

Revue générale

DMLA : espacer les injections d'anti-VEGF en fonction du type de patient

RÉSUMÉ : Dans la DMLA exsudative, les intervalles entre les injections intra-vitréennes d'anti-VEGF sont adaptés de manière empirique avec le régime “*treat and extend*”. Un faisceau de publications récentes portant sur la nosologie des néovaisseaux ou des facteurs pronostiques permettrait d'optimiser la définition du bon rythme pour chaque patient. Avant d'étendre l'intervalle de traitement, le niveau de risque de récurrence peut être évalué et confronté à l'acceptabilité de cette prise de risque.



L. PINSARD
Centre Ophtalmologique VISIS,
PERPIGNAN CABESTANY.

Les injections intra-vitréennes (IVT) d'anti-VEGF stabilisent l'acuité visuelle (AV) sur le long terme lorsque le protocole est adapté. Comme les protocoles réactifs (PRN) entraînent trop de perte visuelle en vie réelle, ils ont laissé la place aux protocoles proactifs. Avec 10 ans de recul, le protocole “*treat and extend*” (TAE) est devenu le *gold standard* [1]. L'obtention d'une absence de signe exsudatif à l'OCT reste la règle. L'allègement du fardeau thérapeutique de la DMLA exsudative, du fait de sa prévalence, sa chronicité et son coût, devient une nouvelle mission de l'ophtalmologiste.

Le TAE a des limites contradictoires. S'agissant d'un protocole proactif, par définition, on “sur-traite”. Mais le TAE est responsable de récurrences itératives à chaque fois que l'on repasse au-delà du dernier intervalle de récurrence (IdR) [2]. Une variante consiste à étendre de 4 semaines en 4 semaines pour connaître plus rapidement l'IdR. Ce protocole a été étudié dans l'étude ALTAIR (aflibercept 2 mg) : les résultats fonctionnels à 1 an et 2 ans seraient comparables au TAE toutes les 2 semaines [3]. L'étude TALON [4] a aussi proposé ce protocole (aflibercept, brolocizumab). Le choix du TAE toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines pourrait être guidé selon les caractéristiques patient que nous allons aborder.

La période du COVID a permis de démocratiser le protocole “*Observ and Plan*” (OAP) décrit 3 ans auparavant. Ce protocole réduit le nombre de visites en se basant sur l'hypothèse de la haute reproductibilité individuelle des IdR [2]. L'intervalle entre les IVT est défini par le délai de la 1^{re} récurrence obtenu lors d'une 1^{re} phase PRN [5, 6] ou en TAE [7]. Puis on programme une salve de 2 ou 3 d'IVT sans contrôle, légèrement moins espacées que l'IdR. Une nouvelle tentative d'extension suivie d'une visite de contrôle réévalue régulièrement l'IdR.

La période du covid a aussi montré qu'un épisode bref de sous-traitement ne gravait pas toujours le résultat fonctionnel. Dans 2 séries, il n'y avait pas de perte significative d'AV moyenne bien qu'il y ait eu un peu moins d'IVT durant le confinement. Le report d'IVT chez des patients sélectionnés [8] pourrait être tolérable en cas de retour ultérieur au schéma thérapeutique de routine ou de rattrapage [9].

En attendant des études “face/face” pour comparer l'efficacité/durabilité des molécules existantes, l'arrivée de nouveaux challengers, la mise au point de l'intelligence artificielle pour prédire l'IdR [10] ou encore le “home OCT”, plusieurs publications récentes permet-

Revue générale

traient de mieux anticiper le risque de récurrence et d'affiner le choix du protocole. 2 axes de réflexions guident alors la stratégie : les facteurs de risque de récurrence et l'acceptabilité de la prise de risque à l'extension.

Évaluation des facteurs de risque de récurrence

1. La réponse à l'induction

Le contrôle à 4 semaines post-induction permet d'identifier les "répondeurs courts" pour lesquels le risque de récurrence est plus faible : les "happy few" en font partie, c'est à ce moment que l'on peut les détecter si l'on réalise le protocole "Injection-Observation-Individualisation" [6] avec une phase PRN de 6 mois. Une étude participative internationale de vie réelle avait décrit les IdR dans une cohorte traitée en TAE pendant la phase de maintenance. Les risques de récurrence étaient plus élevés chez les "répondeurs longs" [11], qui nécessitaient plus de 3 IVT à l'induction pour être asséchés.

2. Risque selon le délai depuis la dernière IVT

Toujours dans cette même étude du FRB! (*Fight Retinal Blindness!*), le pourcentage de risque de récurrence était évalué à chaque extension lors du TAE. L'IdR le plus fréquent était de 8 semaines. Le risque de baisse progressive de l'acuité visuelle (BAV) augmentait clairement quand on dépassait 12 semaines (Q12) [11]. Le pourcentage de risque de récurrence se majorait de manière linéaire de 10-15 % toutes les 2 semaines entre la 4^e et la 12^e semaine, puis passait à +21 % à partir de Q16 et +36 % à Q20. La documentation dynamique de la réponse au traitement dans le dossier informatisé de nos patients est un indicateur pertinent pour prendre la décision d'extension, surtout quand on se rapproche du dernier IdR connu [2].

3. Les types de néovaisseaux

T. Mathis a rappelé que les réponses au traitement et le pronostic diffèrent selon la typologie des néovaisseaux [12]. Le type 1 nécessite des IVT fréquentes

(9 par an en moyenne), le pronostic visuel est globalement meilleur, le risque de développer une atrophie géographique 6,7 fois inférieur par rapport aux autres. Le type 2 requiert moins d'IVT que le précédent, la réponse aux anti-VEGF est habituellement rapide, le risque de cicatrice fibrotique est le facteur pronostic limitant. Pour les anastomoses chorio-rétiniennes, les récurrences sont plus rares surtout au stade débutant, la bilatéralisation est fréquente, le pronostic visuel meilleur à court terme mais le risque d'atrophie géographique (AG) persiste.

4. Taille du néovaisseau

Les néovaisseaux de taille supérieure à 4 disques papillaires (DP) sont plus à risque de BAV [13]. Une étude lyonnaise récente a décrit que, dans le cadre d'un TAE, les néovaisseaux de moins de 4 DP présentent des réponses plus durables aux anti-VEGF et l'extension vers Q12 est plus fréquente que pour les néovaisseaux de plus grande taille [14].

5. Biomarqueurs

Le fluide intra-rétinien (IRF) est de pronostic péjoratif (fibrose, GA, BAV) ; il s'agit souvent de néovaisseaux de types 2 et 3 [15] avec une moins bonne réponse fonctionnelle [16]. Le fluide sous-rétinien (SRF) correspond souvent à un néovaisseau de type 1, ce qui explique les meilleurs résultats fonctionnels. Il y a moins d'atrophie [15]. Cependant, l'association avec un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) ou un fluide intra-rétinien est de mauvais pronostic [17], de même que la présence d'un gris sous-rétinien [18]. Les DEP isolés ne sont pas déterminants dans le pronostic, mais leur présence est associée à un risque plus élevé de récurrence [19, 20] (*fig. 1*).

6. Facteurs pronostiques

Les patients jeunes ont souvent plus d'IVT et présentent les meilleurs

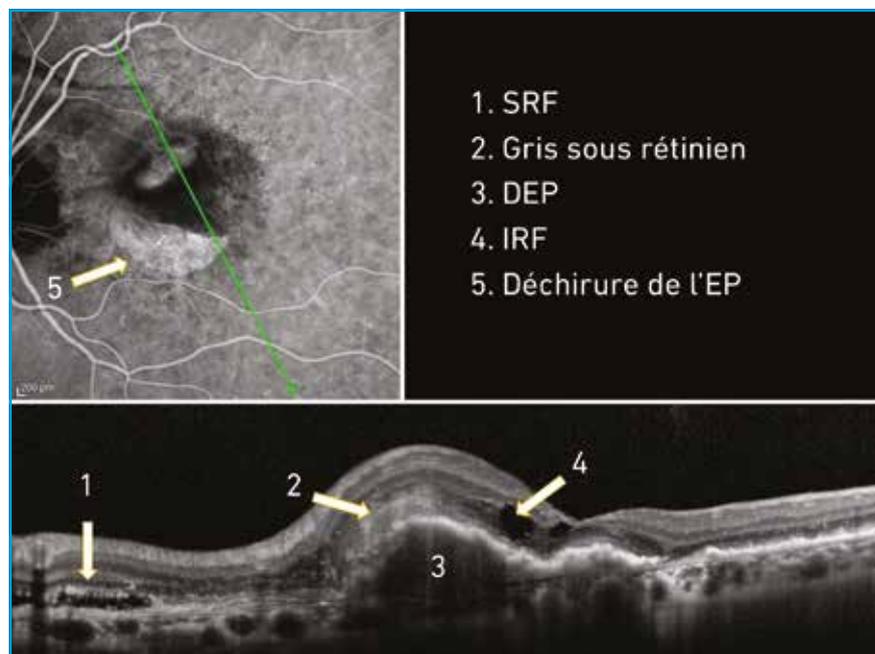


Fig. 1 : Biomarqueurs principaux en OCT-B et angiographie à la fluoresceïne : SRF (fluide sous-rétinien), gris sous-rétinien, DEP (décollement de l'épithélium pigmentaire), IRF (fluide intra-rétinien).

Revue générale

pronostics [21]. Il convient de réaliser la balance stabilisation visuelle/fardeau thérapeutique selon la fonction visuelle résiduelle, l'âge avancé et l'objectif de qualité de vie. Les patients à AV élevée sont ceux qui gardent la plus haute AV sur le long terme [22]. Dans l'étude LIRE, les bonnes AV au départ passent plus facilement vers Q12 [14].

7. Acceptabilité du risque

L'annonce d'une extension de l'intervalle se fait au cours d'un dialogue médecin/malade. Certains patients peuvent y être réticents. Par exemple, le monophthalme par DMLA ayant perdu son 1^{er} œil par hématome maculaire, ou le patient ayant présenté les métamorphopsies inaugurales d'un DEP séreux. L'absence de ressenti de la récurrence peut être un argument pour limiter les extensions d'intervalle. Certaines méthodes d'auto-surveillance comme l'application OdySight permettent de garder un filet de sécurité. La surveillance du 2^e œil par le patient et par examen ophtalmologique ne doit pas être négligée.

Quel est l'intervalle maximal à atteindre ?

Après arrêt du traitement, 67 % de récurrences apparaissent dans l'année, selon les études [23]. On aurait tendance à caper à Q12 [11]; au-delà, le risque de récurrence et de BAV augmente. Les études de phase III des nouvelles molécules vont rechercher le Q16 : faricimab [24] et brolocizumab [4]. Cette tendance est retrouvée aussi en vie réelle avec l'aflibercept 2 mg [25].

BIBLIOGRAPHIE

1. VERITTI D, SARAO V, SOPPELSA V *et al.* Managing Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Clinical Practice: Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *J Clin Med*, 2022;11.

POINTS FORTS

- Le protocole TAE 2/2 reste le *gold standard*.
- Certains nouveaux protocoles permettraient encore d'accentuer l'efficacité du soin : TAE 4/4 puis OAP pour des patients sélectionnés.
- L'analyse de critères morphologiques à l'inclusion, en sortie de protocole d'induction ou en phase de maintenance permettrait d'estimer le risque individuel de récurrence pour décider du protocole.
- L'analyse du contexte patient par le dialogue "médecin-malade" doit toujours évaluer l'acceptabilité de la prise de risque à l'extension d'intervalle.

2. 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.
3. OHJI M, LANZETTA P, KOROBELNIK JF *et al.* Efficacy and Treatment Burden of Intravitreal Aflibercept Versus Intravitreal Ranibizumab Treat-and-Extend Regimens at 2 Years: Network Meta-Analysis Incorporating Individual Patient Data Meta-Regression and Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther*, 2020; 37:2184-2198.
4. REGILLO CD. Talon Phase 3b Study Results: Brolocizumab vs. Aflibercept in a Matched Treat-and-Extend Superiority Study for Neovascular AMD. *Angiogenesis*, 2023; communication orale.
5. PARVIN P, ZOLA M, DIRANI A *et al.* Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration treated with Aflibercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017;255:2127-2134.
6. SEMOUN O, COHEN SY, SROUR M *et al.* [Individualized management of patients with exudative AMD, IOI protocol: Injection-observational-individualization]. *J Fr Ophthalmol*, 2017;40:169-176.
7. MATTHYS A, GUALINO V, SOLER V. Treat and Extend renforcé, un schéma applicable en vraie vie. *Les Cahiers d'Ophtalmologie*, 2018;217:18-9.
8. BARQUET D, SHOR R, SEGAL O *et al.* Treatment patterns and visual acuity

change of AMD patients, before, during and after the COVID-19 pandemic lockdowns: A large cohort. *Acta Ophthalmol*, 2023.

9. NASSISI M, POZZO GIUFFRIDA F, MILELLA P *et al.* Delaying anti-VEGF therapy during the COVID-19 pandemic: long-term impact on visual outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol*, 2023;23:156.
10. FERRARA D, NEWTON EM, LEE AY. Artificial intelligence-based predictions in neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*, 2021;32:389-96.
11. ESSEX RW, NGUYEN V, WALTON R *et al.* Treatment Patterns and Visual Outcomes during the Maintenance Phase of Treat-and-Extend Therapy for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2016;123:2393-2400.
12. MATHIS T, HOLZ FG, SIVAPRASAD S *et al.* Characterisation of macular neovascularisation subtypes in age-related macular degeneration to optimise treatment outcomes. *Eye (Lond)*, 2023;37: 1758-1765.
13. YING GS, HUANG J, MAGUIRE MG *et al.* Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2013;120:122-129.
14. DOT C. LIRE Study: Long Interval in Real life Exudative MLA. Présentation de la Société française d'Ophtalmologie, 2023.
15. SADDI SR, TUOMI LL, DING B *et al.* Macular Atrophy in the HARBOR

- Study for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2018;125:878-886.
16. LAI TT, HSIEH YT, YANG CM *et al.* Biomarkers of optical coherence tomography in evaluating the treatment outcomes of neovascular age-related macular degeneration: a real-world study. *Sci Rep*, 2019;9:529.
 17. SADDA S, HOLEKAMP NM, SARRAF D *et al.* Relationship between retinal fluid characteristics and vision in neovascular age-related macular degeneration: HARBOR post hoc analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022;260:3781-3789.
 18. ORES R, PUCHE N, QUERQUES G *et al.* Gray hyper-reflective subretinal exudative lesions in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2014;158:354-361.
 19. SCHMIDT-ERFURTH U, WALDSTEIN SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2016;50:1-24.
 20. ASHRAF M, SOUKA A, ADELMAN RA. Age-related macular degeneration: using morphological predictors to modify current treatment protocols. *Acta Ophthalmol*, 2018;96:120-133.
 21. FINGER RP, WICKREMASINGHE SS, BAIRD PN *et al.* Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2014;59:1-18.
 22. BOYER DS, ANTOSZYK AN, AWH CC *et al.* Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2007;114:246-252.
 23. AMARAKOON S, MARTINEZ-CIRIANO JP, BAARSMA S *et al.* Reactivation of CNV after Discontinuation of Bevacizumab Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*, 2021;244:200-207.
 24. MORI R, HONDA S, GOMI F *et al.* Efficacy, durability, and safety of faricimab up to every 16 weeks in patients with neovascular age-related macular degeneration: 1-year results from the Japan subgroup of the phase 3 TENAYA trial. *Jpn J Ophthalmol*, 2023;67:301-310.
 25. BAILEY C, CHAUDHARY V, MITCHELL P *et al.* ARVO Annual Meeting Abstract: Two-year results from a global observational study investigating proactive dosing regimens with intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration (nAMD) in routine clinical practice: the XTEND study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023;06.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec Novartis, Bayer, AbbVie, Roche.