

Deuxième génération d'anti-VEGFs : quelles indications et quel schéma thérapeutique dans la DMLA ?

RÉSUMÉ : De nouvelles molécules antiangiogéniques (brolucizumab, faricimab et aflibercept 8 mg), permettant d'administrer des doses plus importantes de produit ou ayant une meilleure affinité pour le VEGF, sont récemment venues étoffer notre arsenal thérapeutique.

Les études pivotales et de "vraie vie" des anti-VEGF de deuxième génération montrent une meilleure efficacité anatomique théorique, associée à des intervalles de traitement plus longs.

Des cas d'inflammation avec les anti-VEGF de deuxième génération, certes rares mais potentiellement cécitants, doivent inciter à la prudence, notamment dans certaines situations à risque (antécédents inflammatoires, œil unique).

Chez un patient naïf, le choix d'un anti-VEGF de première ou deuxième génération pourra être orienté en fonction du tableau clinique (type de néovaisseaux, critères de gravité...). Chez des patients préalablement traités, l'administration d'un anti-VEGF de deuxième génération permet le plus souvent d'augmenter l'intervalle de traitement avec pour corollaire un allègement du fardeau thérapeutique.

→ B. WOLFF¹, F. DE BATS²

¹ Centre Ophtalmologique Maison Rouge, STRASBOURG.

² Pôle Vision, clinique du Val d'Ouest, ÉCULLY.

Il y a près de 20 ans, l'autorisation de mise sur le marché des premiers anti-VEGF révolutionnait la prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) compliquée de néovaisseaux choroïdiens. Le ranibizumab puis l'aflibercept 2 mg ont ainsi démontré des gains visuels dans près de 30 % des cas à 1 an de traitement, et une stabilisation de l'acuité visuelle dans 90 % des cas.

En revanche, ces résultats ne pouvaient être obtenus qu'au prix d'injections mensuelles pour le ranibizumab ou bimensuelles pour l'aflibercept. Très tôt, des études ont tenté d'espacer les traitements tout en conservant la même efficacité. L'étude PIER [1], qui avait proposé un

schéma d'injection trimestrielle, s'était montrée décevante avec une perte des bénéfices visuels chez 70 % des patients à 1 an. Les protocoles ProRenata (traitement réactif à la demande) ou *treat and extend* (proactif) ont finalement permis d'alléger le nombre de traitements tout en conservant de bons résultats anatomofonctionnels avec une meilleure efficacité pour le schéma proactif. Il n'en reste pas moins que sept à huit injections d'anti-VEGF sont en moyenne nécessaires pour assurer de tels résultats.

De plus, un nombre non négligeable de patients ("non-répondeurs" ou "répondeurs incomplets") requièrent des traitements à intervalles rapprochés (< à 6 semaines) ou ne parviennent pas à obtenir un assèchement complet de la rétine. Des traitements innovants ayant une meilleure efficacité clinique chez les patients réfractaires et/ou permettant

d'espacer davantage le suivi et les injections étaient ainsi attendus.

De nouvelles molécules antiangiogéniques (anti-VEGFs de deuxième génération) (**tableau I**) permettant d'administrer des doses plus importantes de produit ou ayant une meilleure affinité pour le VEGF, sont récemment venus étoffer notre arsenal thérapeutique. Leur pouvoir "asséchant" potentiellement plus important, laisse entrevoir un meilleur contrôle de la maladie notamment dans les formes cliniques plus agressives.

Les anti-VEGF de deuxième génération

>>> Le brolucizumab

Le brolucizumab est un fragment d'anticorps ciblant toutes les isoformes du

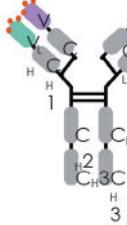
Drogue	Bevacizumab	Aflibercept	Ranibizumab	Brolucizumab	Faricimab	Aflibercept
Format	Anticorps complet (IgG1)	VEGFR1/2-Fc protéine de fusion	Fragment Fab	Fragment d'Ac chaîne unique	Ac bispécifique	VEGFR1/2-Fc protéine de fusion
Structure moléculaire						
Poids moléculaire	≈ 149 kDa	97-115 kDa	≈ 48 kDa	26 kDa	150kDa	97-115 kDa
Dose clinique	1,25 mg	2,00 mg	0,50 mg	6,00 mg	6,00 mg	8,00 mg
Dose équivalent molaire	0,4-0,5	1,0	0,5-0,6	11,2-13,3	2,4	4,0

Tableau I: Structures moléculaires des anti-VEGF disponibles.

VEGF-A. Son faible poids moléculaire (26 kDa) permet d'administrer des doses molaires 10 à 20 fois supérieures à celle du ranibizumab ou de l'aflibercept 2 mg.

Les études pivotales Hawk et Harrier [2] ont montré une non-infériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept 2 mg. Après 2 ans de traitement, plus de 40 % des patients avaient atteint un intervalle de traitement de 12 semaines. Il est important de rappeler que ces études n'ont pas été paramétrées pour évaluer des intervalles supérieurs à 12 semaines.

Par ailleurs, une supériorité sur le plan anatomique (diminution de l'épaisseur rétinienne centrale, liquide intra- et sous-rétinien...) a pu être rapportée dès la 16^e semaine d'étude par rapport à l'aflibercept 2 mg. Cette efficacité se maintient après 2 ans de suivi. Sur le plan de la tolérance clinique, les études pivotales n'ont pas objectivé de différence significative entre le brolucizumab et l'aflibercept 2 mg. Néanmoins, l'utilisation en pratique courante a rapidement mis en évidence un taux anormalement élevé de complications inflammatoires avec notamment la survenue de vascularites

rétiniennes occlusives (7/10 000 injections) aboutissant à une perte visuelle chez 36 % de ces patients [3].

De ce fait, les recommandations d'utilisation du brolucizumab ont été adaptées pour diminuer ce risque inflammatoire. Il est proposé de réaliser une phase d'induction de deux injections à 6 semaines d'intervalle, suivi d'un traitement adapté à l'activité de la maladie. Les intervalles entre les injections ne doivent pas être inférieurs à 8 semaines et ne peuvent théoriquement pas dépasser 20 semaines.

>>> Le faricimab

Cette molécule est un anticorps bispécifique ciblant le VEGF-A et l'angiopoïétine 2. Les études de phase III, Tenaya et Lucerne [4] ont confirmé la non-infériorité du faricimab par rapport à l'aflibercept 2 mg, en terme de résultats visuels. Plus de 75 % des patients avaient atteint un intervalle de traitement supérieur à 12 semaines après 2 ans de traitement, ce qui laisse espérer une plus longue durée d'action. Sur le plan anatomique, le faricimab a permis d'obtenir un assè-

chement plus rapide de la rétine en comparaison de l'aflibercept 2 mg.

Les recommandations d'utilisation du faricimab proposent une phase d'induction de trois injections mensuelles suivi d'un traitement selon un protocole *treat and extend* avec un espacement des doses pouvant aller jusqu'à 16 semaines.

Les études en vie réelle ont confirmé l'excellente efficacité anatomique et fonctionnelle du faricimab. Une étude du Moorfields [5] réalisée sur 125 yeux a ainsi retrouvé un intervalle moyen de traitement de 11 semaines après 1 an de suivi (environ 40 % des patients ayant un intervalle de traitement de plus de 14 semaines).

Chez les patients "prétraités", le changement de molécule vers le faricimab permettrait de gagner en moyenne 2 à 4 semaines d'intervalle de traitement. Néanmoins, aucune amélioration fonctionnelle n'a pu être retrouvée, probablement du fait de l'ancienneté de la maladie. Nous avons par ailleurs montré une amélioration significative de l'ensemble des biomarqueurs exsu-

datifs (détachement de l'épithélium pigmentaire, liquide sous-rétinien et liquide intra-rétinien) au moyen d'un logiciel d'intelligence artificielle (Retinsight®) après une seule injection de faricimab, suivie au même intervalle que la précédente molécule [6] (fig. 1).

Des épisodes d'inflammation oculaire ont été rapportés dans 0,1 à 0,2 % des cas dans les études de vraies vies (représentant plus de 150 000 patients). Il s'agit le plus fréquemment d'uvéites antérieures (40 % des cas) ou d'une hyalite (30 % des cas) se caractérisant par une perte visuelle associée à la perception de corps flottants. Dans la grande majorité des cas, cette dernière a pu être contenue au moyen d'un traitement anti-inflammatoire local et général [7]. De rares cas de vascularites artérielles et/ou veineuses ont été décrits dans la

littérature, rappelant la nécessité de rester attentif à toute baisse visuelle ou inflammation postinjection.

>>> L'aflibercept 8 mg

Cette protéine de fusion présentant un leurre de récepteur au VEGF-A et au PLGF est aujourd'hui disponible au dosage de 8 mg. L'étude PULSAR [8] a montré sa non-infériorité en termes de gains visuels par rapport à l'aflibercept 2 mg. 78 % des patients du groupe traité par une phase d'induction de trois injections, suivie d'un espacement des doses à 16 semaines, ont réussi à conserver cet intervalle après 2 ans de suivi.

Sur le plan anatomique, l'aflibercept 8 mg permet d'obtenir un assèchement rétinien complet dès la phase d'induction chez 65 % des patients (vs 50 % pour

l'aflibercept 2 mg). Le profil de tolérance de l'aflibercept 8 mg est comparable au 2 mg. Aucun cas de vascularite occlusive n'a été rapporté dans ces études pivotales. Les études de vraies vies devraient permettre dans un avenir proche de confirmer ces résultats ou d'amener à plus de prudence le cas échéant.

Les recommandations d'utilisation de l'Eylea 8 mg proposent une phase d'induction de trois injections mensuelles, suivie d'un traitement selon un protocole "treat and extend" avec un espacement des doses pouvant aller jusqu'à 20 semaines.

Quelles leçons retenir des études cliniques ?

Les études pivotales et de "vraie vie" des anti-VEGF de deuxième génération

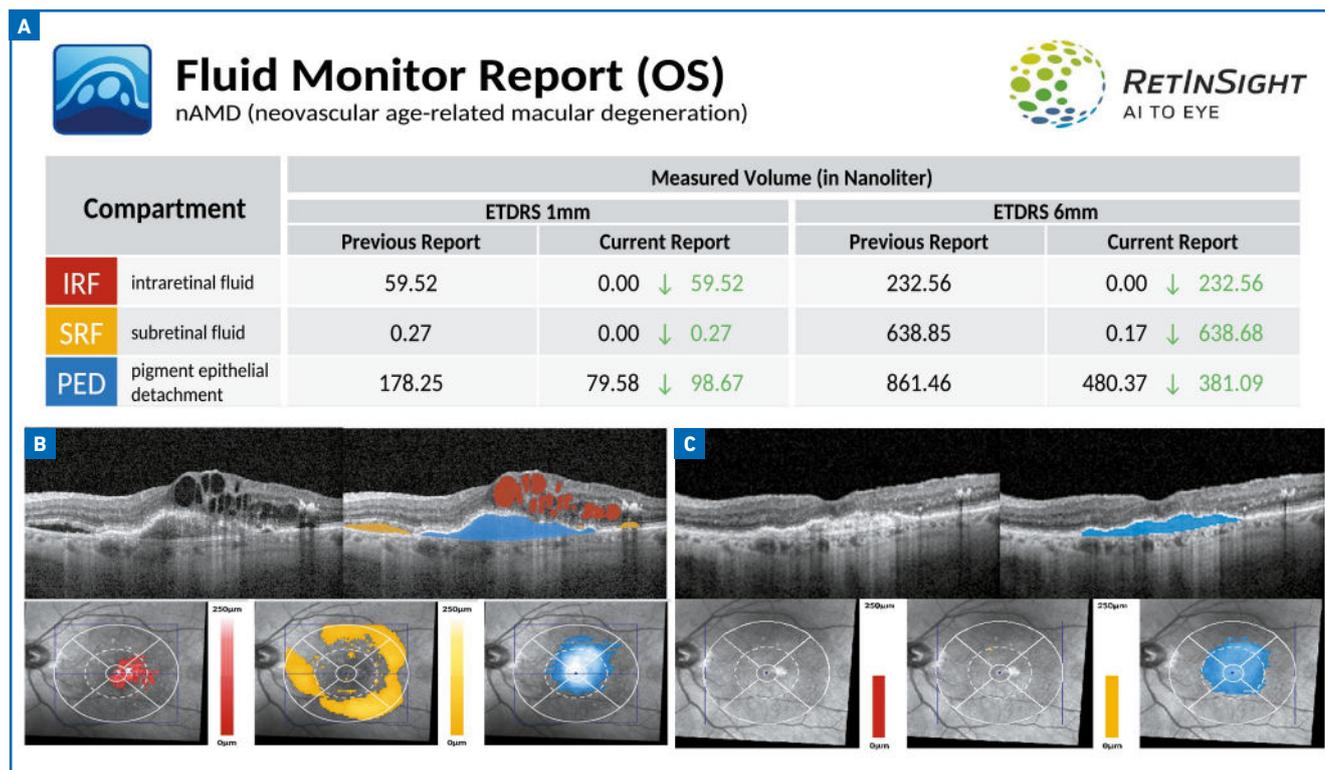


Fig. 1 : Analyse des variations de fluides sous- et intrarétiniens par le logiciel Retinsight® chez un patient traité initialement par aflibercept 2 mg (intervalle de traitement de 4 semaines) puis par faricimab au même intervalle de 4 semaines. A : Mesure en nanolitres des variations de volumes liquidiens contenus dans le décollement de l'EP (PED), l'espace sous- (SRF) et intrarétinien (IRF) avant et 4 semaines après l'introduction du faricimab. On note une réduction significative de l'ensemble des biomarqueurs exsudatifs analysés. B : Analyse colorimétrique des fluides intra- et sous-rétiniens sur l'OCT b-scan et en cartographie avant l'introduction du faricimab. C : Analyse colorimétrique des fluides intra- et sous-rétiniens sur l'OCT b-scan et en cartographie, 4 semaines après l'introduction du faricimab. On note une disparition des fluides sous- et intrarétiniens et la persistance d'un décollement de l'épithélium pigmentaire.

POINTS FORTS

- Les anti-VEGF de deuxième génération ont un pouvoir “asséchant” potentiellement plus important et laissent entrevoir un meilleur contrôle de la DMLA exsudative.
- Des cas d’inflammation rares, mais potentiellement graves, doivent inciter à une certaine vigilance lors de leur utilisation.
- Chez un patient naïf, le choix se portera vers un anti-VEGF de deuxième génération si des critères de gravité sont retrouvés.
- Chez un patient “prétraité”, l’administration d’un anti-VEGF de deuxième génération permet le plus souvent d’augmenter l’intervalle de traitement.

montrent une meilleure efficacité anatomique théorique, associée à des intervalles de traitement plus longs. Néanmoins, aucune de ces études n’a été paramétrée pour évaluer le nombre de patients susceptibles d’atteindre ou de maintenir un intervalle supérieur à 8 semaines avec l’aflibercept 2 mg. Les études CATT et HARBOR [9] avait d’ailleurs montré que près de 25 % des patients traités par ranibizumab ne nécessitaient que dix injections sur 2 ans de suivi (10 semaines d’intervalle moyen). En pratique clinique, de nombreux patients parviennent à des intervalles longs avec le ranibizumab et l’aflibercept 2 mg [10].

Par ailleurs, le rythme d’ajustement des injections, par paliers de 2 ou 4 semaines, proposé dans les études cliniques appelle à une certaine prudence. Un espacement trop rapide des intervalles d’injections expose à un risque de récurrence sévère en raison d’une prise en charge trop tardive.

Quelles indications pour les anti-VEGF de deuxième génération ?

Plusieurs critères déterminent le choix d’un traitement anti-VEGF.

- L’acuité visuelle : aucun traitement anti-VEGF n’a montré de supériorité

par rapport à un autre dans le traitement de la DMLA. C’est davantage la mise en œuvre du protocole de traitement qui influera sur le résultat visuel. Un espacement trop rapide des injections par exemple, exposera au risque d’exsudation persistante et de perte visuelle.

- L’efficacité anatomique : la deuxième génération d’anti-VEGF se démarque par un pouvoir asséchant plus puissant avec pour corollaire un possible allongement des intervalles de traitement.

- La tolérance du produit : les anti-VEGF de première génération ont montré leur excellente tolérance clinique avec une innocuité de ces traitements éprouvée sur près de 20 ans. Des cas d’inflammation avec les anti-VEGF de deuxième génération, certes rares mais potentiellement cécitants, doivent inciter à la prudence notamment dans certaines situations à risque (antécédents inflammatoires, œil unique). Il est vraisemblable que ces événements oculaires indésirables aient davantage de visibilité du fait de l’obligation de déclaration par l’industrie pharmaceutique. Le praticien devra s’assurer d’avoir délivré au patient une information éclairée adaptée à la molécule utilisée.

- Le conditionnement du produit : ce dernier pourra également entrer en ligne de compte dans le choix de la

molécule employée. Une étude [11] réalisée entre 2012 et 2015 à partir des données de l’Assurance maladie sur plus de 1,8 million d’injections avait en effet retrouvé un risque d’endophtalmie significativement moindre en cas d’utilisation d’une seringue préremplie. Plus récemment, une étude réalisée à partir du registre VENUM (plus de 160 000 patients) aux États-Unis a retrouvé une réduction significative du risque d’endophtalmie et de complications inflammatoires chez les patients traités par aflibercept 2 mg conditionné en seringue préremplie par rapport au produit délivré en flacon.

Chez un patient naïf, le choix d’un anti-VEGF de première ou deuxième génération pourra être orienté en fonction du tableau clinique [12] (type de néovaisseaux, exsudation sous- et intrarétinienne, épaisseur du décollement de l’épithélium pigmentaire) qui orientera davantage vers une molécule plus puissante si des critères de gravité sont retrouvés. On privilégiera aussi un traitement de deuxième génération dans les vasculopathies polypoidales.

L’éloignement géographique pourra également influencer sur le choix d’une molécule de deuxième génération afin d’améliorer l’adhésion au traitement, à condition que le patient ait été informé des éventuels effets indésirables.

Chez des patients “prétraités”, l’administration d’anti-VEGF de deuxième génération devrait permettre d’augmenter l’intervalle de traitement et d’alléger autant que possible le fardeau thérapeutique.

■ Quel schéma d’utilisation ?

Les recommandations d’utilisation de l’aflibercept 8 mg et du faricimab proposent la réalisation d’une phase d’induction de trois injections, suivie d’un espacement des doses à la discrétion du praticien. Sans surveillance clinique

régulière, il conviendra d'espacer progressivement les intervalles de traitement afin d'éviter tout échappement thérapeutique.

Sauf exception, des intervalles supérieurs à 12 semaines ne pourront raisonnablement pas être atteints avant près d'1 an. Compte tenu de l'efficacité anatomique de ces nouvelles molécules, la pertinence d'une phase d'induction notamment chez des patients "prétraités" pourra se discuter en fonction de la forme clinique. Une seule injection pourra être réalisée, si le changement de molécule a pour objectif d'alléger la charge thérapeutique en augmentant les délais de traitement. En revanche, pour les cas réfractaires malgré des intervalles de traitement courts (inférieurs à 6 semaines), une nouvelle induction de trois injections sera recommandée.

Le brolocizumab pourra être proposé selon un protocole d'administration réactif (PRN) comme le suggère l'étude PROBE [13], permettant d'obtenir un assèchement complet de la rétine après deux injections à 8 semaines d'intervalle dans 75 % des cas. Une surveillance accrue d'éventuelles complications inflammatoires sera nécessaire et le patient devra en être informé à l'instauration du traitement.

■ Conclusion

Les anti-VEGF de deuxième génération ont récemment permis d'étoffer notre arsenal thérapeutique. Si aucun bénéfice visuel n'est attendu par rapport aux molécules de référence, un meilleur contrôle de la maladie et un allongement

des intervalles de traitement promettent un allègement du fardeau thérapeutique de la DMLA.

Chaque molécule peut être prescrite en gardant à l'esprit les bénéfices attendus mais également de potentiels effets secondaires. Nous pouvons offrir à nos patients un traitement personnalisé, en passant librement d'un anti-VEGF à l'autre, et ainsi optimiser la réponse clinique. Les thérapies du futur (thérapie génique...) devront relever le défi de l'individualisation du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

- CARL D REGILLO *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.
- PRAVIN U DUGEL *et al.* HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolocizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2020;127:72-84.
- BAUMAL, CR *et al.* Expert Opinion on Management of Intraocular Inflammation, Retinal Vasculitis, and Vascular Occlusion after Brolocizumab Treatment. *Ophthalmol Retina*, 2021, 5, 519-527.
- HEIER JEFFREY S *et al.* 24. TENAYA and LUCERNE: Two-Year Results from the Phase 3 Neovascular Age-Related Macular Degeneration Trials of Faricimab with Treat-and-Extend Dosing in Year 2. *Lancet*, 2022;399: 729-740.
- SING YUE SIM *et al.* Real-World 1-Year Outcomes of Treatment-Intensive Neovascular Age-Related Macular Degeneration Switched to Faricimab. *Ophthalmol Retina*, 2025;9:22-30.
- WOLFF B *et al.* Real-World Efficacy of Faricimab after switching Neovascular Age-Related Macular Degeneration patients: a RetInSight study. Soumis à Acta Ophthalmological.
- COZZI M *et al.* Sterile Intraocular Inflammation Associated With Faricimab. *JAMA Ophthalmol*, 2024; 142:1028-1036.
- LANZETTA P *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.
- CATT Research Group; Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2011;364:1897-1908.
- ALTAIR Investigators. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR : A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther*, 2020;37:1173-1187.
- BAUDIN F *et al.* Association of Acute Endophthalmitis With Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-Vascular Growth Factor Agents in a Nationwide Study in France. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136.
- MATHIS T *et al.* Characterisation of macular neovascularisation subtypes in age-related macular degeneration to optimise treatment outcomes. *Eye (Lond)*, 2023;37:1758-1765.
- ALPER BILGIC *et al.* Initial Pro Re Nata Brolocizumab for Exudative AMD: The PROBE Study. *J Clin Med*, 2021;10:4153.



B. WOLFF¹, F. DE BATS²

¹ Centre Ophtalmologique
Maison Rouge, STRASBOURG.
² Pôle Vision, clinique du Val
d'Ouest, ÉCULLY.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.