficacité du VEGF-trap dans la DMLA. Les résultats mettent en évidence la non-infériorité de l'aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines après un traitement d'induction (les 3 premières injections étant à un mois d'intervalle) par rapport au ranibizumab administré toutes les 4 semaines (**fig. 1**). Le schéma de traitement aux Etats-Unis est le suivant : 2 mg une fois par mois pendant les 3 premiers mois, puis 2 mg une fois tous

LE DOSSIER

DMLA : actualités

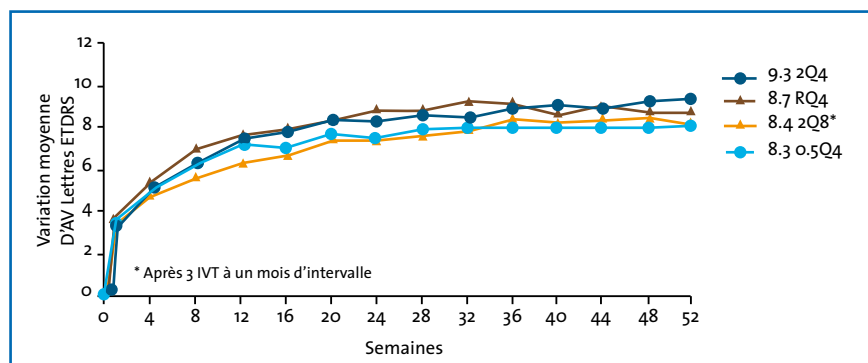


FIG. 1 : Variation moyenne d'acuité visuelle à 52 semaines. Résultats de l'étude View 1 et 2. Evolution de l'acuité visuelle en fonction du temps (semaines). Rq4 : injection ranibuzimab toutes les 4 semaines. 2q4 : injection aflibercept 2 mg toutes les 4 semaines. 0.5q4 : injection aflibercept 0,5 mg toutes les 4 semaines. 2q8 : injection aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines après un traitement d'induction de 3 à 1 mois d'intervalle.

les 2 mois à la demande en fonction des signes exsudatifs, ce traitement a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis. Il est encore prématuré pour dire si l'aflibercept apportera un réel avantage pour la pratique quotidienne par rapport aux molécules utilisées actuellement.

Quel protocole appliquer ?

Il existe plusieurs protocoles de traitement à notre disposition :

- les injections fixes mensuelles calquées sur les études princeps Marina ou Anchor, avec une injection tous les mois. En pratique, ce protocole est peu appliqué dans la vie courante ;
- le protocole à la demande ou PRN validé par l'étude PRONTO [5] : après une phase d'induction de 3 injections, le patient est traité de nouveau uniquement s'il existe des signes de récurrence : baisse de l'acuité visuelle de plus de 5 lettres, nouvelle hémorragie, signes exsudatifs à l'OCT (décollement séreux rétinien [DSR] ou logettes). Le contrôle, mensuel, est donc basé sur l'AV, l'OCT et l'examen du fond d'œil. Ce protocole PRN peut être *capped*, c'est-à-dire que le patient bénéficie d'une injection tous les 2 ou 3 mois systématiquement qu'il y ait récurrence ou pas. Ce protocole peut être "renforcé" : si le patient présente

une récurrence, il est traité non pas par une injection mais par 2 voire 3 ;

- le protocole *Inject and Extend* : après une phase d'induction de 3 injections, le patient est contrôlé et injecté à 6 semaines. On augmente le délai de retraitement et de contrôle de 2 semaines si le patient ne présente pas de récurrence, et on le diminue de 2 semaines si le patient présente une récurrence ;

- le traitement d'entretien : la logique du traitement d'entretien repose sur l'hypothèse que le patient récidive à intervalle de temps régulier. Une fois que

l'intervalle de récurrence est déterminé, les injections sont espacées de cet intervalle de temps. Cet intervalle de temps peut être déterminé comme l'intervalle de récurrence après la phase d'induction, ou mieux après une première année de suivi en PRN. On peut alors avoir une idée si le patient récidive à intervalle de temps régulier et une idée approximative de cet intervalle de temps.

Comment ne pas passer à côté d'une récurrence ?

Après le protocole d'injections mensuelles, se sont imposés des protocoles à la demande ou PRN basés sur des signes de récurrence. Tout l'enjeu du suivi dans ce type de protocole est de ne pas passer à côté d'une récurrence, pour ne pas entraîner de retard thérapeutique. Les dernières générations d'OCT *spectral domain* ont permis d'augmenter la résolution.

Les signes de récurrence peuvent être minimes et donc très localisés dans l'espace. Il apparaît donc nécessaire de densifier les coupes à la recherche de DSR ou de logettes (**fig. 2**). Parfois, les signes exsudatifs ne sont visibles

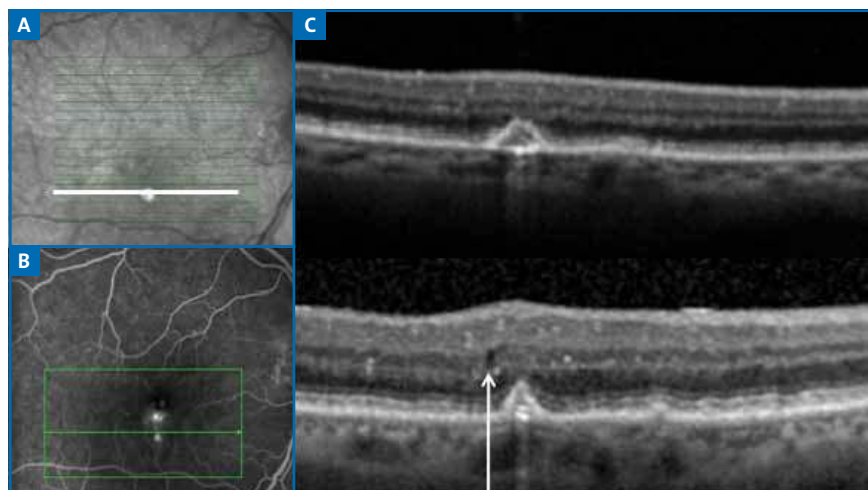


FIG. 2 : Patient présentant des néovaisseaux visibles, déjà traité par 4 injections d'anti-VEGF. **A ET B :** Clichés en angiographie à la fluorescéine (temps précoce et tardif) : la cicatrice des néovaisseaux se colore avec une diffusion le long de la bordure inférieure de la cicatrice qui signe une récurrence. **C :** OCT : les signes exsudatifs en regard de la cicatrice sont très discrets, petit décollement séreux rétinien (flèche blanche).

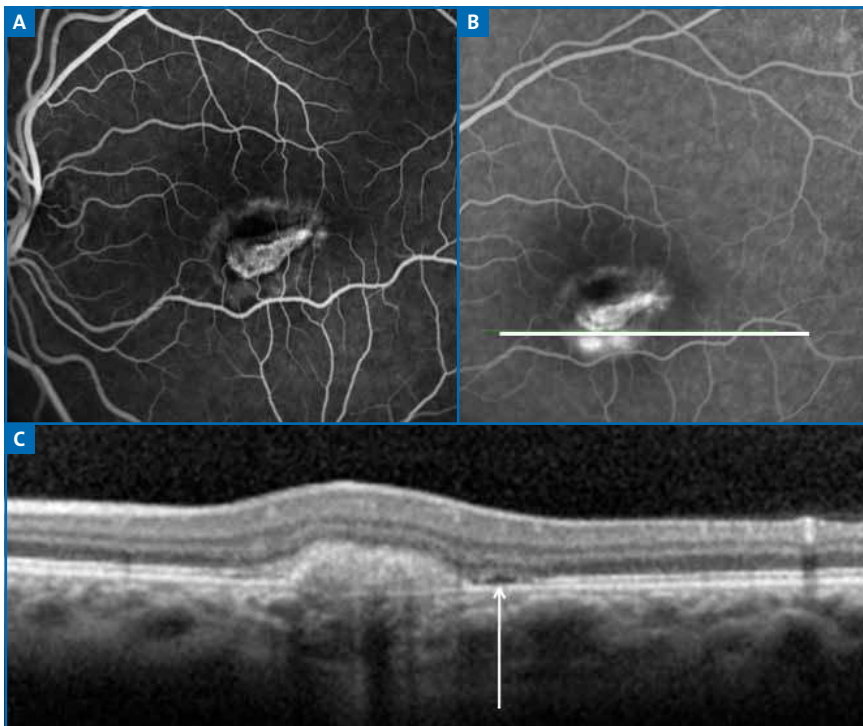


FIG. 3 : Patient présentant une anastomose chorio-rétinienne (ACR), déjà traité par 5 injections d'anti-VEGF. **A :** OCT couplé à un cliché infrarouge, coupes espacées de 240 μm : alors que la coupe semble passer par la cicatrice de l'ACR, on ne note pas de signes exsudatifs. **B :** OCT couplé à une angiographie à la fluorescéine avec coupes espacées toutes les 30 μm chez le même patient le même jour : on observe un signe exsudatif non détecté par l'examen précédent : une logette (flèche blanche).

détersion périoculaire et désinfection à la povidone iodée. L'intérêt d'un traitement antibiotique pré- et postopératoire est discuté par tous.

En cas de DMLA exsudative bilatérale, certains pratiquent une injection dans les deux yeux le même jour ; la règle reste néanmoins d'injecter dans un œil, puis dans le second au moins 5 jours plus tard devant le risque de complications. L'endophtalmie est la complication la plus sévère, mais elle reste rare. En revanche, la kératite secondaire à l'instillation de povidone iodée est plus fréquente.

que sur une coupe. On peut donc facilement passer à côté si les coupes sont espacées de 240 μm . Il faut souligner l'intérêt de réaliser des coupes rapprochées dans les zones d'intérêt et de coupler si possible la réalisation de l'OCT à l'angiographie.

L'angiographie est discriminante surtout dans les néovaisseaux visibles (**fig. 3**). Dans les néovaisseaux choroïdiens de type visible, la réaction exsudative peut prendre l'aspect d'un simple épaissement de la rétine dans l'aire maculaire sans décollement séreux ni œdème maculaire. L'angiographie à la fluorescéine permettra alors d'objectiver une diffusion au stade tardif et donc une prise en charge rapide avant l'intensification des signes exsudatifs.

L'IVT en pratique ?

Les injections intravitréennes (IVT) sont réalisées dans une salle dédiée, après

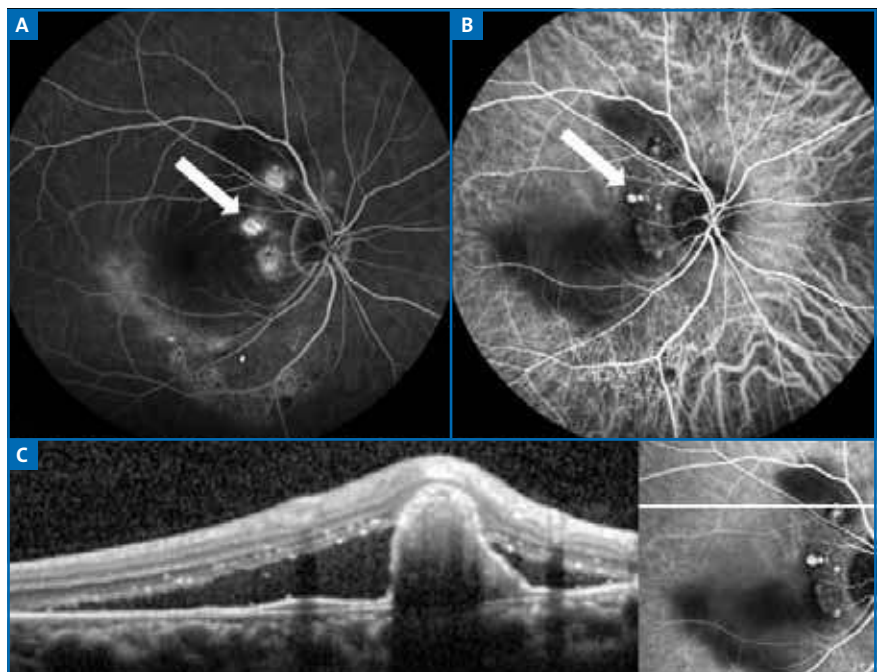


FIG. 4 : Vasculopathie choroïdienne polypoïdale. Le cliché en angiographie à la fluorescéine (**A**) montre une hyperfluorescence localisée sous forme de grappes de raisin autour de la papille correspondant aux ectasies vasculaires. Le cliché en angiographie au vert d'indocyanine (**B**) retrouve cette hyperfluorescence en grappe de raisin autour de la papille. La coupe en OCT (**C**) couplée à l'angiographie à la fluorescéine montre un soulèvement de l'épithélium pigmentaire en dôme, à pentes abruptes, correspondant aux polypes, associé à un décollement séreux rétinien.

LE DOSSIER

DMLA : actualités

Quelle place pour le laser ?

La photothérapie dynamique reste indiquée en monothérapie ou bithérapie associée aux anti-VEGF dans les cas de vasculopathies polypoïdales choroïdiennes [6] (**fig. 4**). La photocoagulation au laser garde une indication dans les néovaisseaux visibles extrafovéaux.

Que faire en cas de résistance ?

Il faut déjà penser à une vasculopathie polypoïdale choroïdienne, refaire un bilan d'imagerie complet et retraiter le patient avec un traitement combiné s'il s'agit d'une vasculopathie polypoïdale choroïdienne. Ensuite, il est important d'évoquer un diagnostic différentiel, dans la mesure où la dystrophie pseudovitelliforme ou la chorioretinite séreuse centrale peuvent être de présentation clinique très proche. L'épaisseur choroïdienne par EDI (*Enhanced depth imaging*), l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) ou l'angiographie à la fluorescéine peuvent aider à établir le diagnostic.

S'il s'agit bien d'une forme résistante de DMLA exsudative, après un traitement mensuel bien conduit, on peut envisager de réduire à 15 jours ou 3 semaines l'intervalle d'injection [7], de changer pour un produit ayant plus d'affinité pour bloquer le VEGF comme l'affibercept, ou associer des IVT de triamcinolone [8].

Les traitements de 2020

En sept ans, le traitement de la DMLA a vécu une véritable métamorphose, nous sommes passés de la photothérapie (PDT) à l'injection intravitréenne (IVT). Qu'en sera-t-il en 2020 ?

Le *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) : le blocage du VEGF-A et du PDGF est plus efficace pour stopper la néovascularisation que le blocage du seul VEGF-A, au moins sur le plan expérimental. Le PDGF stimule l'angiogenèse et le recrutement des péricytes et son blocage pourrait entraîner une régression de la néovascularisation lorsque celle-ci n'est pas encore mature.

L'aptamer E10030 (Ophthotech) cible le PDGF qui régule les péricytes néovasculaires. Dans l'étude de phase I, 59 % des patients traités par E10030 et ranibizumab ont gagné au moins 3 lignes d'acuité visuelles après 12 semaines de traitement. Dans le même temps, la surface de la membrane néovasculaire a diminué de 86 %. Une étude de phase II en cours évalue l'efficacité et la tolérance de l'aptamer E10030 associé au ranibizumab.

Ces perspectives encourageantes nous permettent d'entrevoir les traitements de demain qui seront peut-être des associations thérapeutiques établies en fonction du phénotype, voire du profil génotypique du patient, pour de meilleurs résultats anatomiques et fonctionnels.

Bibliographie

1. ROSENFELD PJ, BROWN DM, HEIER JS *et al.* for the MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006 ; 355 : 1419-1431
2. BROWN DM, KAISER PK, MICHELS M *et al.* for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006 ; 355 : 1432-1444
3. MARTIN DF, MAGUIRE MG, YING GS *et al.* for the CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2011 ; 364 : 1897-1908.
4. HEIER JS, BROWN DM, CHONG V for the VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012 ; 119 : 2537-2548.
5. 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.
6. GOMI F, SAWA M, WAKABAYASHI T *et al.* Efficacy of intravitreal bevacizumab combined with photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2010 ; 150 : 48-54.
7. STEWART MW, ROSENFELD PJ, PENHA FM *et al.* Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye). *Retina*, 2012 ; 32 : 434-457
8. VERITTI D, SARAO V, LANZETTA P *et al.* Bevacizumab and Triamcinolone Acetonide for Choroidal Neovascularization Due to Age-Related Macular Degeneration Unresponsive to Antivascular Endothelial Growth Factors. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012 Dec. 6.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.