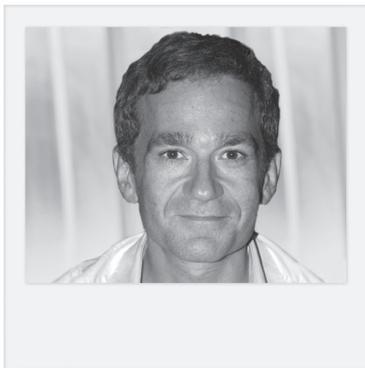


Intérêt du ranibizumab administré de façon bimestrielle pour les néovaisseaux de la DMLA

RÉSUMÉ : Les injections intravitréennes de ranibizumab ont été administrées selon différentes stratégies de traitement au cours de la DMLA (Dégénérescence maculaire liée à l'âge) exsudative. Deux types de stratégies s'opposent : les stratégies fixes et les stratégies personnalisées (PRN et *inject and extend*).

La stratégie fixe mensuelle autorise un gain d'acuité visuelle maximal, mais constitue une lourde charge pour les patients, leur entourage et pour les ophtalmologistes. De plus, cette stratégie conduit à des injections qui ne sont pas toutes nécessaires. Lorsque les injections sont réalisées selon un rythme fixe trimestriel, au terme d'un an de suivi, on ne constate aucun gain d'acuité visuelle, ce qui permet de conclure au manque d'efficacité de cette modalité de traitement.

Récemment, un rythme d'injections bimestriel a prouvé son efficacité fonctionnelle avec l'aflibercept. Il convient de déterminer si un tel schéma peut être appliqué au ranibizumab.



→ F. FAJNKUCHEN^{1, 2},
S.-Y. COHEN^{1, 3}

¹ Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS.

² Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

³ Centre hospitalier intercommunal de CRÉTEIL.

Depuis l'introduction des anti-VEGF, différentes stratégies de traitement ont été mises en œuvre. Le ranibizumab et le bevacizumab ont ainsi été administrés suivant divers protocoles : injections mensuelles, traitement à la demande (PRN), *inject and extend*. Plus récemment, l'aflibercept a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) avec un schéma de traitement fixe bimestriel. Les études VIEW1 et VIEW2 ont montré qu'avec ce rythme d'injection, le gain d'acuité visuelle obtenu avec l'aflibercept, au terme d'un an de traitement, n'était pas inférieur à celui constaté avec le ranibizumab injecté mensuellement [1]. Cependant, les études VIEW ne comportaient pas de bras de traitement où le ranibizumab était injecté tous les 2 mois. On peut donc légitimement se demander si un schéma d'injection bimestriel réalisé avec du ranibizumab aurait pu per-

mettre un gain d'acuité visuelle similaire à celui obtenu avec l'aflibercept. Nous nous proposons de résumer les données disponibles sur ce sujet.

Injections bimestrielles de ranibizumab : les études

À ce jour et à notre connaissance, seules trois études ont évalué l'efficacité d'un schéma de traitement bimestriel utilisant le ranibizumab ou le bevacizumab. Aucune étude face/face n'a comparé aflibercept et ranibizumab ou bevacizumab avec un tel schéma de traitement.

Notre équipe a récemment publié les résultats d'une étude portant sur 30 patients ayant bénéficié d'un rythme bimestriel d'injections de ranibizumab [2]. Tous les patients ont reçu initialement trois injections intravitréennes

REVUES GÉNÉRALES DMLA

POINTS FORTS

- ➔ Avant 2014, aucune étude publiée n'avait évalué l'efficacité d'un rythme d'IVT bimestriel de ranibizumab.
- ➔ Ce rythme d'injections autorise sur la moyenne des patients un gain significatif d'acuité visuelle.
- ➔ Cependant, un pourcentage non majoritaire de patients semblent avoir besoin de plus d'une injection tous les 2 mois.
- ➔ En OCT, l'existence de fluctuations de l'épaisseur rétinienne centrale (ERC) entre deux injections est observée. Ces récurrences anatomiques mineures semblent ne pas avoir d'impact sur la fonction visuelle.

(IVT) mensuelles consécutives de la molécule, suivies d'une injection systématique de ranibizumab tous les 2 mois. Le médecin examinateur pouvait, pour des raisons éthiques, décider de proposer des injections supplémentaires dans l'intervalle, sur des critères d'activité néovasculaire prédéfinis. Le suivi des patients était mensuel. Au terme de 1 an de suivi, 27 patients étaient restés dans l'étude.

92,5 % des patients avaient une perte d'acuité visuelle < 15 lettres. Seuls 2 patients ont perdu plus de 15 lettres (secondairement à une déchirure de l'épithélium pigmentaire et à une évolution fibreuse). Un gain moyen de 8,4 lettres est constaté à 1 an, et 40,7 % des patients présentaient un gain visuel supérieur à 15 lettres. À 1 an, 20 patients sur 27 ne présentaient plus de fluide intra- ou sous-rétinien en OCT.

En ce qui concerne le nombre d'injections :

– 19 patients sur 27 ont bénéficié de huit injections programmées sans qu'aucune autre injection supplémentaire ne soit réalisée. Le gain d'acuité visuelle moyen dans ce groupe de patients était de +11,7 lettres. 18 de ces 19 patients présentaient une rétine sèche au terme de la phase d'induction ;

– dans 8 cas sur 27, l'investigateur a jugé que la réalisation d'injections supplémentaires, dans l'intervalle des 2 mois, était nécessaire (1 à 5 IVT réalisées). Le gain d'acuité visuelle moyen dans ce groupe de patients n'était que de +0,75 lettres. Ce groupe comportait les 2 patients qui ont perdu plus de 15 lettres, respectivement –26 et –28 lettres. Il est important de noter que, dans ce groupe, 6 patients sur 8 présentaient – en OCT – une exsudation persistante au terme de la phase d'induction.

En octobre 2014, Sawada *et al.* rapportent les résultats à 6 mois, puis à 1 an, d'une série de 30 patients (30 yeux) ayant bénéficié d'un régime bimestriel d'injections de ranibizumab [3]. Les patients n'avaient pas de phase d'induction. À 6 mois, on constate un gain d'acuité visuelle qui passe de 0,44 d'AV LogMAR à 0,25, soit un gain voisin de 9,5 lettres. 27 % des patients gagnent plus de 15 lettres, 3 % perdent plus de 15 lettres. En OCT, 60 % des 30 yeux ont une ERC < 250 microns à 6 mois.

À 1 an, seuls 9 patients ont été suivis ; on constate dans ce groupe une amélioration significative de l'acuité visuelle, qui passe de 0,38 AV LogMAR à 0,18 AV LogMAR (environ 10 lettres de gain).

Durant la même période, l'épaisseur rétinienne centrale moyenne passe de 360 µm avant injections à 249 µm après injections.

Ils remarquent, par ailleurs, en OCT, l'existence de fluctuations de l'épaisseur rétinienne centrale (ERC) entre deux injections. Ces modifications sont aussi observées dans la série de Cohen *et al.* ainsi que dans les études VIEW, sans que ces variations aient d'impact sur l'acuité visuelle. Cela signifie probablement que le régime d'injection bimestriel ne permet pas de maintenir une rétine complètement sèche sur un intervalle de 2 mois, mais que ces récurrences anatomiques mineures peuvent ne pas avoir d'impact sur la fonction visuelle.

La même équipe a récemment publié un article permettant de juger de la pertinence d'un traitement bimestriel par ranibizumab [4]. Les auteurs ont en effet évalué les taux de VEGF dans l'humeur aqueuse, 1 mois et 2 mois après une injection de ranibizumab. Un mois après injection, une suppression du VEGF dans l'humeur aqueuse est observée dans la majorité des cas. Après 2 mois, les concentrations de ranibizumab ne sont plus suffisantes pour supprimer totalement le VEGF dans l'humeur aqueuse, mais le niveau du VEGF reste inférieur à ce qui était observé avant injection dans la plupart des cas.

Enfin, à titre d'informations supplémentaires, il convient de faire part d'une étude menée avec le bevacizumab avec ce rythme d'injection. En 2013, une série a comparé l'efficacité sur l'acuité visuelle de trois rythmes différents d'injections de bevacizumab dans la DMLA : des IVT ont réalisé toutes les 4, 6 ou 8 semaines [5]. Un total de 191 patients, également répartis entre les trois groupes, ont été étudiés. À 1 an, il n'a pas été constaté de différence d'acuité visuelle entre les trois groupes.

Discussion sur l'intérêt d'IVT tous les 2 mois

Différents protocoles de traitement peuvent être utilisés en cas de DMLA exsudative. La première stratégie proposée consiste en un régime fixe d'injections mensuelles. Cette stratégie s'est avérée très efficace, mais nécessite un grand nombre d'IVT. Elle n'a pas été mise en œuvre dans la vie réelle en raison de la charge qu'elle occasionne pour le patient et le médecin.

Une stratégie alternative, personnalisée, a vite été proposée. Elle consiste à injecter en cas de récurrence (PRN), après une phase d'induction de trois IVT mensuelles. Cette stratégie permet de réduire considérablement le nombre d'injections, mais impose un suivi mensuel qui est rarement réalisé en pratique courante. De plus, récemment, l'étude CATT a montré qu'un régime PRN aboutissait à un résultat visuel légèrement inférieur à ce qui est observé avec un régime fixe mensuel [6]. Des adaptations du régime PRN ont par la suite été proposées : PRN renforcé, PRN cappé... Cependant, un suivi mensuel reste nécessaire.

Dans le but de réduire le nombre d'injections et de contrôles, la stratégie *inject and extend* a ensuite été introduite. Elle a pour but de contrôler durablement l'activité de la maladie tout en allongeant le délai entre deux rendez-vous, selon un intervalle propre à chaque patient. Au cours des derniers mois, quelques études viennent d'être publiées, confirmant l'intérêt de cette méthode de traitement [7-9].

Est-il possible de réduire le nombre d'IVT de ranibizumab avec un régime fixe de traitement ? L'étude PIER a cherché à évaluer l'efficacité d'un rythme d'injection tous les 3 mois après une phase d'induction de trois IVT. Ce schéma est inefficace : en effet, au terme de 1 an de suivi, le niveau d'acuité

visuelle revient au niveau initial, sans qu'aucun gain d'AV ne soit observé [10].

Qu'en est-il avec un rythme d'IVT tous les 2 mois. Avant l'étude de Cohen *et al.*, ce rythme d'IVT n'avait jamais été évalué. Cohen *et al.* observent des résultats à 1 an voisins de ce qui est obtenu avec le ranibizumab mensuel. Cependant, les auteurs soulignent que ce type de traitement convient parfaitement à deux tiers des patients (qui n'ont pas besoin d'IVT supplémentaires et qui gagnent plus de 11 lettres), mais qu'un tiers des patients ont besoin d'IVT dans l'intervalle. Les auteurs concluent à la bonne efficacité globale de ce schéma de traitement. Toutefois, il peut être insuffisant pour un certain nombre de patients qui ont besoin d'IVT dans l'intervalle.

De leur côté, Sawada *et al.* concluent qu'un rythme d'injections bimestrielles de ranibizumab pourrait être un schéma de traitement approprié pour les patients présentant une DMLA exsudative, et que les résultats obtenus sans phase d'induction pourraient être similaires à ce qui est observé avec l'aflibercept. Cependant, il convient de rappeler que le suivi de la majorité des patients n'a été que de 6 mois.

Conclusion

Il semble qu'un rythme d'injection bimestriel de ranibizumab puisse être une option de traitement efficace en termes d'acuité visuelle pour de nombreux patients, mais que ce rythme d'IVT semble être insuffisant pour d'autres, notamment ceux présentant une exsudation persistante après la phase d'induction. Ce rythme d'injections fixes – même s'il permet d'obtenir des résultats satisfaisants sur la moyenne des patients – n'a pas notre préférence. En effet, à la différence des traitements personnalisés, ce rythme d'injection expose les patients à la possibilité de sur- ou sous-traitement.

Bibliographie

- 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.
- COHEN SY, MALOBERTI B, FAJNKUCHEN F *et al.* Bimonthly ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*, 2014;231:80-85.
- SAWADA T, KAKINOKI M, WANG X *et al.* Bimonthly injections of ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014;252:1545-1551.
- WANG X, SAWADA T, KAKINOKI M *et al.* Aqueous vascular endothelial growth factor and ranibizumab concentrations after monthly and bimonthly intravitreal injections of ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014;252:1033-1039.
- LUSHCHYK T, AMARAKOON S, MARTINEZ-CIRIANO JP *et al.* Bevacizumab in age-related macular degeneration: a randomized controlled trial on the effect of injections every 4 weeks, 6 weeks and 8 weeks. *Acta Ophthalmol*, 2013;91:e456-e461.
- Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, MARTIN DF, MAGUIRE MG, FINE SL *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*, 2012;119:1388-1398.
- BERG K, PEDERSEN TR, SANDVIK L *et al.* Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*, 2015;122:146-152.
- RAYESS N, HOUSTON SK 3RD, GUPTA OP *et al.* Treatment Outcomes After 3 Years in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Using a Treat-and-Extend Regimen. *Am J Ophthalmol*, 2015;159:3-8.
- ABEDI F, WICKREMASINGHE S, ISLAM AF *et al.* Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years. *Retina*, 2014;34:1531-1538.
- REGILLO CD, BROWN DM, ABRAHAM P *et al.* Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*, 2008;145:239-248.

Le Dr Franck Fajnkuchen a déclaré être consultant de Novartis, Bayer et Allergan. Le Dr Salomon-Yves Cohen a déclaré être consultant de Novartis, Bayer, Allergan et Théa.