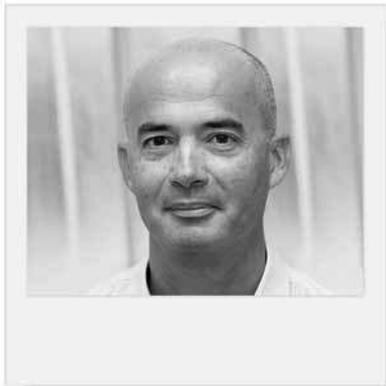


DMLA et anti-VEGF : Qui traiter en proactif ? Qui traiter en réactif ?

RÉSUMÉ : Alors que la puissance des anti-VEGF n'est plus à démontrer dans la maîtrise de la néovascularisation sous-rétinienne, leurs règles d'utilisation sont toujours l'objet de débat. Les tenants des stratégies réactives reprochant aux proactifs de surtraiter nombre de patients. Les proactifs soulignant de leur côté le caractère délétère à laisser un processus néovasculaire se réinstaller itérativement en regard ou à proximité de cellules photoréceptrices incapables de se régénérer. Au-delà d'une présentation dichotomique et partisane, à la lumière d'études récentes, une approche personnalisée peut être esquissée, qui emprunte aux deux stratégies.



→ **L. BEAUFRÈRE**
Antigone-Ophthalmologie,
MONTPELLIER.

L'efficacité des anti-VEGF dans l'inhibition de l'angiogenèse a ouvert la voie à leur utilisation dans la néovascularisation pathogène, notamment sous-rétinienne telle que rencontrée dans la DMLA exsudative. Les études pivotales ont validé cette efficacité au prix d'un régime fixe mensuel, surtraitement assumé [1, 2]. Ces études n'intégraient pas de critères de retraitement et il est apparu nécessaire, compte tenu du mode particulier de délivrance du médicament, l'injection intravitréenne, de s'affranchir de ce protocole strict en tentant d'en conserver les spectaculaires bénéfices. Deux modalités de traitement, deux philosophies ont alors été proposées : les stratégies proactives et réactives.

Nous verrons qu'au-delà des impératifs pédagogiques qui ont conduit à leur opposition, celle-ci est moins nette *in fine* que de prime abord.

Les stratégies

1. Des définitions précises... aux limites floues

● La stratégie réactive

Stratégie d'aval, elle consiste à réagir après la constatation du problème, ici

la récurrence néovasculaire (et non comme cela est parfois mentionné, dès la récurrence néovasculaire). La plus connue est la stratégie PRN (*pro re nata* – au besoin) [3]. Des aménagements, témoignant comme souvent des limites de la stratégie-mère, ont été proposés, le PRN renforcé, le PRN capé.

● La stratégie proactive

C'est une stratégie d'amont, consistant à agir avant l'apparition de la néovascularisation afin de la prévenir. Exposant au risque d'un surtraitement, elle bénéficie aussi d'aménagements. Les modalités *princeps* en sont les régimes fixes, mensuel ou bimestriel, et le mode "Inject and Extend".

Les schémas thérapeutiques

1. Stratégies réactives

>>> Le schéma de base repose sur :
– un traitement d'induction de 3 injections mensuelles ;
– une surveillance mensuelle reposant sur les contrôles de l'acuité visuelle (AV), du fond d'œil (FO) matérialisé par une rétinographie et de l'OCT ;
– un retraitement réactif en cas de baisse d'acuité visuelle (BAV), apparition d'une

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

hémorragie rétinienne, réapparition ou persistance d'une exsudation sous ou intra-rétinienne.

Cette stratégie amène des résultats satisfaisants dès lors que la surveillance est mensuelle stricte et la réactivité dans l'application du traitement, bonne. Elle est difficile à mettre en pratique, lourde sur le plan organisationnel pour l'équipe médicale et le patient. Or, il a été démontré que le relâchement, souvent observé, de ces règles conduisait à une dégradation des résultats fonctionnels comparativement à ceux présentés dans les études de référence [4].

Il est tautologique de se demander si la stratégie réactive est en retard par rapport à la récurrence néovasculaire. Le retard est évidemment consubstantiel à cette stratégie. Mais, contrairement à l'idée qui veut que l'on traiterait ici la récurrence dès sa réapparition, il faut rappeler que ce retard est triple puisque l'on observe un délai entre :

- la récurrence et la constatation possible de celle-ci ;
- ladite constatation et la réalisation du traitement ;
- la réalisation de l'injection et la régression de la récurrence néovasculaire.

Durant cette période critique, le patient est notamment exposé à une souffrance et à une perte de photorécepteurs, à la survenue d'une hémorragie rétinienne qui assombriera le pronostic fonctionnel.

Il ne s'agit pas ici de stériles discussions sémantiques, mais de l'explication des écarts fonctionnels observés entre les résultats des études magistrales et ceux retrouvés dans les premières études "vie réelle". Ces retards, le premier surtout, impactent péjorativement la survie des photorécepteurs et exposent à une hémorragie maculaire, malgré une victoire sur l'exsudation souvent observée à terme.

Quand nous optons pour le latin "*pro re nata*", n'oublions pas l'épirote Pyrrhus, lequel, opposé aux Romains lors de la bataille d'Ausculum, alors que sa victoire avait coûté la vie à dix mille de ses hommes, et dans l'incapacité à pouvoir mobiliser de nouvelles troupes, aurait déclaré "*Encore une victoire comme celle-ci et nous sommes perdus*". La stratégie *pro re nata* nous permet de remporter de nombreuses victoires sur la néoangiogenèse sous-rétinienne. Celles-ci ne sont pas une finalité, le but étant par la préservation du plus grand nombre possible de photorécepteurs de conserver la meilleure vision possible à nos patients. Se mettre en situation de remporter un grand nombre de ces batailles, grisé par les successives disparitions d'exsudation, effaçant un passé encore récent de relative impuissance face à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire, est le plus sûr moyen de perdre cette guerre.

C'est la raison pour laquelle des aménagements de cette stratégie ont été proposés. Remarquons ici que les aménagements instaillent une once de proactif dans le réactif (la réciproque se vérifiera *infra*) :

- le PRN renforcé consiste en la prise en charge de toute récurrence par 2, voire 3 injections mensuelles d'anti-VEGF ;
- le PRN capé est la réalisation systématique d'une injection trimestrielle d'anti-VEGF en l'absence de récurrence.

Cependant, prendre le parti d'être en retard (peu souvent, peu longtemps) peut être une option raisonnée chez un patient bien informé, réalisant parfaitement son autocontrôle, n'omettant aucune visite programmée et présentant une forme peu agressive. Dans la pratique, la stratégie PRN, pour peu qu'elle soit mensuelle stricte, temporaire ou aménagée, autorise, en maîtrisant le nombre et l'importance des retards, des résultats le plus souvent satisfaisants.

Stratégies proactives (stratégies fixes et "Inject and Extend")

1. Stratégies fixes (mensuelle ou bimestrielle)

>>> Après un traitement d'induction, les injections sont poursuivies tous les mois ou tous les deux mois.

>>> Les examens complémentaires n'ont en théorie pas de place ici, puisque l'injection est réalisée systématiquement à chaque visite et que l'intervalle de visite est fixe.

Ces stratégies posent néanmoins le problème d'un possible surtraitement potentiellement délétère, moins en exposant les patients à un nombre trop important d'injections qu'en bloquant de façon prolongée l'activité VEGF, activité dont on sait qu'elle n'est pas limitée à la seule stimulation de l'angiogenèse mais intéresse également la neuroprotection [5-7]. Des études alertent sur la constatation d'atrophie chorioretinienne induite par l'inhibition prolongée de l'activité VEGF chez l'animal [8] (*fig. 1*) comme chez l'homme [9, 10].

2. Stratégie "Inject and Extend"

Le schéma de base repose sur :

>>> Un traitement d'induction de 3 injections mensuelles.

>>> Une visite à la 6^e semaine comportant :

- des contrôles de l'AV, du FO matérialisés par une rétinographie et de l'OCT ;
- injection systématique d'anti-VEGF :
 - un intervalle de prochaine visite minoré ou majoré de deux semaines selon, respectivement, la présence ou l'absence de récurrence constatée ;
 - les examens complémentaires ne servent ici qu'à la détermination de l'intervalle de prochaine visite.

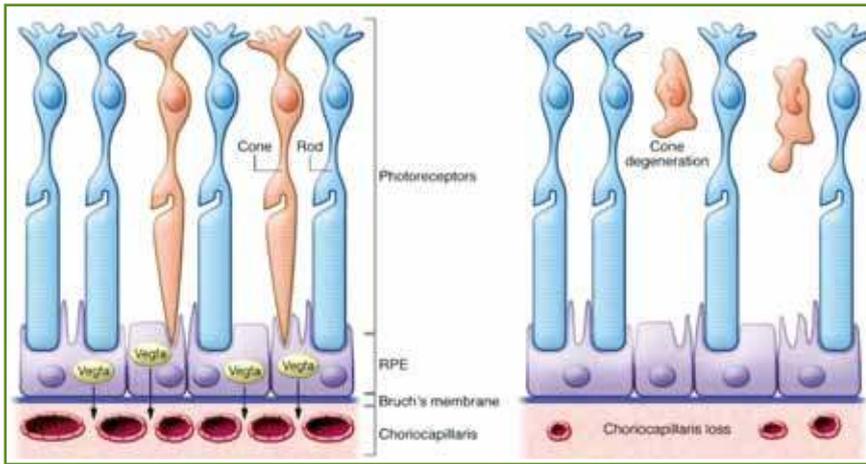


Fig. 1: Atrophie chorio-rétinienne après induction d'un blocage de l'expression de VEGF chez la souris adulte.

Cette stratégie ouvre la voie à un espacement progressif entre deux visites avec intervalle maximum proposé de 12 semaines. Il s'agit donc d'une extension capée. Elle présente l'avantage d'atténuer l'effet "verdict", le patient sachant devoir être injecté à chaque visite, quel que soit le résultat des examens. Stratégie d'amont, visant à prévenir plutôt qu'à traiter les récurrences néovasculaires, ses résultats fonctionnels sont bons [11, 12]. Elle pose néanmoins le problème potentiel de la réalisation d'une injection intravitréenne en l'absence, idéalement, d'une récurrence néovasculaire. La gestion d'une éventuelle complication émaillant le geste sera d'autant mieux acceptée que le patient aura préalablement adhéré aux principes guidant cette stratégie.

Comme nous le constatons, les aménagements des stratégies d'amont (proactives) et d'aval (réactives) témoignent des ajustements rendus nécessaires par notre connaissance empirique de la présentation protéiforme de la DMLA néovasculaire. Notamment, la propension de la néovascularisation à récidiver rapidement chez certains et peu ou pas chez d'autres a conduit à instiller un zeste de proactif dans le schéma réactif (PRN capé), et réciproquement, de réactif dans le cadre proactif (par exemple, dans la

démarche "Inject and Extend" où l'intervalle est majoré jusqu'à rencontrer la récurrence néovasculaire, s'éloignant ainsi de la définition *stricto sensu* d'une stratégie proactive, la finalité restant quand bien même celle-ci). De même, certaines stratégies de stricte obédience proactive apparente méritent une analyse circonstanciée à la lecture des résultats publiés. Il en est probablement ainsi des stratégies fixes et notamment de la stratégie fixe d'injections bimestrielles. En effet, une stratégie n'est pas proactive en soi. Il ne s'agit pas ici d'une qualité intrin-

sèque à la méthode, mais d'une qualité relative, par rapport à un événement, ici la récurrence néovasculaire. Une stratégie fixe bimestrielle n'est plus proactive dès lors que l'intervalle de récurrence du patient est inférieur à 2 mois (un peu moins en fait). Ainsi, les fluctuations d'épaisseur rétinienne en OCT, telles qu'observées en OCT dans le bras 2q8 (injections mensuelles pendant 3 mois, puis bimestrielles de 2 mg d'affibercept) des études View [13], correspondent à une reprise exsudative précédant l'injection à venir. Elle n'est donc pas, pour certains patients en tout cas, strictement proactive.

Une donnée fondamentale : l'intervalle propre de récurrence

Une donnée d'importance dans la définition d'une stratégie a été apportée récemment par notre collègue, Irmela Mantel [14]. Elle a démontré la grande prédictibilité intra-individuelle de l'intervalle de récurrence néovasculaire la première année en prouvant que l'intervalle de première récurrence était corrélé aux intervalles ultérieurs de récurrences. Elle a ainsi validé les stratégies s'attachant à déterminer cet intervalle de première récurrence.

POINTS FORTS

- ➔ Une stratégie réactive dirigée contre une néovascularisation récidivant rapidement ou subintrante expose à une dégradation fonctionnelle rapide.
- ➔ Une stratégie proactive opposée à une néovascularisation peu agressive fait encourir un risque d'atrophie chorio-rétinienne.
- ➔ Il est conseillé pour sa valeur prédictive démontrée (I. Mantel), de rechercher l'intervalle propre de récurrence, avant de fixer sa stratégie.
- ➔ Pour cette raison, il convient d'éviter, immédiatement après la phase d'induction, d'opter pour un régime fixe masquant ce paramètre.
- ➔ Il semble licite de privilégier une approche proactive à l'encontre d'une néovascularisation agressive et réactive si l'intervalle de récurrence est long.

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

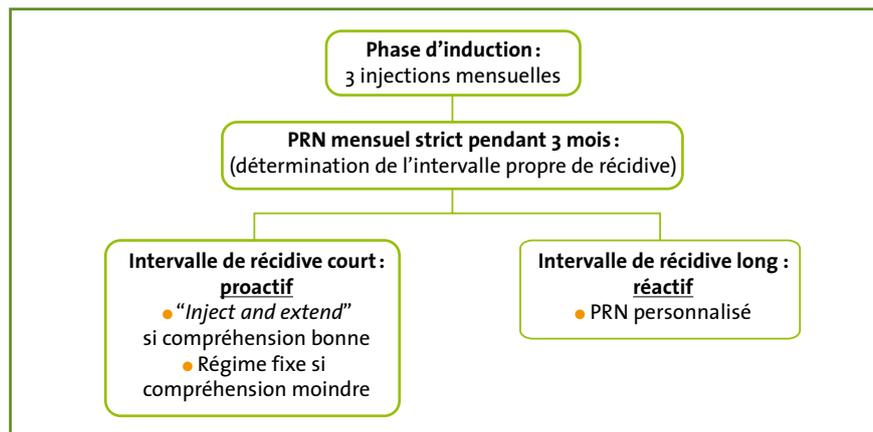


FIG. 2: Arbre décisionnel – Intervalle propre de récides.

Ainsi il n'apparaît plus souhaitable de proposer, *ceteris paribus* (disponibilité, éloignement notamment), une stratégie réactive à un patient récidivant à intervalle court que d'engager tel autre, récidivant rarement ou à intervalle long, dans une prise en charge fixe proactive le surexposant à un risque d'atrophie.

Un schéma proposé tenant compte de ces données pourrait être celui-ci (fig. 2).

Bibliographie

- ROSENFELD PJ, BROWN DM, HEIER JS *et al.* MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355:1419-1431.
- BROWN DM, KAISER PK, MICHELS M *et al.* ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355:1432-1444.
- FUNG AE, LAIWANI 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: 566-583.
- 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;148:409-413.
- JIN KL, MAO XO, GREENBERG DA. Vascular endothelial growth factor: direct neuroprotective effect in in vitro ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97:10242-10247.
- SUN Y, JIN K, XIE L *et al.* VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia. *J Clin Invest*, 2003;111:1843-1851.
- STORKEBAUM E, LAMBRECHTS D, CARMELIET P. VEGF: once regarded as a specific ang-

- igenic factor, now implicated in neuroprotection. *Bioessays*, 2004;26:943-954. Review.
- KURIHARA T, WESTENSKOW PD, BRAVO S *et al.* Targeted deletion of Vegfa in adult mice induces vision loss. *J Clin Invest*, 2012;122:4213-4217.
- LOIS N, MCBAIN V, ABDELKADER E *et al.* Retinal pigment epithelial atrophy in patients with exudative age-related macular degeneration undergoing anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*, 2013;33:13-22.
- MARTIN DF, MAGUIRE MG, FINE SL *et al.* Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*, 2012;119:1388-1398.
- 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;31:26-30.
- SHIENBAUM G, GUPTA OP, FECAROTTA C *et al.* Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen: clinical and economic impact. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:468-473.
- HEIER JS, BROWN DM, CHONG V *et al.* VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012;119:2537-2548.
- MANTEL I, DELI A, IGLESIAS K *et al.* Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:697-704.

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

Optimis Fusion de Quantel Medical

Quantel Medical a le plaisir d'annoncer aujourd'hui que sa nouvelle plateforme laser intégrée, Optimis Fusion, vient de recevoir le marquage CE. Le laser Optimis Fusion combine à la fois un laser de photodisruption YAG ainsi qu'un laser de trabéculoplastie sélective (SLT), afin d'offrir une plateforme polyvalente pour les traitements de la cataracte et du glaucome. Quantel Medical débutera immédiatement sa commercialisation dans tous les pays utilisant les normes du marquage CE. L'approbation de la FDA est prévue pour 2014.

En plus de cette plateforme laser SLT/YAG totalement intégrée, l'Optimis Fusion se combine facilement avec le photocoagulateur monospot ou multispot de Quantel Medical, Vitra ou Vitra Multi-spot, offrant ainsi une seule plateforme laser glaucome, cataracte et rétine.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Quantel Medical