

■ Le dossier – DMLA : aspects thérapeutiques

Intérêt et place des nouveaux traitements des formes néovasculaires

RÉSUMÉ : La prise en charge de la DMLA exsudative a reposé depuis 15 ans sur l'utilisation exclusive de deux anti-VEGF à l'efficacité identique : le ranibizumab et l'aflibercept. Depuis un an, nous disposons de deux nouvelles molécules, le faricimab (anticorps bispécifique anti-VEGF-A et anti-angiopoïétine 2) et le brolucizumab (anti-VEGF-A de faible poids moléculaire) qui permettent d'obtenir pour certains patients un assèchement supérieur de la rétine et des intervalles de retraitement plus longs, allant jusqu'à 12 ou 16 semaines.

L'enthousiasme initial a été contrebalancé par le déclenchement chez certains patients d'événements indésirables inflammatoires, pouvant s'accompagner de baisse d'acuité visuelle. Il convient donc de bien évaluer, en accord avec le patient, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de ces nouveaux traitements.

Une troisième molécule, l'aflibercept 8 mg, sera disponible très prochainement. Sa place dans la stratégie thérapeutique sera à définir.



T. GRENET
Le CIL, PARIS.
Hôpital Avicenne, APHP BOBIGNY.

La prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative repose depuis plus de 15 ans sur les injections intravitréennes d'anti-VEGF dont le rôle est de limiter la croissance des néovaisseaux et leur impact sur les différentes couches rétinienne en traitant l'exsudation.

■ Les anti-VEGF

Ces traitements sont apparus comme une révolution et ont montré une très grande efficacité dans le contrôle de la forme néovasculaire. Plusieurs schémas ont été proposés au fur et à mesure de leur utilisation. Même si le protocole *treat and extend* paraît le plus satisfaisant, les injections doivent être réalisées à intervalles réguliers, en fonction du rythme de récives propre à chaque patient, rendant le poids de ces traitements parfois difficile à supporter pour les patients.

L'allongement progressif des intervalles de traitement n'est pas toujours pos-

sible en raison de la survenue de récives. Pour certains patients, malgré des injections réalisées toutes les quatre semaines, il persiste des signes exsudatifs, compromettant à long terme le pronostic visuel. Ces traitements anti-VEGF, dits maintenant de première génération, sont au nombre de deux et ont une efficacité et une tolérance quasi comparables. Le premier anti-VEGF commercialisé a été le ranibizumab en 2007, suivi de l'aflibercept en 2011.

■ Les nouveaux traitements

De nouveaux médicaments ont enrichi l'arsenal thérapeutique de la DMLA exsudative, offrant une prise en charge plus satisfaisante pour les patients chez lesquels l'exsudation ne régresse pas complètement avec les traitements classiques, ainsi que pour ceux nécessitant des injections trop fréquentes malgré un assèchement efficace. En théorie, ces nouvelles options thérapeutiques peuvent également être utilisées en

■ Le dossier – DMLA: aspects thérapeutiques

première intention dans la DMLA exsudative, mais leur emploi requiert une grande prudence.

Actuellement deux nouveaux produits ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché et le remboursement par la Sécurité sociale dans l'indication forme exsudative de DMLA. Il s'agit par ordre chronologique de sortie sur le marché français du faricimab et du brolucizumab.

1. Le faricimab

C'est un anticorps particulièrement innovant car il est bispécifique, ce qui signifie qu'il dispose de deux cibles (deux domaines de liaison). Il va pouvoir se lier à l'anti-VEGF A (action commune avec les anti-VEGF de première génération) et également à un autre facteur de croissance vasculaire qui est l'angiopoïétine 2.

L'action sur ces deux voies est synergique, ce qui permet d'obtenir un meilleur maintien de l'homéostasie vasculaire, de diminuer l'inflammation, l'exsudation, et de contenir la néovascularisation. Les attentes liées à l'utilisation de ce nouveau traitement, évalué dans les essais cliniques de phase III Tenaya et Lucerne [1], sont d'une part un assèchement plus important de la rétine et d'autre part la possibilité d'allonger les intervalles entre les injections une fois que l'assèchement a été obtenu. Dans ces études, le faricimab, comparé à l'aflibercept 2 mg, a montré de façon significative un pouvoir asséchant plus important et la possibilité d'intervalles de traitement plus longs.

Devant ces résultats très encourageants, et depuis son autorisation de mise sur le marché et son remboursement en France, le faricimab a été largement prescrit par les ophtalmologistes français. Les études de vraie vie à l'étranger et maintenant en France confirment le gain potentiel à utiliser ce traitement dans les cas de *switches* mais aussi sur les patients naïfs. Il convient cependant de les utiliser avec une certaine prudence compte tenu de la

survenue possible d'effets indésirables inflammatoires, notamment de hyalite, pouvant entraîner des baisses d'acuité visuelle significatives [2].

2. Le brolucizumab

Disponible en France en seringue pré-remplie, il s'agit d'un anti-VEGF-A de faible poids moléculaire permettant une haute solubilité et une pénétration tissulaire élevée. Comme pour le faricimab, les résultats des études de phase 3 Hawk et Harrier [3] montrent un pouvoir asséchant du brolucizumab supérieur aux molécules de référence et une possibilité plus importante d'augmenter les intervalles de retraitement.

Ces résultats très positifs sur le plan anatomique et en matière d'allègement du nombre d'injections pour les patients traités, sont nuancés par un risque accru d'immunogénicité, et par la survenue potentielle d'événement indésirable à type d'inflammation oculaire, pouvant s'accompagner de vascularites occlusives [4]. Ces événements restent rares mais leur potentiel retentissement sur l'acuité visuelle doit encourager à des indications prudentes, plutôt de seconde intention pour les patients résistants aux anti-VEGF classiques, ou traités de façon fréquente (intervalles 4-6 semaines) et ne supportant plus le poids logistique des déplacements fréquents.

La prise en charge des éventuelles complications doit être la plus précoce possible pour limiter une possible perte fonctionnelle. Le patient doit donc être averti des signes d'alerte, afin de pouvoir reconsulter rapidement et être pris en charge de façon adaptée. Une surveillance systématique doit également être mise en place par l'ophtalmologiste.

3. L'aflibercept 8 mg

Enfin, nous allons également avoir à disposition au premier trimestre 2025 un nouveau dosage de l'aflibercept qui est actuellement à 2 mg. Il passera à 8 mg

pour un volume de 0,07 mL. Ce nouveau format a montré dans des études de phase III (Pulsar [5]) une supériorité en termes d'assèchement et d'allongement des intervalles de retraitement. Il n'y a actuellement pas d'alerte sur la tolérance de ce nouveau dosage avec, en particulier, pas d'augmentation du taux d'inflammation postinjection.

Néanmoins, compte tenu des effets indésirables retrouvés récemment avec les nouveaux traitements, il paraît là encore prudent de réserver dans un premier temps ce nouveau dosage aux patients insuffisamment répondeurs aux traitements classiques, afin de s'assurer de l'absence d'effet indésirable. Ensuite, dans un second temps, il sera possible d'élargir les indications et notamment de le proposer en traitement de première intention dans la DMLA exsudative.

■ Conclusion

L'arrivée de nouveaux traitements dans la forme exsudative de dégénérescence maculaire liée à l'âge est une excellente nouvelle car ils augmentent les possibilités de contrôle de la maladie et viendront renforcer l'arsenal thérapeutique disponible. Ils sont très attendus pour les patients ne répondant pas complètement aux traitements classiques ou chez lesquels il est nécessaire de les injecter très fréquemment.

Leur arrivée sur le marché a donc permis d'avoir des stratégies plus complètes de prise en charge de la maladie mais a malheureusement été accompagnée de la survenue d'effets indésirables impactant potentiellement l'acuité visuelle et obligeant à une vigilance spécifique dans leur utilisation. Les anti-VEGF de première génération sont des molécules jouissant d'une excellente tolérance ayant permis une prescription excessivement large. Les nouveaux traitements ne sont pas autant dénués d'effets indésirables et leur manipulation doit être par conséquent plus mesurée et prudente.

BIBLIOGRAPHIE

1. HEIER JS, KHANANI AM, QUEZADA RUIZ C *et al.* Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*, 2022;399:729-740.
2. THANGAMATHESVARAN L, KONG J, BRESSLER SB *et al.* Severe Intraocular Inflammation Following Intravitreal Faricimab. *JAMA Ophthalmol*, 2024; 142:365-370.
3. DUGEL PU, KOH A, OGURA Y *et al.* HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2020; 127:72-84.
4. MONÉS J, SRIVASTAVA SK, JAFFE GJ *et al.* Risk of Inflammation, Retinal Vasculitis, and Retinal Occlusion-Related Events with Brolucizumab: Post Hoc Review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology*, 2021;128:1050-1059.
5. LANZETTA P, KOROBELNIK JF, HEIER JS *et al.* Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*, 2024;403:1141-1152.

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