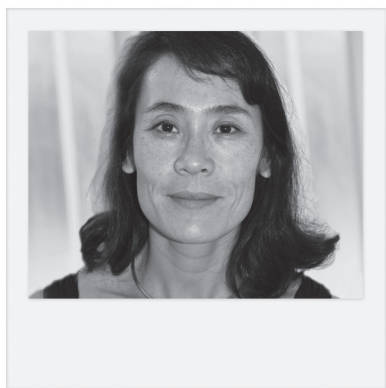


MISES AU POINT INTERACTIVES

DMLA : nouvelles avancées

Quelle stratégie thérapeutique en DMLA exsudative en 2016 ?



→ S. NGHIEM-BUFFET
Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS.
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Deux anti-VEGF pour injection intravitréenne sont, en pratique, actuellement disponibles en France : le ranibizumab et l'aflibercept. Ils ont tous deux une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative et une prise en charge complète par l'Assurance Maladie.

>>> Le ranibizumab est disponible depuis 2007. Son efficacité et sa tolérance sont bien établies [1, 2]. Après injection intravitréenne, le passage systémique est très faible. Son AMM est particulièrement souple avec trois injections initiales suivies d'un régime libre.

>>> L'aflibercept est arrivé un peu plus tard, disponible depuis fin 2013. Il présente une action anti-VEGF (*Vascular*

endothelial growth factor) mais également anti-PlGF (*Placental growth factor*). Son efficacité et sa tolérance sont excellentes dans la pratique [3, 4]. Son AMM est plus contraignante avec trois injections mensuelles suivies d'une injection tous les 2 mois la première année. Le régime est plus libre lors de la deuxième année d'utilisation.

Quelles différences entre ranibizumab et aflibercept ?

Différentes informations ont été diffusées dans les réunions scientifiques concernant les différences éventuelles entre les produits. En faveur de l'aflibercept, on a suggéré un pouvoir asséchant plus important, une plus longue durée d'action, une plus grande efficacité dans les décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP) néovascularisés et dans les vasculopathies polypoidales.

Le pouvoir asséchant plus important a été suggéré sur des études *post hoc* menées après réalisation de l'étude VIEW. Ainsi, à 3 mois, le pourcentage de patients asséchés par le ranibizumab était d'environ 70 % contre 80 % dans les groupes aflibercept [5]. De nombreuses études *switch* sont également apparues intéressantes, montrant une efficacité anatomique de l'aflibercept chez les patients résistant au ranibizumab dans 1/3 des cas environ. Il est important cependant de se méfier des analyses *post hoc* qui n'ont pas une grande valeur scientifique, et de se rappeler que les études de *switch* ne comportent pas de groupe contrôle.

Concernant la plus longue durée d'action, les enquêtes réalisées sur les prescriptions ne montrent pas de différence en nombre de flacons délivrés entre le ranibizumab et l'aflibercept. Des études ont été menées aux États-Unis comme en France.

Quant à la plus grande efficacité de l'aflibercept sur les DEP néovascularisés, on note plusieurs études de *switch* positives. Cependant, les études comparatives menées sur les yeux naïfs ne montrent pas de différences d'acuité visuelle, entre les groupes traités par aflibercept ou ranibizumab [6]. Il s'agit cependant d'études habituellement rétrospectives et comparatives.

La plus grande efficacité de l'aflibercept sur les polypes est suggérée par de nombreux auteurs asiatiques. Il s'agit d'études de *switch* mais également d'études d'yeux naïfs [7]. Cet effet pourrait être dû à un amincissement global plus important de la choroïde, qui est aujourd'hui démontré par différentes études [8-10].

Au total, on pourrait dire pour l'aflibercept que le pouvoir asséchant plus important est possible mais pas démontré, que la plus longue durée d'action n'est probablement pas réelle, que la plus grande efficacité dans les DEP néovascularisés n'est pas certaine. En revanche, la plus grande efficacité sur les polypes est probable compte tenu de l'existence d'une épaisseur choroïdienne habituellement augmentée, chez les patients présentant une vasculopathie polypoidale.

En défaveur de l'aflibercept, différents éléments ont également été avancés,

d'une part, un plus grand risque théorique d'atrophie et, d'autre part, un plus grand risque d'accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire. Le lien réel entre amincissement choroïdien et atrophie n'est pas actuellement prouvé dans la DMLA contrairement à la myopie forte. Il s'agit d'un raisonnement dérivé de l'étude CATT qui compare le ranibizumab au bevacizumab. Le ranibizumab asséchant davantage la rétine a été associé à davantage d'atrophie. Le raisonnement serait que si l'aflibercept asséchait encore davantage la rétine, il y aurait davantage d'atrophie. Ce raisonnement paraît donc très hypothétique.

Concernant le plus grand risque d'accident vasculaire cérébral, l'Agence européenne des médicaments (*European medicines agency* [EMA]) avait émis initialement une petite réserve, observant un taux important de ce type d'accidents chez les patients de plus de 85 ans. Cependant, ces données n'étaient pas adjudiquées. Il y avait de plus des données discordantes pour les classes d'âge 75-85 ans. Ce qui est démontré en revanche, c'est la différence de passage systémique entre les deux molécules, avec une durée de détection dans le sérum de l'ordre de 1 mois pour l'aflibercept contre quelques heures pour le ranibizumab [11]. Cela aboutit à une inhibition plus prolongée du VEGF circulant après injection intravitréenne d'aflibercept. Il n'y a pas, à notre connaissance, de conséquence clinique à ce jour.

Ainsi, comme on le voit, les différences suggérées sur l'utilisation de tel ou tel produit ne reposent pas sur un niveau de preuve très important. Les seules différences prouvées sont, à ce jour, l'existence d'un passage systémique plus important de l'aflibercept et l'existence d'un amincissement de la choroïde, également plus important sous aflibercept et non sous ranibizumab. D'un point de vue pratique, l'AMM est

plus contraignante pour l'aflibercept, et le ranibizumab est disponible sous la forme d'une seringue préremplie, ce qui facilite son utilisation.

Quelle stratégie thérapeutique en 2016 ?

Ma pratique actuelle consiste à proposer plutôt l'aflibercept en première intention devant les vasculopathies polypoïdales, dans les DEP néovascularisés dont la hauteur est supérieure à

250 microns et dans toutes les situations où la choroïde est assez épaisse. Dans les autres cas, j'utilise plutôt le ranibizumab en première intention et, en particulier, dans tous les cas de choroïde mince. Les deux raisons principales sont son passage systémique limité et l'existence d'une AMM plus souple.

Quel que soit le produit utilisé, je propose un traitement en trois phases : une phase d'induction, une phase d'évaluation et une phase d'entretien (*fig. 1 et 2*).

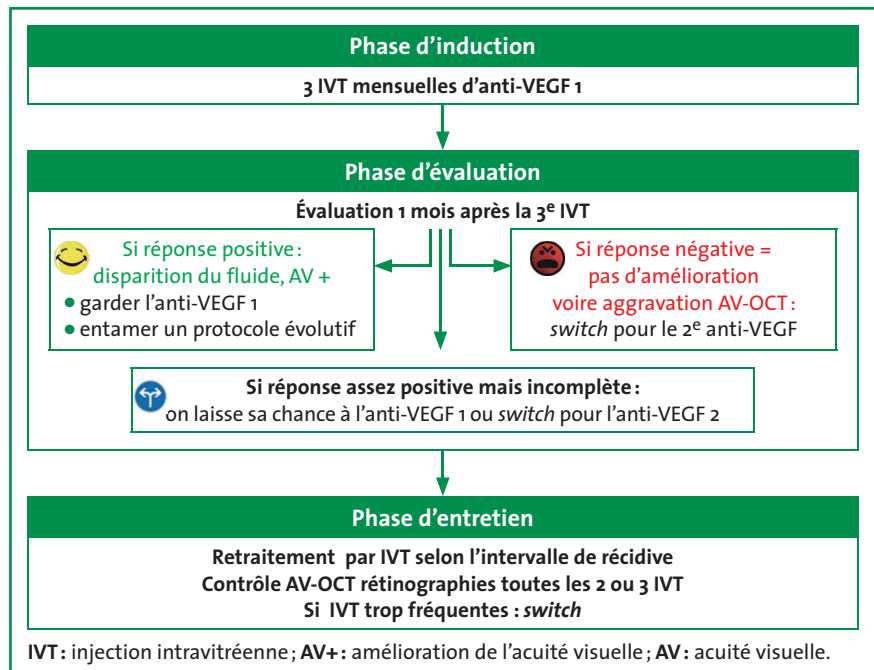


FIG. 1 : Schéma thérapeutique de la DMLA exsudative par anti-VEGF.

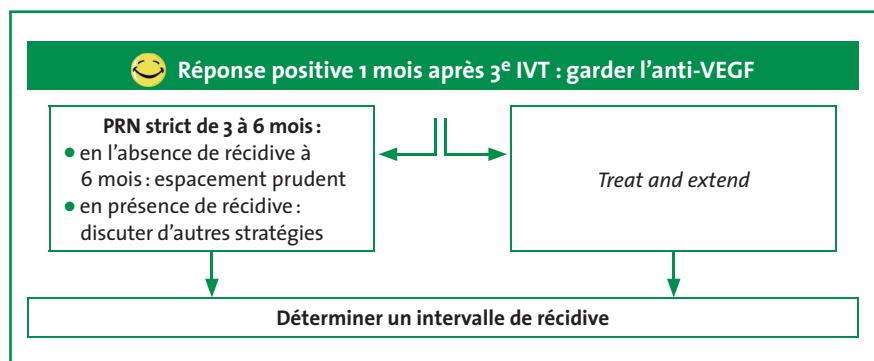


FIG. 2 : Protocole évolutif de la phase d'évaluation.

MISES AU POINT INTERACTIVES

DMLA : nouvelles avancées

>>> La **phase d'induction** consiste à réaliser trois injections mensuelles.

>>> Elle est suivie de la **phase d'évaluation**. Si la réponse est positive avec l'anti-VEGF initialement choisi, je vais entamer un protocole évolutif qui consiste à ne pas réinjecter pendant 3 à 6 mois et à surveiller mensuellement. En l'absence de récurrence, un espacement prudent des contrôles sera proposé. En présence de récurrences, j'essaierai d'affiner l'intervalle de surveillance pour déterminer l'intervalle de récurrence de ce néovaisseau. Une autre méthode consiste à proposer un protocole de type *Treat and Extend*, qui a également pour but de trouver cet intervalle de récurrence.

>>> Une fois que cet intervalle est trouvé, je peux proposer un traitement d'entretien selon cet intervalle (par exemple trois injections à 7 semaines d'intervalle) sans réaliser de contrôle d'acuité visuelle ou d'OCT systématiquement : c'est la **phase d'entretien**. Les contrôles ont donc lieu toutes les deux ou trois injections, de façon à vérifier qu'il ne change pas. Cette méthode permet de diminuer la lourdeur du suivi pour les patients comme pour les médecins.

Si l'évaluation 1 mois après la troisième injection est très négative sans aucune amélioration anatomique ou fonctionnelle, il faut bien sûr se reposer la question du diagnostic. Si le diagnostic est confirmé, il est logique de "switcher" d'emblée. Cette situation est cependant assez rare.

Une situation beaucoup plus fréquente est la réponse positive mais incomplète. De nombreux auteurs proposent de laisser sa chance au premier anti-VEGF pendant encore 3 à 6 mois avant d'envisager un *switch*. Cependant,

dans certains cas, le *switch* est proposé d'emblée.

Le *switch* doit être évalué de la même façon que le traitement initial. Ainsi, si trois injections étaient réalisées initialement avec le produit 1 et qu'un *switch* est décidé d'emblée, il est logique d'effectuer trois nouvelles injections avant d'évaluer l'efficacité. En revanche, devant un patient déjà traité au long cours par un produit 1, avec un rythme d'injections connu, il est logique de proposer une injection unique du produit 2 pour voir si nous obtenons une meilleure amélioration anatomique ou fonctionnelle avec le produit 2.

Lorsqu'une différence d'efficacité est constatée, il est logique de poursuivre avec le produit qui a donné la meilleure efficacité sur l'œil traité. En revanche, lorsque les deux produits sont équivalents, on peut poursuivre avec l'un ou avec l'autre. Pour ma part, j'ai tendance à utiliser le ranibizumab pour la soupléssé de l'AMM, mais également en raison du moindre passage systémique dans la circulation générale.

[Conclusion

En 2016, nous ne disposons toujours pas d'études d'efficacité comparative entre les deux produits en vie réelle. Aucune étude n'a montré une meilleure amélioration de l'acuité visuelle avec un produit par rapport à un autre lorsque les deux produits sont utilisés avec le même protocole. Les différences discutées entre les deux produits reposent davantage sur des données suggérées que sur des données prouvées. Nous avons la chance de voir coexister deux anti-VEGF excellents. Le choix initial du produit dépend de l'expérience de

l'opérateur, de ses convictions, de ses habitudes mais également de ses préférences non rationnelles. Le *switch* fait partie intégrante de la conduite thérapeutique. Il est à évaluer sans *a priori* avec possibilité de revenir à la première molécule (*switchback*).

Bibliographie

- ROSENFELD P *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355:1419-1431.
- BROWN DM *et al.* Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355:1432-1444.
- HEIER JS *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012;119:2535-2548.
- SCHMIDT-ERFURTH U *et al.* Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*, 2014;121:193-201.
- KITCHENS J. Subspecialty days. AAO 2013.
- DIRANI A *et al.* Factors influencing the treatment response of pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2015;160:732-738.
- YAMAMOTO A *et al.* One-Year results of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology*, 2015;122:1866-1872.
- SAITO M *et al.* Subfoveal choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy after switching to intravitreal aflibercept injection. *Jpn J Ophthalmol*, 2016;60:35-41.
- GHARBIYA M *et al.* Choroidal Thickness Changes After Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Therapy for Age-Related Macular Degeneration: Ranibizumab Versus Aflibercept. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2015;31:357-362.
- MAZARAKI K *et al.* Change in choroidal thickness after intravitreal aflibercept in pretreated and treatment-naïve eyes for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2015;99:1341-1344.
- AVERY RL *et al.* Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:1636-1641.

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