

Que faire lorsque la réponse aux anti-VEGF est absente ou insuffisante après la 3^e injection intravitréenne ?

RÉSUMÉ : L'éventualité d'un échec après la 3^e IVT d'un anti-VEGF pour traiter la DMLA exsudative est rare. La persistance du médicament dans l'œil et son affinité pour le VEGF doivent être prises en compte. Dans les cas d'échec, on doit évoquer successivement soit que l'on est en face d'une vasculopathie polypoïdale, ou bien que le VEGF n'est pas ou plus en cause, que l'activité néovasculaire est liée à des facteurs inflammatoires ou enfin qu'il y a une erreur de diagnostic.

Les différentes prises en charge thérapeutiques vont aujourd'hui de l'augmentation de la fréquence des injections au choix d'une autre molécule ayant plus d'affinité pour le VEGF (avec le risque théorique d'expansion des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire due à l'augmentation de la concentration d'anti-VEGF dans l'œil) ou l'utilisation des corticoïdes. Le développement de nouvelles molécules anti-angiogéniques, ainsi que les avancées en pharmacogénomique devraient permettre, dans un avenir plus ou moins proche, un traitement personnalisé avec encore moins d'échecs thérapeutiques.



→ **M. MAUGET-FAÏSSE,**
B. WOLFF
Service d'Ophtalmologie,
Fondation A. de Rothschild, PARIS.

Le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) est une protéine dont le rôle dans le corps humain est de déclencher l'angiogenèse. Il accompagne la croissance des tissus et le développement des organes.

Son rôle dans la survenue de la néovascularisation choroïdienne de la DMLA est majeur [1, 2]. Le VEGF agit surtout sur les cellules de l'endothélium vasculaire, mais aussi sur la migration des macrophages. Enfin, il augmente la perméabilité microvasculaire.

Les thérapeutiques anti-VEGF sont utilisées actuellement en première ligne pour traiter de nombreuses maladies rétinienne exsudatives dont la DMLA. Ces traitements cumulent l'effet anti-angiogénique et anti-perméabilité grâce au blocage du VEGF.

Actuellement, trois molécules sont utilisées : le ranibizumab et l'afliber-

cept (avec AMM), le bevacizumab (hors AMM).

A la suite des études pivotales [3] (Marina et Anchor), c'est l'injection mensuelle de 0,5 mg de ranibizumab qui a été retenue pour le traitement de la néovascularisation choroïdienne de la DMLA. La dose de bevacizumab injectée habituellement est de 1,25 mg et celle de l'aflibercept est de 2 mg. Toutes ces molécules sont utilisées selon des protocoles d'injection précis déterminés grâce aux études cliniques [4] :

- injections mensuelles (ou bimensuelles pour l'aflibercept) après une phase d'induction de 3 injections mensuelles ;
- selon un protocole de réinjection à la demande appelé "PrOnto" [4] ;
- selon un protocole d'injection systématique tout en essayant d'étendre l'intervalle entre chaque visite appelé "inject and extend" [5, 6].

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

Quelques patients cependant ne montrent que peu ou pas de réponses (anatomique et fonctionnelle) malgré un traitement d'induction (3 IVT d'anti-VEGF) bien conduit. Dans les études, ces "mauvais" ou "non" répondeurs représenteraient entre 10 et 15 % des patients traités par anti-VEGF.

Pourquoi y aurait-il de mauvais répondeurs aux anti-VEGF ?

Le terrain génétique pourrait influencer sur la réponse d'un patient vis-à-vis de son traitement anti-angiogénique. Cette nouvelle science, la pharmacogénomique, est d'ailleurs en plein essor [7, 8]. Le rôle de la persistance du médicament dans l'œil doit être pris en compte. La demi-vie dans le vitré est différente pour chaque anti-VEGF : 3,2 jours pour le ranibizumab, 4,8 jours pour l'aflibercept et 5,6 jours pour le bevacizumab. On injecte en fait 1 000 000 de fois plus de produit que nécessaire au blocage du VEGF qu'il n'y a de VEGF dans l'œil. C'est la persistance du produit dans l'œil qui est importante. Le vitré joue ici probablement un rôle important influant sur l'élimination des produits.

Dans certaines situations, le VEGF ne serait pas ou plus en cause : les NVC ne sont pas/plus actifs ou bien l'activité néovasculaire est alimentée par d'autres facteurs (inflammatoires par exemple). Dans certains cas, il s'agit d'une vasculopathie polypoïdale qui répond classiquement mieux à un traitement combiné par thérapie photodynamique à la Visudyne et IVT de ranibizumab 0,5 mg [9]. Une nouvelle imagerie avec angiographie au vert d'indocyanine permettra de vérifier cette éventualité. Enfin, il faudra enfin éliminer une possible erreur de diagnostic : dystrophie pseudovitelliforme, épithéliopathie rétinienne diffuse, maladie choroïdienne inflammatoire...

Conduites à tenir en cas de non-réponse après la 3^e IVT

1. Augmenter la fréquence des injections ?

Il faut, dans un premier temps, s'assurer que le patient est sensible au médicament utilisé. Un contrôle OCT doit être réalisé 7 ou 15 jours après l'IVT d'anti-VEGF. Si aucune régression des phénomènes exsudatifs n'est observée, le patient n'est a priori pas sensible à l'anti-VEGF utilisé. S'il y a une amélioration des phénomènes exsudatifs, le patient est bien "répondre" aux anti-VEGF et on peut envisager de l'injecter tous les 15 jours (en hors AMM) jusqu'à l'assèchement du fluide sous- et/ou intrarétinien.

Une récente étude [10] a comparé, selon un modèle mathématique, la capacité de blocage du VEGF par les trois différents anti-VEGF : ranibizumab, bevacizumab et aflibercept. Ce modèle mathématique a montré que les ranibizumab et bevacizumab, injectés 2 fois par mois (tous les 15 jours), gardent une meilleure concentration dans l'œil (21,75 et 6,5 fois plus respectivement) que s'ils ne sont injectés qu'une fois par mois.

Néanmoins, comme corollaire, l'augmentation du nombre d'injections accroît statistiquement le risque d'endophtalmie. D'autre part, une étude récente a montré que le nombre d'injections d'anti-VEGF était statistiquement associé à la progression de l'atrophie de l'épithélium pigmentaire [11]. Les avis sur ce sujet restent partagés et il faudra attendre les résultats des études prospectives pour vérifier cette action néfaste des anti-VEGF sur l'épithélium pigmentaire.

2. Augmenter la dose du produit à injecter ?

Dans les études, il n'y a pas eu de toxicité démontrée pour le ranibizumab injecté à une dose de 2 mg par rapport à celle de 0,5 mg habituellement utilisée. Pour

le bevacizumab, la toxicité à une dose supérieure à 1,25 mg n'est pas connue car elle n'a pas été étudiée. Le risque de toxicité systémique est peu probable car les injections bilatérales sont fréquemment réalisées sans augmentation apparente du risque.

Ce sont les résultats de l'étude HARBOR qui nous montrent qu'il n'y aurait "pas d'efficacité supérieure du ranibizumab 2 mg par rapport au 0,5 mg". Cependant, une communication orale à la Macula Society 2012 de Greg Kokame suggère que le traitement par ranibizumab 2 mg, dans le cadre des vasculopathies polypoïdales pourrait faire régresser les dilatations polypoïdales mais aussi le réseau vasculaire anormal qui les accompagne. L'augmentation de la dose de ranibizumab pourrait ainsi être indiquée dans les traitements des néovaisseaux choroïdiens "matures" ou anciens. Des études complémentaires sont évidemment nécessaires pour confirmer ces premiers résultats prometteurs.

3. Changer d'anti-VEGF ?

On envisagera l'utilisation d'un anti-VEGF avec plus d'affinité pour mieux bloquer le VEGF, comme par exemple l'aflibercept. L'aflibercept qui bloque le VEGF et le PIGF aurait 140 fois plus d'affinité pour le VEGF que le ranibizumab. L'activité résiduelle de l'aflibercept (0,5 mg) à 1 mois pour bloquer le VEGF serait de 32 à 134 fois plus importante que celle du bevacizumab et 21 fois plus importante que celle du ranibizumab. C'est d'ailleurs le but de nombreuses études cliniques en cours que de découvrir l'anti-VEGF qui aura la meilleure affinité avec le VEGF et la meilleure persistance dans l'œil. Du point de vue théorique, on peut supposer qu'il en découlera une meilleure réponse thérapeutique.

4. Agir sur la composante inflammatoire de la néovascularisation ?

L'une des raisons de l'échec des IVT d'anti-VEGF serait due à la présence

POINTS FORTS

⇒ Première étape

- »»» Evoquer une vasculopathie polypôidale : faire une ICGA et retraiter le patient avec un traitement combiné.
- »»» Evoquer une erreur de diagnostic : refaire un bilan complet d'imagerie.

⇒ Deuxième étape

- »»» Réponse positive 1 à 2 semaines après l'IVT d'anti-VEGF : la persistance du médicament dans l'œil est en cause :
 - doubler la fréquence des injections (hors AMM !)
 - changer pour un produit ayant plus d'affinité pour bloquer le VEGF (Aflibercept).
- »»» Réponse négative 1 à 2 semaines après l'IVT d'anti-VEGF : le VEGF n'est pas ou plus en cause = rajouter des corticoïdes .

des facteurs de l'inflammation alimentant la croissance des néovaisseaux [12]. Certaines études [13, 14] ont d'ailleurs montré une augmentation de l'infiltration des macrophages dans les NVC après un traitement anti-angiogénique. Quand l'efficacité des injections diminue, on pourra ainsi envisager un traitement combiné anti-VEGF et corticoïdes. Il reste néanmoins à déterminer les situations pour lesquelles une telle association sera indiquée. Une étude récente [15] a mis en évidence l'efficacité supérieure d'un traitement combiné par PDT + triamcinolone par rapport au ranibizumab dans les anastomoses rétino-choroïdiennes.

Conclusion

Fort heureusement, l'éventualité d'un échec après la 3e IVT d'un anti-VEGF pour traiter la néovascularisation choroïdienne de la DMLA est rare. On pourra envisager d'augmenter la fréquence des injections d'anti-VEGF après s'être assuré que le patient répond au traitement. Mais il semble beaucoup plus judicieux de changer pour une molécule ayant plus d'affinité pour le VEGF. Si le patient ne répond pas du tout au traitement, il faudra revoir l'ensemble des

données de l'imagerie rétinienne (OCT, EDI-OCT, angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine) pour rediscuter le diagnostic de néovaisseaux choroïdiens. Si ces données confirment la présence de NVC, on pourra essayer une association d'anti-VEGF aux corticoïdes.

Il faudra néanmoins garder à l'esprit que le VEGF a son rôle à jouer en particulier dans la trophicité des cellules nerveuses. Il ne faudra pas oublier qu'il existe par ailleurs un risque théorique d'expansion des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire due à l'augmentation de la concentration d'anti-VEGF dans l'œil. Ces risques seront plus précisément mesurés dans l'avenir grâce aux études prospectives en cours.

Les études cliniques et l'avancée considérable des connaissances sur la cinétique et l'affinité d'un produit donné vis-à-vis du VEGF, ainsi que le développement de nouvelles molécules nous permettront dans un futur proche d'affiner nos traitements en fonction de la réponse du patient aux 3 IVT d'induction. Enfin, la pharmacogénomique devrait pouvoir permettre dans un avenir plus ou moins proche, un traitement anti-angiogénique personnalisé en fonction de l'analyse génétique du patient.

Bibliographie

1. GRISANTI S *et al.* The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2008; 27: 372-390.
2. OLSSON AK *et al.* VEGF receptor signalling: in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006; 7: 359-371.
3. ROSENFELD PJ *et al.* Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am*, 2006; 19: 361-372. Review.
4. PATEL RD *et al.* Review of ranibizumab trials for neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol*, 2011; 26: 372-379. Review.
5. ENGELBERT M *et al.* "Treat and extend" dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina*, 2009; 29: 1424-1431.
6. OUBRAHAM H *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.
7. MCKIBBIN M *et al.* CFH, VEGF and HTRA1 promoter genotype may influence the response to intravitreal ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2012; 96: 208-212.
8. LEVEZIEL N *et al.* Genetic factors associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*, 2011; 226: 87-102.
9. KIM M *et al.* Two-year results of photodynamic therapy combined with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmologica*, 2011; 226: 205-213.
10. STEWART MW *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.
11. LOIS N *et al.* Retinal pigment epithelial atrophy in patients with exudative age-related macular degeneration undergoing anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*, 2012.
12. CAO X *et al.* Macrophage polarization on the maculae of age-related macular degeneration: a pilot study. *Pathology International*, 2011; 61: 528-535.
13. FUNK M *et al.* Neovascular age-related macular degeneration: intraocular cytokines and growth factors and the influence of therapy with ranibizumab. *Ophthalmology*, 2009; 116: 2393-2399.
14. TATAR O *et al.* Effect of bevacizumab on inflammation and proliferation in human choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol*, 2008; 126: 782-790.
15. ROUVAS AA *et al.* Long-term results of intravitreal ranibizumab, intravitreal ranibizumab with photodynamic therapy, and intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for the treatment of retinal angiomatous proliferation. *Retina*, 2012; 32: 1181-1189.

L'auteur a déclaré être consultante auprès des laboratoires Bayer et Novartis.