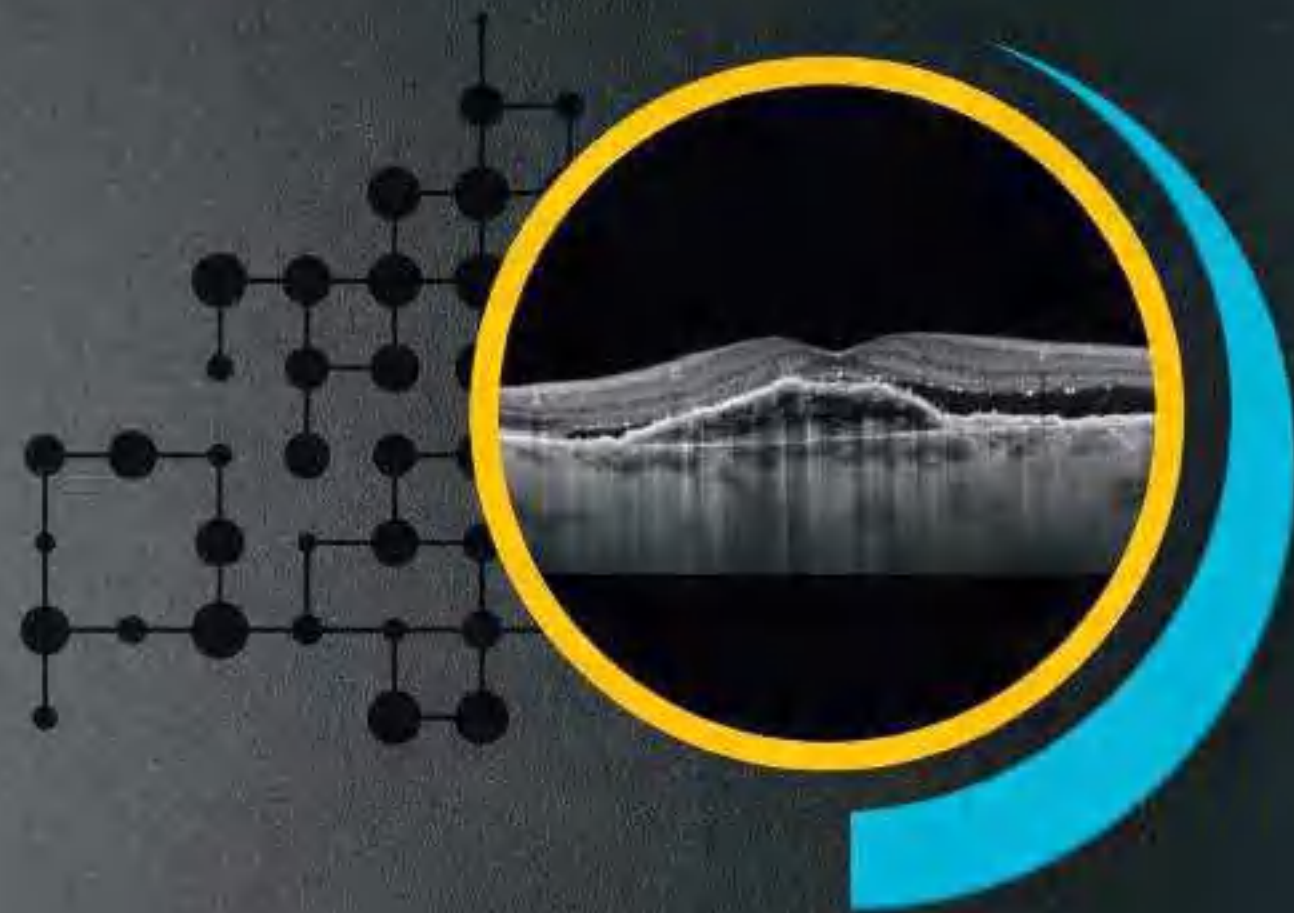


Édition spéciale :

RéfleXions
Ophtalmologiques



LA DMLA EN IMAGES

ATLAS

LA DMLA EN IMAGES

Les nouvelles possibilités stratégiques
dans la DMLA exsudative

Dr Florence COSCAS

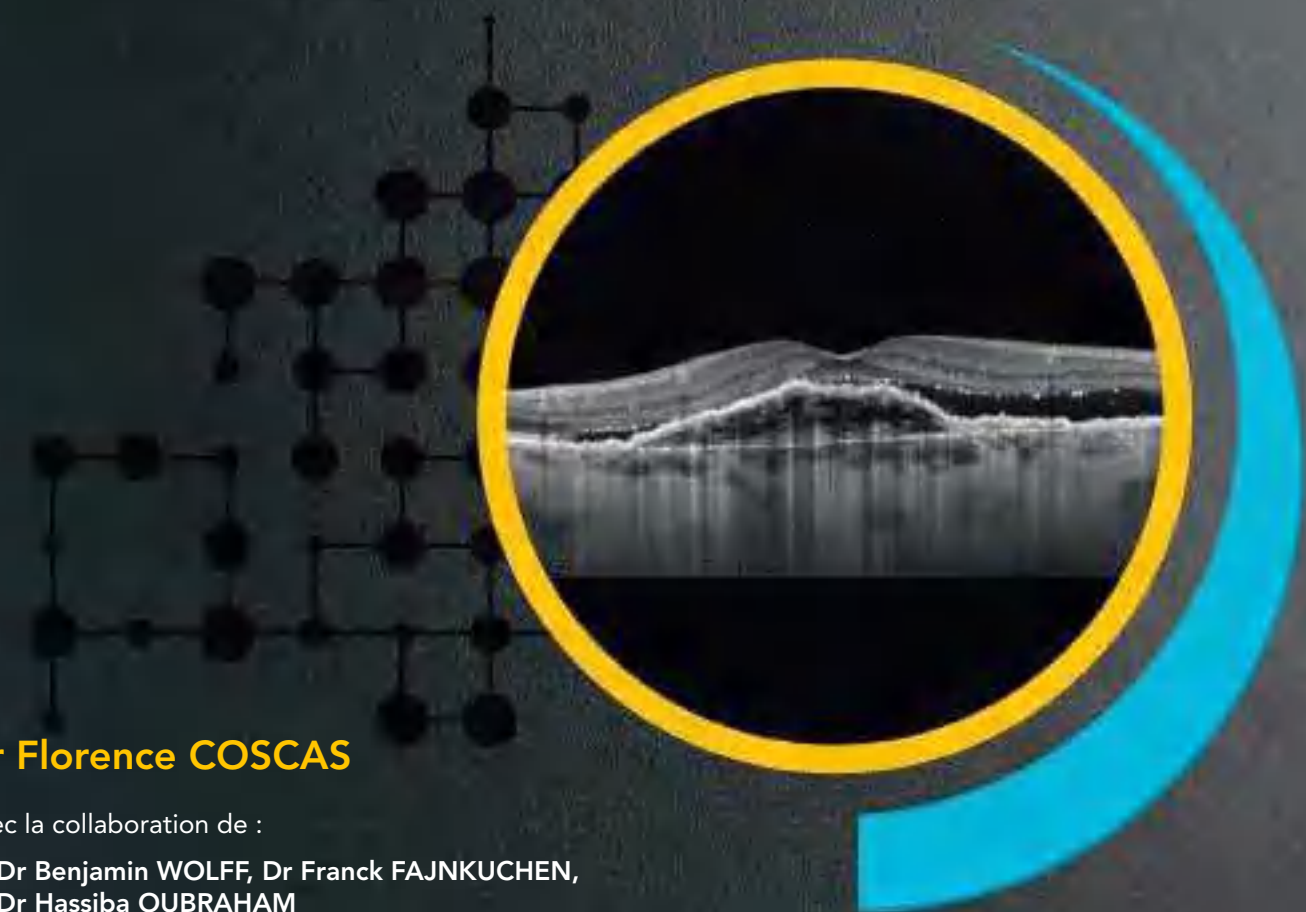
Avec la collaboration de :

Dr Benjamin WOLFF, Dr Franck FAJNKUCHEN,
Dr Hassiba OUBRAHAM

Et la participation de :

Dr Joel UZZAN, Dr Stéphane DUMAS, Dr Valérie KRIVOSIC,
Dr Philippe KOEHRER et Dr Cyril MEILLON,
Dr Jennyfer ZERBIB et Dr Nathanaël BENHAMOU

Sous l'égide du Pr Eric SOUIED



Avec le soutien institutionnel de :

 Bayer HealthCare



COMITÉ SCIENTIFIQUE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

J.P. ADENIS	G. COSCAS	D. LEBUISSON	Y. POULIQUEN
J.L. ARNE	Ph. DENIS	J.F. LE GARGASSON	G. RENARD
G. BAIKOFF	J.L. DUFIER	P. LE HOANG	G. SACHS
Ch. BAUDOUIN	P. GASTAUD	Y. LACHKAR	J. SAHEL
J.P. BERROD	A. GAUDRIC	P. MASSIN	J.J. SARA GOUSSI
A. BRON	Ph. GIRARD	A. MATHIS	G. SOUBRANE
E. CABANIS	H. HAMARD	M. MONTARD	M. WEISER
G. CHAINE	T. HOANG XUAN	S. MORAX	
Ch. CORBE	J.F. KOROBELNIK	J.P. NORDMANN	

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Glaucome : Alain BRON
Infectiologie : Tristan BOURCIER
Rétine médicale : Eric SOUIED,
Valérie LE TIEN, Rocio BLANCO-GARAVITO
Uvéïtes : Bahram BODAGHI
Neuro-ophtalmologie : Dan MILEA
Ophtalmo-oncologie : Anh Minh NGUYEN
Surface oculaire : Serge DOAN,
Antoine ROUSSEAU
Cornée : Marc MURAINÉ, David TOUBOUL
Cataracte : Pascal ROZOT, Patrice VO TAN,
Hervé ROBIN
Contactologie : Evelynne LEBLOND,
Houda BAIZ

Rétine chirurgicale : Franck BECQUET,
Laurent KODJIKIAN
Chirurgie réfractive : Olivier PRISANT
Paupière et orbite : Eric LONGUEVILLE,
Jean-Marie PIATON
Strabo/ophta pédiatrie : Emmanuel BUI QUOC
Chirurgie crânio-faciale : Jérôme ALLALI
Congrès, Divers : Arnaud SAUER

Directeurs de la rédaction : Bahram
BODAGHI et Pierre-Yves SANTIAGO
Rédacteur en chef : Olivier PRISANT
Conseiller Spécial de la Rédaction :
Alain GAUDRIC

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ
53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59
E-mail : la@jbhsante.fr
Site : <http://www.jbhsante.fr>

Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI
Secrétariat Général de rédaction : Yaëlle ELBAZ
Maquette : Clémence KINDERF
Service commercial : Nathalie BOREL
Site Web : Karine ESTEVEZ-VILLAR
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS
ISSN : 1274-5243
Commission paritaire : 0119 T 81079
Dépôt légal : 1^{er} trim. 2015

AUTEURS ET COLLABORATEURS



Dr Florence COSCAS	Service hospitalo universitaire de Créteil, UPEC, Paris 12 Centre Ophtalmologique de l'Odéon, 113 boulevard Saint-Germain, Paris 6
Dr Benjamin WOLFF	Fondation Ophtalmologique Rothschild, 25-29 rue Manin, Paris 19
Dr Franck FAJNKUCHEN	Hôpital Avicenne Bobigny, APHP, Paris 13 Centre d'Imagerie et de Laser Paris 11, rue Antoine Bourdelle, Paris 15
Dr Hassiba OUBRAHAM	Cabinet d'ophtalmologie, 1 rue Pougin De La Maisonneuve, Montargis
Dr Joel UZZAN	Clinique Mathilde, 4 rue de Lessard, Rouen
Dr Stéphane DUMAS	Polyclinique de la Louvière, 20 rue du Ballon, Lille
Dr Valérie KRIVOSIC	Centre Ophtalmologique de l'Odéon, 113 boulevard Saint-Germain, Paris 6 Hôpital Lariboisière, Service d'ophtalmologie, Paris 10
Dr Philippe KOEHRER et Dr Cyril MEILLON	CHU Dijon, Service ophtalmologie, 14 rue Gaffarel, Dijon
Dr Jennyfer ZERBIB et Dr Nathanaël BENHAMOU	Nice Retina Centre de La DMLA 5 rue Eugène Emmanuel, Nice
Pr Eric SOUIED	Service hospitalo universitaire de Créteil, UPEC, Paris 12
Pr Gabriel COSCAS	Service hospitalo universitaire de Créteil, UPEC, Paris 12 Centre Ophtalmologique de l'Odéon, 113 boulevard Saint-Germain, Paris 6
Dr Martine MAUGET-FAYSSE	Fondation Ophtalmologique Rothschild, 25-29 rue Manin, Paris 19

CHAPITRE

1

Préface : Pr Gabriel Coscas

Introduction

Schéma de traitement à la demande ou « Pro Re Nata » (PRN)

A. Méthode Protocoles PRN

1. Les études avec un protocole de traitement strictement similaire à PRONTO
2. Protocoles PRN avec une seule injection lors de l'induction
3. Protocoles PRN « renforcé » et « capé »

B. Passage d'un protocole mensuel à un protocole PRN

C. Le PRN en pratique clinique courante

D. Discussion

E. Conclusion

Bibliographie

CAS CLINIQUES SCHÉMA « PRN »

A. NéoVaisseaux choroïdiens bien définis Visibles (NVV), pré-épithéliaux, décompensés juxta fovéaux

1. NVV d'évolution rapide et favorable (bons répondeurs)
2. NVV bons répondeurs avec 2 récurrences sur 4 ans
3. NVV « Minimally classic » d'évolution lente et défavorable, réfractaires avec Décollement de l'Épithélium Pigmentaire (DEP) mieux visible en OCT
4. DEP vascularisé dit « réfractaire »

B. NéoVaisseaux choroïdiens « Occultes » (NVO), mal définis, sous épithéliaux, décompensés

1. DEP FV bon répondeur : exemple de PRN mensuel
2. DEP résistant par extension des NVC au sein d'un DEP FV : exemple de PRN renforcé
3. DEP FV plus évolué d'emblée, réactif aux Anti-VEGF mais dont la cicatrisation est de mauvaise qualité
4. DEP bon répondeur, bien que récidivant avec décompensation d'un polype périphérique

C. Anastomose Chorio Rétinienne (ACR)

1. ACR, bon répondeur
2. ACR, bon répondeur 36 mois

CHAPITRE

2

Chapitre 2 - La stratégie « Treat & Extend »

A. La méthode

B. Les études

1. Les études rétrospectives
2. Une étude comparative
3. Les études prospectives

C. Discussion

1. Les avantages
2. Les inconvénients

D. Conclusion

Bibliographie

CAS CLINIQUES SCHÉMA « TREAT & EXTEND »

A. DEP vascularisés en ICG, dits NVO en AF, sous épithéliaux, décompensés en OCT

1. Bons répondeurs
 - a. DEP vascularisé bon répondeur : exemple 1
 - b. DEP vascularisé bon répondeur : exemple 2
 - c. DEP vascularisé bon répondeur : exemple 3
 - d. DEP vascularisé persistant
 - e. NVC sous épithéliaux bons répondeurs ou forme frontière

CHAPITRE

3

La stratégie « Observe & Plan »

A. Études et méthodes

1. Étape 1 : « Observe »
2. Étape 2 : « Plan »
3. Étape 3 : Validation du rythme de réinjections

B. Conclusion

Bibliographie

CHAPITRE

4

Schéma thérapeutique fixe, dit « pro-actif »

A. Études Pivots

1. Études concernant le ranibizumab
2. Études concernant l'affibercept
 - a) Études pivots
 - b) Analyse post hoc

B. En pratique clinique courante

C. Discussion et Conclusion

Bibliographie

CAS CLINIQUES SCHÉMA FIXE « PRO-ACTIF »

A. Tentative de switch

1. Switch thérapeutique sur DEP FV ayant précédemment bénéficié de 25 IVTs du précédent Anti-VEGF sur 31 mois
2. Switch thérapeutique sur DEP résistant ayant précédemment bénéficié de 17 IVTs du précédent Anti-VEGF à 24 mois
3. Switch thérapeutique sur un petit DEP récidivant après 9 IVTs du précédent Anti-VEGF sur 12 mois
4. Switch thérapeutique sur vasculopathie polypoïdale (VPC) associée à une DMLA après 11 IVTs du précédent Anti-VEGF et 2 PDT

B. NVC naïfs :

1. NVV naïfs récents
2. DEP naïf, débutant
3. DEP par ACR
 - i. ACR constituée naïve
 - ii. ACR débutante naïve, décompensée

CHAPITRE

5

Les indications de traitement par Anti-VEGF

A. Diagnostic initial

B. Surveillance ophtalmologique

C. Les stratégies thérapeutiques

1. Le traitement « dans la vraie vie » en France
2. Le traitement « dans la vraie vie » dans le monde

D. Possibilité de switch

E. Conclusion

Bibliographie

Postface du Dr M. Mauget-Faysse Glossaire

6

7

PRÉFACE, GABRIEL COSCAS



L'un des objectifs essentiels en médecine est

d'arriver à définir une Stratégie Thérapeutique adaptée aux résultats les mieux validés de la Recherche thérapeutique et aux connaissances acquises.

Pour les Rétinologues, cet objectif se pose en particulier dans le cadre des Dégénérescences Maculaires Liées à l'Age (DMLA), de forme exsudative. C'est l'aboutissement d'une longue période d'efforts et de recherches pour mieux comprendre le cadre de l'affection, son évolution et les meilleurs procédés de diagnostic et de suivi post-thérapeutique.

L'imagerie du fond d'œil en a constitué une étape essentielle grâce à des progrès technologiques multiples, allant de la photographie à l'angiographie, puis à la Tomographie à Cohérence Optique (OCT) avec ses divers raffinements, et surtout, grâce à l'idée d'allier tous ces procédés dans une synthèse « d'imagerie multimodale ». C'était le but du précédent Atlas de Florence COSCAS.

La Recherche thérapeutique nous fait actuellement bénéficier de molécules remarquablement efficaces, dont l'action est encore améliorée par le mode d'injection intra vitréen, qui s'avère très bien accepté et toléré, avec une action élective et sans retentissement systémique.

Le deuxième Atlas, qui est aujourd'hui présenté par les Auteurs Florence COSCAS, Benjamin WOLF, Franck FAJNKUCHEN, Hassiba OUBRAHAM, avec la collaboration de Joël UZZAN, Stéphane DUMAS, Valérie KRIVOSIC, Philippe KOEHRER et Cyrik MEILLON, Jennyfer ZERBIB et Nathanaël BENHAMOU, sous l'égide d'Éric SOUIED, apporte et réunit tous ces résultats avec une très grande minutie et une parfaite objectivité.

L'expérience clinique des Auteurs leur permet de nous transmettre leur connaissance sur les résultats ainsi obtenus dans chacune des formes cliniques de l'affection, et à propos de tous les stades évolutifs. Ces résultats sont analysés à la fois à court terme et au bout d'une évolution prolongée. Ils sont en outre, illustrés d'une manière remarquablement précise et bien choisie pour transmettre aussi agréablement que possible cette grande expérience.

L'approche thérapeutique des Cas Cliniques ne peut pas avoir évidemment une solution simple et unique. Les Auteurs ont parfaitement su présenter les diverses options et leurs expériences. Ils savent en faire-valoir les avantages et les éventuels inconvénients, afin de permettre aux Lecteurs de suivre leurs suggestions. Chacun pourra choisir, en fonction de sa propre expérience et surtout en fonction des Cas Individuels dont ils auront à prendre la responsabilité, afin de s'orienter vers la meilleure des Stratégies.

Cet ouvrage est remarquablement construit, agréablement et très complètement illustré.

La meilleure stratégie des Lecteurs, Ophtalmologistes ou de toutes les professions associées, sera sans aucun doute de lire très complètement ce superbe Atlas.

INTRODUCTION



Les avancées actuelles dans la prise en charge

de la DMLA exsudative ouvrent de nouvelles perspectives : d'une part grâce à l'imagerie multimodale et ses développements, et d'autre part, grâce aux Injections Intra Vitréennes (IVTs) de différentes molécules, qui permettront de mieux adapter le choix thérapeutique en fonction de la forme clinique et de la réponse au traitement à court et à plus long terme.

Il devient donc indispensable de préciser des stratégies sur mesure et adaptées en tenant compte des diverses approches thérapeutiques validées par les études cliniques, contrôlées et randomisées.

Les résultats des études les plus récentes sur les effets des Anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) par IVT dans le cas de Néo Vaisseaux Choroïdiens (NVC) liés à la DMLA, montrent une amélioration significative de l'Acuité Visuelle (AV) pour les yeux traités, qui perdure au-delà de la deuxième année.

Ces résultats se retrouvent dans la vie courante avec l'utilisation d'un Anti-VEGF depuis plusieurs années. Un nouvel Anti-VEGF a actuellement aussi reçu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et son remboursement, il a montré lors des études VIEW 1 et VIEW 2, des résultats de non infériorité ^{(1, 2)*}.

Nous rapportons au travers de cet Atlas, des Cas Cliniques commentés illustrant les différents protocoles thérapeutiques et les réponses observées en fonction des formes cliniques.

* Le tout ranibizumab ayant eu l'AMM dans la DMLA exsudative en France était un Anti-VEGF « sélectif », il n'a plus de place dans la prise en charge de la DMLA exsudative⁽³⁾. Les Anti-VEGF mentionnés dans ce document, sont les Anti-VEGF « non sélectifs » ayant eu l'AMM en France plus récemment : un ranibizumab en 2007, puis un second en 2012^(2, 4). L'Anti-VEGF dit « off label » dans ce document est un Anti-VEGF n'ayant pas, pour le moment, d'AMM dans la DMLA en France⁽⁵⁾.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit EYLEA®. 2014.

2. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - EYLEA®, avis 3 avril 2013.

3. Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence - Macugen (pegaptanib), anticorps monoclonal anti-VEGF - Mise au point. Décembre 2013.

4. Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique - Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique - argumentaire scientifique. Juin 2012.

5. Avis de la commission de la transparence - Avastin. Décembre 2012.

SCHÉMA DE TRAITEMENT
À LA DEMANDE OU
« PRO RE NATA » (PRN)

A. Méthode Protocoles PRN 14

1. Les études avec un protocole de traitement
strictement similaire à PRONTO 15

2. Protocoles PRN avec une seule injection
lors de l'induction 15

3. Protocoles PRN « renforcé » et « capé » 16

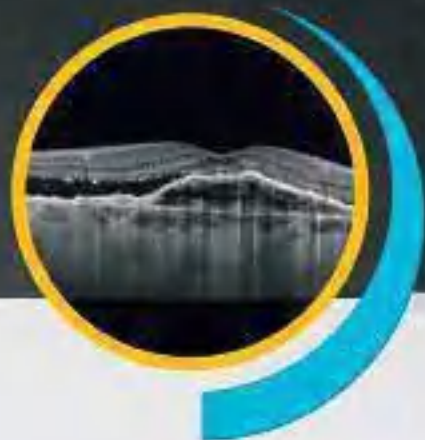
B. Passage d'un protocole mensuel à un protocole PRN 17

C. Le PRN en pratique clinique courante 17

D. Discussion 17

E. Conclusion 18

Bibliographie 19



CHAPITRE

1

SCHÉMA DE TRAITEMENT À LA DEMANDE OU « PRO RE NATA » (PRN)

A. Méthode Protocoles PRN

L'utilisation intra vitréenne des Anti-VEGF a révolutionné la prise en charge des patients atteints de DMLA, en permettant à la plupart des patients de conserver ou d'améliorer leur AV.

L'efficacité du ranibizumab ayant eu l'AMM en France pour la DMLA, a été prouvée grâce aux études MARINA et ANCHOR ⁽¹⁻³⁾ (études prospectives, multicentriques, contrôlées (versus Anti-VEGF « off label »), randomisées en double aveugle, sur 716 et 423 patients respectivement). Elles ont montré qu'un **traitement mensuel pendant deux ans** permettait aux patients de **gagner en moyenne 2 lignes de lecture** (+6,6 (MARINA) et +10,7 (ANCHOR) lettres sur l'échelle ETDRS).

AVIS D'EXPERT*

Ces études, piliers de notre « Evidence based medicine », apportent un niveau de preuve « statistique », mais omettent « la probabilité » selon laquelle, certains patients ne nécessiteraient pas un tel nombre d'IVTs. D'autre part, une prise en charge mensuelle implique un calendrier de contrôles et de traitements parfois difficile à mettre en œuvre dans le cadre d'une pratique clinique courante. Ces contraintes peuvent être ressenties aussi bien sur le plan organisationnel, qu'en coûts en termes de santé publique. L'idée d'un traitement « personnalisé », adapté à chaque patient et permettant de réduire le nombre d'IVTs est donc rapidement apparue.

L'étude PRONTO (Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with intraOcular Ranibizumab study) ⁽⁴⁾ est une étude prospective, non randomisée, non contrôlée, mono-centrique, réalisée auprès de 40 patients. Le protocole thérapeutique consistait en une phase d'induction de **3 IVTs réalisées à un mois d'intervalle, suivies de contrôles mensuels avec décision de retraitement à la demande** (Pro Re Nata ou PRN). La décision thérapeutique était alors guidée par l'AV, le fond d'œil, l'OCT maculaire et l'angiographie à la fluorescéine (AF).

Une nouvelle IVT était ainsi réalisée si :

- une perte d'au moins 5 lettres sur l'échelle ETDRS était observée, et /ou ;
- l'OCT maculaire montrait la réapparition de phénomènes exsudatifs ou une augmentation de l'épaisseur rétinienne de plus de 100 microns, et/ou ;
- le fond d'œil mettait en évidence une nouvelle hémorragie maculaire, et/ou ;
- l'AF identifiait la présence de Néo Vaisseaux Visibles (NVV) pré épithéliaux actifs, et/ou ;
- toute augmentation qualitative de la quantité de fluide était détectée par OCT (deuxième année seulement).

Cette étude montrait qu'un **gain visuel moyen de 11,1 lettres** après 2 années de suivi était possible grâce à **9,9 IVTs en moyenne** par patient (5 IVTs en moyenne par an).

Le nombre de traitements administrés était cependant très différent d'un patient à l'autre, variant entre 3 et 25 IVTs sur deux ans.

AVIS D'EXPERT*

Les résultats de PRONTO étaient donc très prometteurs, avec des gains visuels comparables à ceux des études pivotales (MARINA et ANCHOR), tout en **épargnant en moyenne 14 IVTs aux patients sur 2 ans. Des contrôles mensuels stricts étaient cependant impérativement nécessaires.**

Le **niveau de preuve scientifique était néanmoins relativement faible**, car cette étude portait sur un **effectif réduit** de patients (40 yeux) et n'était **pas randomisée**. Il n'y avait pas de groupe contrôle de patients ayant reçu un traitement de référence par IVTs mensuelles.

D'autres équipes ont rapidement mis à l'épreuve ce schéma PRN de surveillance mensuelle et traitement « à la demande », pour tenter de confirmer (ou infirmer) les bénéfices d'une telle prise en charge.

1. Les études avec un protocole de traitement strictement similaire à PRONTO

- L'étude SUSTAIN ⁽⁵⁾ est une étude de phase III, en ouvert, multicentrique, réalisée de façon prospective auprès de 513 patients. Le protocole de traitement était en tout point comparable à celui de l'étude PRONTO avec des contrôles mensuels stricts. Le bénéfice visuel observé était plus modéré que dans l'étude PRONTO, avec un **gain moyen de 3,6 lettres** à un an pour un nombre moyen de **5,6 IVTs** par œil.
- L'étude HARBOR ⁽⁶⁾ est une étude de phase III, randomisée, prospective, multicentrique, en double aveugle, réalisée auprès de plus de 1000 patients (1098). Le bénéfice visuel **(+8,2 lettres)** était comparable aux groupes traités mensuellement mais au prix de seulement **7,7 IVTs** par an.
- L'étude GEFAL ⁽⁷⁾ est une étude française randomisée, prospective, multicentrique, réalisée auprès de 501 patients. Le bénéfice visuel trouvé, allait de **+3,6 lettres à +5,4 lettres** de gain pour un nombre moyen de **6,5 à 6,8 IVTs** sur une année (selon la molécule employée).

2. Protocoles PRN avec une seule injection lors de l'induction

- Dans l'étude CATT ⁽⁸⁾ (étude prospective, multicentrique, randomisée, utilisant le ranibizumab et l'Anti-VEGF « off label », réalisée auprès de 1107 patients), les patients inclus dans le bras PRN avaient un traitement d'attaque d'une seule IVT, suivi de contrôles mensuels avec retraitements à la demande. Les résultats à deux ans ont montré une **réduction significative du bénéfice visuel (perte entre 2 et 3 lettres, -2,4 en moyenne)** par rapport au traitement mensuel et ce, quelle que soit la molécule employée.

* Dr Benjamin Wolff, Fondation Opthalmologique Rothschild, 25-29 Rue Manin, Paris 19.

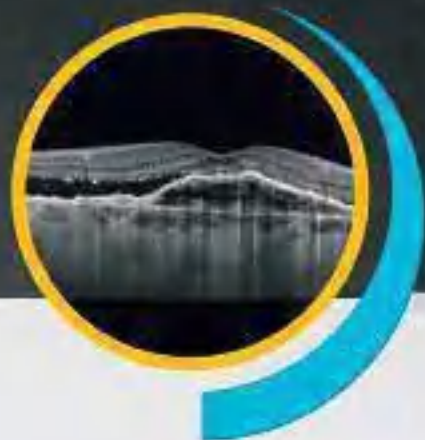


SCHÉMA DE TRAITEMENT À LA DEMANDE OU « PRO RE NATA » (PRN)

- L'équipe de Créteil⁽⁹⁾ a réalisé une étude mono-centrique, rétrospective chez des patients traités par le ranibizumab selon le **même protocole** que celui employé dans l'étude **CATT** (sans phase d'induction). 79 patients (96 yeux) ont ainsi été suivis pendant 2 ans avec une surveillance stricte, mensuelle. Le **gain visuel moyen** était de **6,5 lettres** pour un nombre moyen de **6,4 IVTs**.

Quid de la phase d'induction : une seule ou 3 IVTs ?

L'intérêt d'une phase d'induction comprenant 3 IVTs à un mois d'intervalle a été montré par Gupta et al en 2010⁽¹⁰⁾. Cette équipe du King's College hospital de Londres, a réalisé une étude rétrospective, mono-centrique comparant deux groupes suivis sur un an : le premier (47 yeux) ayant reçu 3 IVTs au moment du diagnostic, suivi de traitements itératifs à la demande ; le second (31 yeux) ayant reçu une seule IVT à l'initiation du traitement. Cette étude a ainsi montré qu'une **phase d'induction comprenant 3 IVTs mensuelles, multipliait par 2 la chance de gagner plus de 3 lignes de lecture à un an**.

3. Protocoles PRN « renforcé » et « capé » :

- En 2009, Lala et al⁽¹¹⁾ ont introduit le concept d'un « traitement des récidives » par 3 IVTs à un mois d'intervalle (à l'instar de l'IVT unique préconisée dans l'étude PRONTO). L'étude, réalisée sur 316 patients, était rétrospective, mono-centrique, avec un protocole de traitement comportant une phase d'induction de 3 IVTs, suivie de contrôles mensuels avec traitements itératifs à la demande. **Les récidives étaient traitées par 3 IVTs mensuelles** alors que les patients stables étaient traités systématiquement tous les 3 mois. Le gain visuel moyen, après 3 ans de suivi, était de **8 lettres** pour un nombre moyen de **17,3 IVTs** sur une période de 3 ans.

De par son caractère plus agressif, ce protocole a été communément appelé PRN « renforcé ». En effet, chaque récidive est traitée comme s'il s'agissait de NVC naïfs par 3 nouvelles IVTs. De plus, le traitement trimestriel systématique fait de ce protocole un protocole « capé » ou PRN « capé ».

- Ce protocole « renforcé » a également été utilisé dans l'étude IVAN⁽¹²⁾ (étude prospective, multicentrique, randomisée, sur 610 patients), en montrant qu'un PRN « renforcé » était **aussi efficace qu'un traitement mensuel** mais avec un nombre moyen de **7 IVTs par an** (versus 12 pour le protocole mensuel).
- Plus récemment, Saleh et al⁽¹³⁾ ont confirmé l'efficacité d'un protocole PRN « renforcé » dans une étude rétrospective mono centrique, portant sur 66 yeux (60 patients). Le **gain visuel (+1 lettre)**, après plus de 2 années de suivi, n'était pas significatif mais avec un nombre moyen de **5 IVTs** pour seulement **4 visites de suivi** par année de traitement.

B. Passage d'un protocole mensuel à un protocole PRN

- Les études VIEW⁽¹⁴⁾ (essais multicentriques de phase III, randomisés, contrôlés, en double aveugle, sur 2457 patients) ont montré que le **passage d'un traitement mensuel la première année à un PRN « capé »** (une IVT systématique tous les 3 mois) la deuxième année, **entraînait une légère diminution de l'AV**, quel que soit le produit employé (baisse de 1 à 2 lettres).
- Dans l'étude CATT⁽⁸⁾, le passage d'un traitement mensuel à un protocole PRN la deuxième année, **entraîne également une réduction du gain visuel** d'environ 2,2 lettres en moyenne.

C. Le PRN en pratique clinique courante

En pratique clinique courante, la réalisation de contrôles mensuels stricts avec retraitements à la demande est souvent difficile à mettre en œuvre.

- Cohen et al⁽¹⁵⁾, ont ainsi analysé, de façon rétrospective, leur pratique clinique sur les années 2007 et 2008, auprès de 122 patients (124 yeux) traités dans leur centre. Au total, **3,8 IVTs** ont été réalisées en moyenne, mais **sans bénéfice visuel (+0,7 lettre)** après une année de suivi. Le rythme des **contrôles** n'était cependant pas mensuel, puisque seulement **8 visites** avaient été effectuées en moyenne sur 12 mois.
- En 2013, la même équipe publie une nouvelle étude (rétrospective)⁽¹⁶⁾ de ses pratiques auprès de 122 patients (125 yeux) ayant reçu leur première IVT d'Anti-VEGF après avril 2010. Les bénéfices visuels étaient cette fois-ci très supérieurs, avec un **gain moyen de 6 lettres** pour un nombre moyen de **5 IVTs sur une année**. Le nombre de **contrôles** restait cependant identique avec **8 visites**, en moyenne sur 12 mois.
- Une autre étude française, l'étude LUMIERE, réalisée auprès de 551 patients⁽¹⁷⁾ (étude rétrospective, multicentrique), a montré qu'**en pratique clinique courante**, le **gain visuel était de 3,2 lettres** chez des patients **vus en moyenne 8,6 fois** la première année de suivi, et ayant bénéficié de **5 IVTs**. Malgré l'absence d'une surveillance mensuelle stricte, cette étude a **confirmé l'intérêt d'une phase d'induction de 3 IVTs**, permettant d'obtenir de **meilleurs résultats fonctionnels à 3 mois**. Cette étude a aussi montré **l'importance d'une prise en charge rapide des patients**.

D. Discussion

Les très nombreuses publications, concernant les divers protocoles de traitement de la DMLA exsudative, visent toutes à trouver le protocole idéal qui allierait gain visuel maximum à un minimum de surveillance et d'IVTs.

Dans le protocole PRN « réactif », les patients ne sont retraités qu'au moment où l'on détecte une reprise de l'activité néo-vasculaire. Ce protocole PRN « réactif » a pour

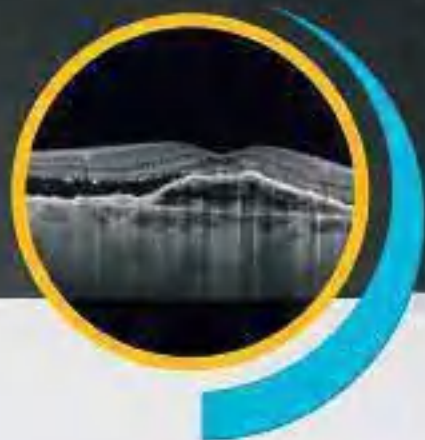


SCHÉMA DE TRAITEMENT À LA DEMANDE OU « PRO RE NATA » (PRN)

grand avantage de réduire considérablement le nombre d'IVTs aussi bien la première que les autres années, suivant l'instauration du traitement. **L'importance de contrôles rapprochés (et si possible mensuels) prend ainsi tout son sens, afin de ne pas manquer une récurrence exsudative, qui nécessiterait le cas échéant un nouveau traitement.** Les résultats de ce protocole « réactif », en pratique courante, sont d'ailleurs moins probants que ceux des études prospectives, probablement du fait d'une surveillance clinique moins régulière et rapprochée.

La phase d'induction, de 3 IVTs mensuelles, ou « loading dose » permet sans doute, d'améliorer les résultats de ce protocole « réactif ».

Ainsi, seul un PRN « réactif », avec loading dose de 3 IVTs et contrôles mensuels, permet d'obtenir des résultats comparables aux études pivotales recommandant la réalisation d'un traitement mensuel.

Le protocole PRN « renforcé » peut être employé pour améliorer les performances du traitement à la demande. En effet, le traitement des récurrences par 3 IVTs systématiques, augmente certes le nombre de traitements, mais réduit d'autant les visites de contrôles. **Les études montrent que cette stratégie permet d'obtenir d'aussi bons résultats qu'un traitement mensuel, tout en épargnant un nombre significatif d'IVTs.**

Un PRN « capé », avec la réalisation systématique de traitements à intervalles réguliers, apporterait une sécurité supplémentaire. **Il ajoute en effet, une part de « pro-activité » au protocole PRN dont le mode de traitement reste principalement « réactif ».**

La réduction du risque d'endophtalmie dans le protocole PRN doit aussi être prise en compte. Les études HARBOR et CATT^(6,8) ont en effet montré une nette diminution de ce risque dans les groupes traités par protocole PRN, par rapport au traitement mensuel.

E. Conclusion

Le PRN est une méthode de traitement fiable quand la surveillance mensuelle rigoureuse des patients est obtenue, permettant au patient de bénéficier d'un nombre de traitements suffisants.

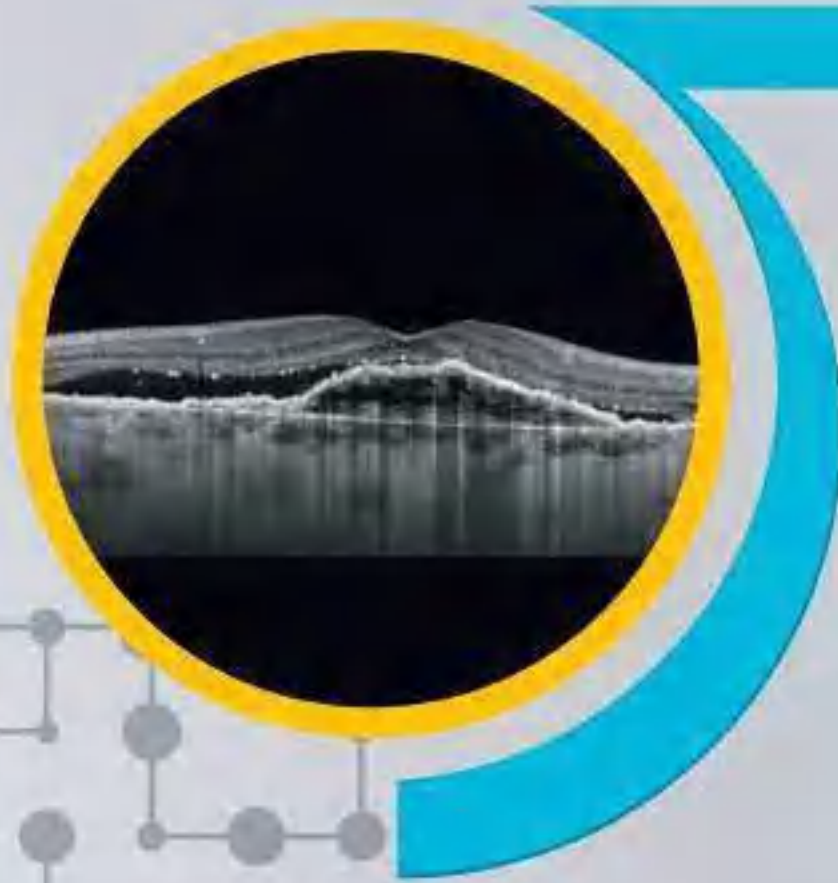
La sensibilisation de la population âgée au traitement de la DMLA montre une nette amélioration de la compliance des patients qui s'investissent de plus en plus pour conserver leur vision, et acceptent d'autant mieux une surveillance rapprochée.

Ce protocole permet en outre de réduire le risque de survenue d'une endophtalmie.

L'organisation rigoureuse de l'ophtalmologiste ainsi que l'examen minutieux du fond d'œil et de l'OCT (coupes serrées de la région maculaire), demeurent toujours le gage de bons résultats et de bonnes indications de retraitement.

Bibliographie

1. MARINA Study Group, Rosenfeld PJ et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006, Vol. 355, pp. 1419-31.
2. ANCHOR Study Group, Brown DM et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006, Vol. 355, pp. 1432-44.
3. Brown DM. et al. Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two Year Results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology*. 2009, Vol. 116, pp. 57-65.
4. Lalwani GA et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009, Vol. 148, 1, pp. 43-58.
5. Holz FG et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011, Vol. 118, 4, pp. 663-71.
6. HARBOR Study Group, Busbee BG et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013, Vol. 120, 5, pp. 1046-56.
7. Kodjikian L. GEFAL Study. Paper presented at: the Association for Research in Vision and Ophthalmology annual meeting. 2013.
8. Martin DF et al. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012, Vol. 119, 7, pp. 1388-98.
9. Querques G et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24-month outcomes from a single-centre institutional setting. *Br J Ophthalmol*. 2010, Vol. 94, 3, pp. 292-6.
10. Gupta B et al. Comparison of two intravitreal ranibizumab treatment schedules for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2011, Vol. 95, 3, pp. 386-90.
11. Lala C et al. Three-year results of visual outcome with disease activity-guided ranibizumab algorithm for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2012.
12. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012, Vol. 119, 7, pp. 1399-411.
13. Saleh M. et al. Retreatment by series of three intravitreal injections of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: long-term outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013, Vol. 251, 8, pp. 1901-7.
14. Schmidt-Erfurth U et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ninety-Six Week Results of the VIEW Studies. *Ophthalmology*. 2013.
15. Cohen SY et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2009, Vol. 148, 3, pp. 409-13.
16. Ranibizumab for exudative AMD in a clinical setting: differences between 2007 and 2010. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013.
17. LUMIERE Study Group, Cohen SY et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina*. 2013, Vol. 33, 3, pp. 474-81.



CAS CLINIQUES SCHÉMA « PRN »

Phase d'induction de 3 IVTs (toujours), puis PRN mensuel en réactif, possibilités de PRN renforcé ou capé

A. NéoVaisseaux choroïdiens bien définis Visibles (NVV), pré-épithéliaux, décompensés juxta fovéaux

1. NVV d'évolution rapide et favorable (bons répondeurs) ^(a)
2. NVV bons répondeurs avec 2 récives sur 4 ans ^(a)
3. NVV « Minimally classic » d'évolution lente et défavorable, réfractaires avec Décollement de l'Épithélium Pigmentaire (DEP) mieux visible en OCT ^(a)
4. DEP vascularisé dit « réfractaire » ^(b)

B. NéoVaisseaux choroïdiens « Occultes » (NVO), mal définis, sous épithéliaux, décompensés

1. DEP FV bon répondeur : exemple de PRN mensuel ^(a)
2. DEP résistant par extension des NVC au sein d'un DEP FV : exemple de PRN renforcé ^(a)
3. DEP FV plus évolué d'emblée, réactif aux Anti-VEGF mais dont la cicatrisation est de mauvaise qualité ^(a)
4. DEP bon répondeur, bien que récidivant avec décompensation d'un polype périphérique ^(a)

C. Anastomose Chorio Rétinienne (ACR)

1. ACR, bon répondeur ^(a)
2. ACR, bon répondeur 36 mois ^(a)

(a) Cas cliniques présentés par le Docteur Florence Coscas

(b) Cas clinique présenté par le Dr Stéphane Dumas



CAS CLINIQUES SCHÉMA « PRN »

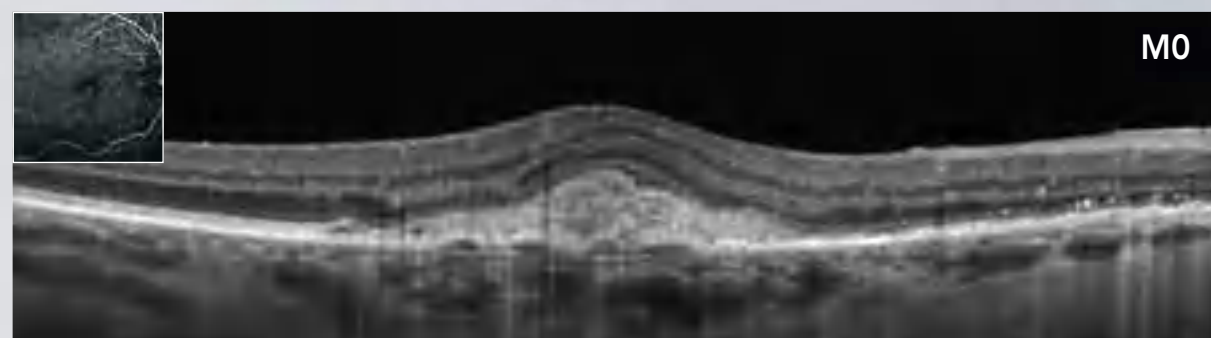
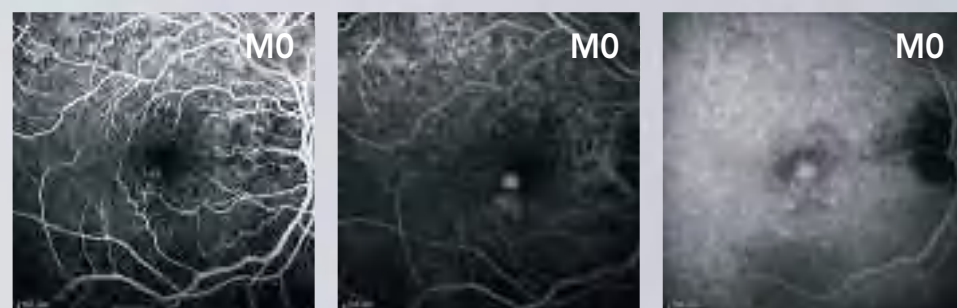
A. NéoVaisseaux choroïdiens bien définis, Visibles, pré-épithéliaux, décompensés (NVV), juxta foveaux

1. NVV d'évolution rapide et favorable (bons répondeurs)

À l'inclusion (M0) : AV 20/125 - présence de métamorphosies (M⁺)

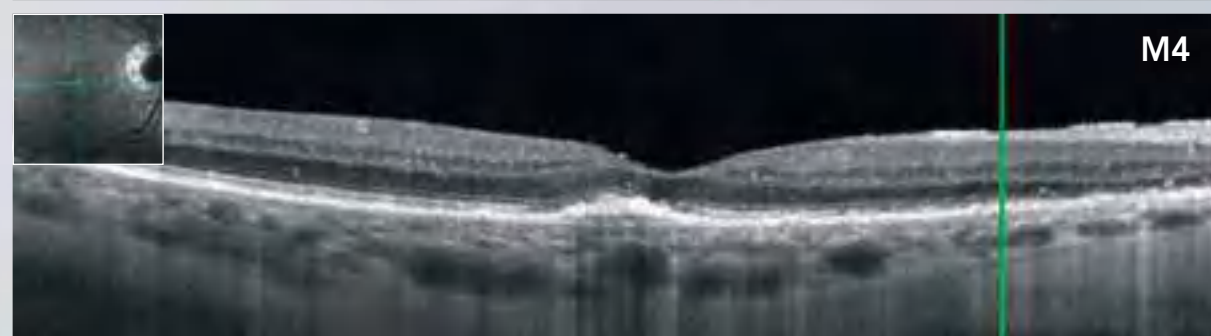
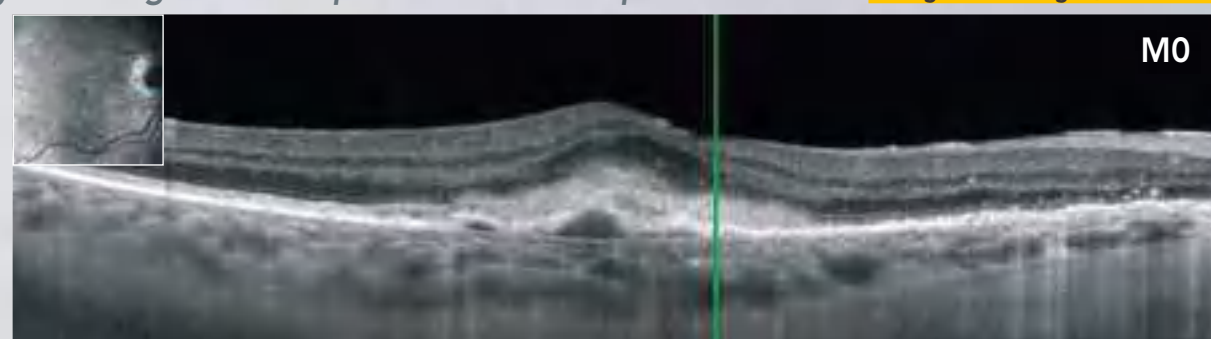
→ Induction Anti-VEGF (3 IVT : M0, M1, M2)

M0 : AV 20/125



Eye tracking M0 - M4 après induction unique

M4 : gain d'une ligne, AV 20/100



Ces NVV ont cicatrisé d'emblée après la seule phase d'induction
Sans récurrence ni fibrose extensive, avec un gain d'1 ligne d'AV.

2. NVV bons répondeurs avec 2 récurrences sur 4 ans

Inclusion (M0) : NVV diffusant en AF, juxta foveaux en angiographie au vert d'Indocyanine (ICG), exsudatifs en OCT, AV 20/32

→ Induction Anti-VEGF (3 IVT : M0, M1, M2)

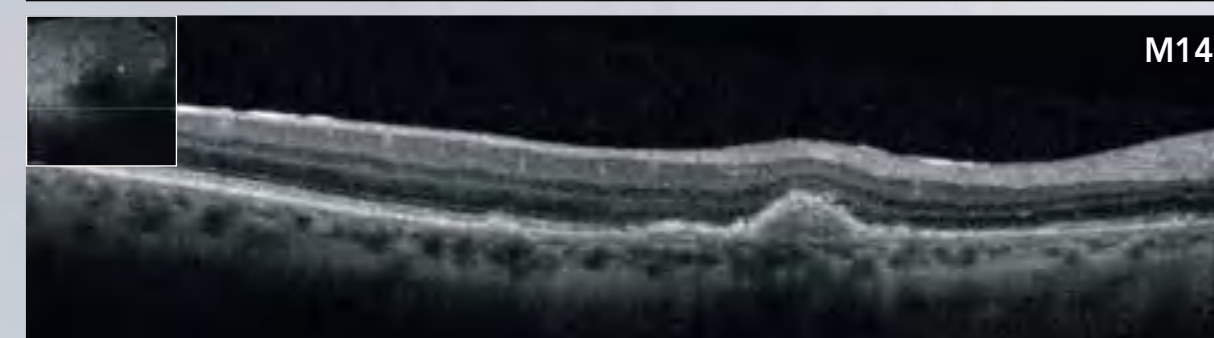
M0 : AV 20/32



M2 à M15 : surveillance mensuelle sans récurrence, fibrose sous l'Épithélium

Pigmentaire (EP)

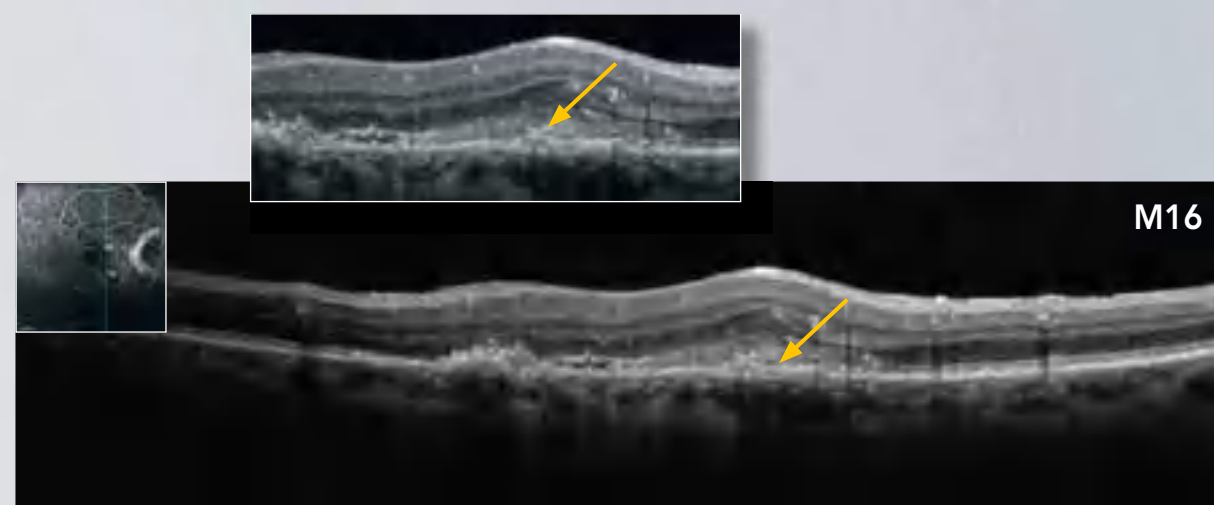
M15 : AV 20/25 - 79 lettres





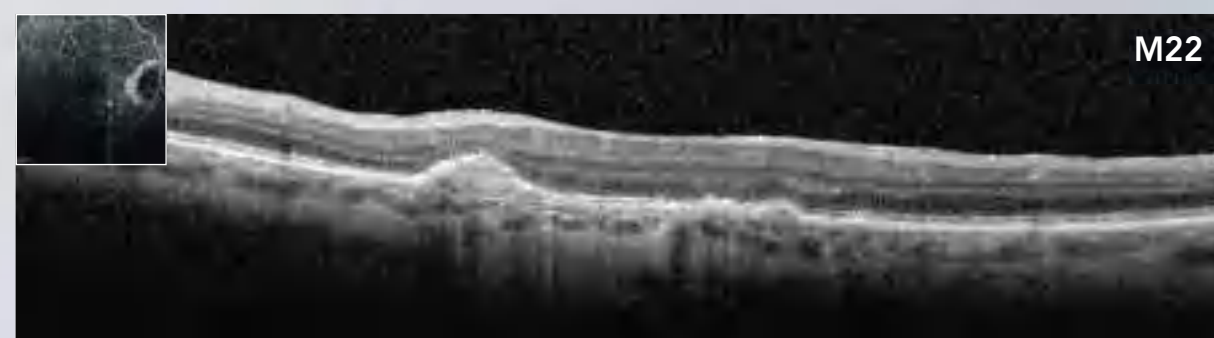
M16 : récurrence d'un second bouquet NVV supérieur (flèche blanche) extra fovéale en AF
→ 3 nouvelles IVTs (M16 à M18)
jusqu'à disparition du fluide et de l'Aire Dense Hyper Réflective intra-rétinienne (ADHR) (flèche jaune)

M16 : gain de 3 lettres, AV 20/25 - 82 lettres



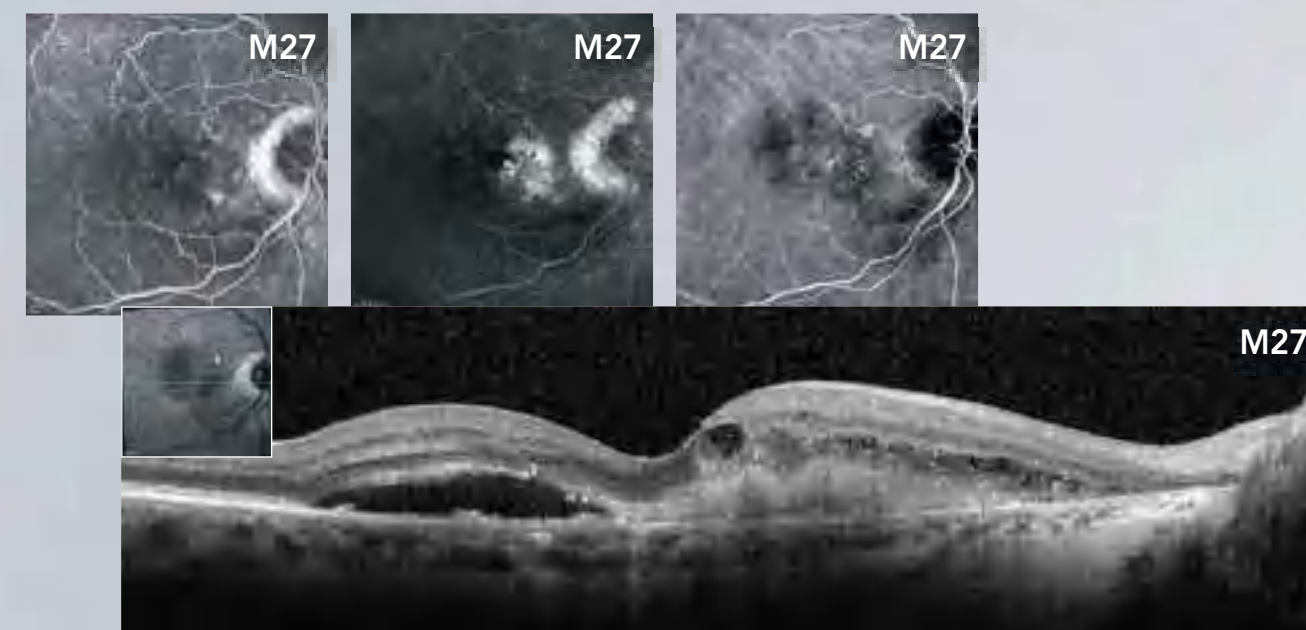
M19 à M26 : surveillance seule durant 8 mois, AV stable, fibrose du bouquet inférieur plus marquée

M22 : AV 20/25 - 83 lettres



M27, antécédent de 6 IVTs : 2^e Récidive, rétro fovéale, AV 20/63 et exsudation
→ 5 IVTs mensuelles (M27 à M31, total de 11 IVT à M31)

M27 : perte de 24 lettres, AV 20/63 - 59 lettres



M32 à M34 : absence de récurrence, AV 20/40
→ Poursuite de la surveillance mensuelle à M35

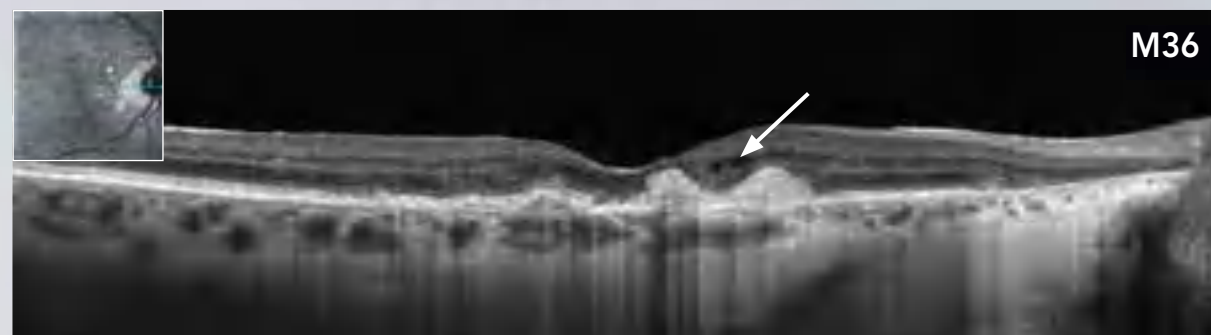
M34 : gain de 10 lettres, AV 20/40 - 69 lettres





M36 : apparition de micro logettes (flèche blanche), AV 20/50
→ 1 IVT (12^e IVT) puis surveillance mensuelle sans récive

M36 : perte de 5 lettres, AV 20/50 - 64 lettres



À 4 ans (M48) : fibrose juxta fovéale et EP irrégulier, AV 20/63, absence de reprise évolutive, absence de récive
→ Surveillance mensuelle puis régulière

M48 : perte de 3 lettres, AV 20/63 - 61 lettres

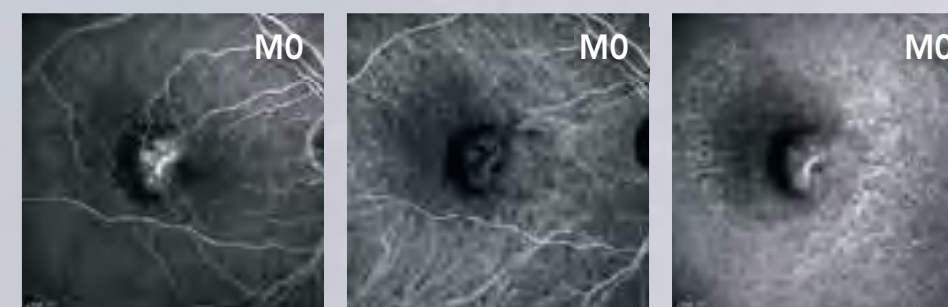


NVV bons répondeurs ayant bénéficié de 12 IVTs sur 4 ans mais avec **une perte finale de 3 lignes d'AV par rapport à baseline, liée à la perte des couches externes maculaires.**

3. NVV « Minimally classic » d'évolution lente et défavorable, réfractaires avec Décollement de l'Epithélium Pigmentaire (DEP) mieux visible en OCT

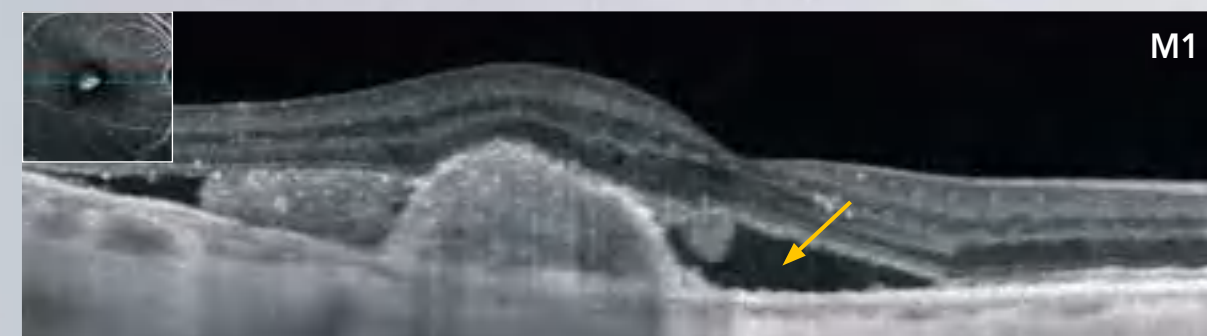
Inclusion (M0) : AV 20/80 - M⁺, DEP visible en OCT (flèche blanche)
→ Induction Anti-VEGF (M0, M1, M2)

M0 : AV 20/80



M1 : persistance du Décollement Séreux Rétinien (DSR) (flèche jaune) et ADHR
→ Programmation d'IVTs mensuelles

M1 : perte de 2 lignes, AV 20/125



M3 : régression partielle du DSR et de la ADHR, présence de logettes cystoïdes
→ Poursuite des IVTs mensuelles

M3 : AV stable à 20/125





M4 : persistance de fluide sous rétinien et du DEP partiellement réfléchissant

→ Poursuite des IVTs mensuelles

M4 : perte de 2 lignes AV 20/200



M7 : majoration subite d'un bloc fibreux rétractile et exsudatif, AV 20/800

→ 1 IVT si fluide et surveillance mensuelle

M7 : perte majeure de 6 lignes AV 20/800



M15 : extension irréversible du bloc fibreux rétractile et exsudatif, AV < 20/800

→ Arrêt des IVTs

M15 : AV < 20/800



Durant ces 15 mois, les NVV **se fibrosent rapidement**, présentent une cicatrice rétractile mais continuent à être exsudatifs.

- **Induction et 4 IVTs mensuelles** car persistance de fluide.
- **Accentuation dramatique** à 7 mois (AV : 20/800), **malgré des IVTs mensuelles depuis le début** de la prise en charge.
- **Désorganisation du bloc fibreux** et tractions à 15 mois (AV < 20/800), avec une **accentuation de la fibrose** et de l'exsudation, notamment du DSR, sans autre pathologie intriquée décelable (suivi en eye tracking).

4. DEP vascularisé dit « réfractaire »*

Patient âgé de 80 ans qui présente un DEP de l'OG, secondaire au développement d'une membrane néo-vasculaire choroïdienne.

Diffusion d'origine indéterminée avec de multiples pin-points apparaissant sur les temps tardifs de la séquence réalisée en AF.

Pseudo-lacis néo-vasculaire choroïdien rendu visible sur les temps précoces de la séquence en ICG, apparition d'une plaque tardive.

Absence de lésion associée de type Vasculopathie Polypoïdale Choroïdienne (VPC).

À l'inclusion (**M0**) : présence de signes exsudatifs (DSR, composante liquidienne au sein du DEP), et ce malgré une conservation d'AV à 20/25 avec un score de 78 lettres ETDRS.

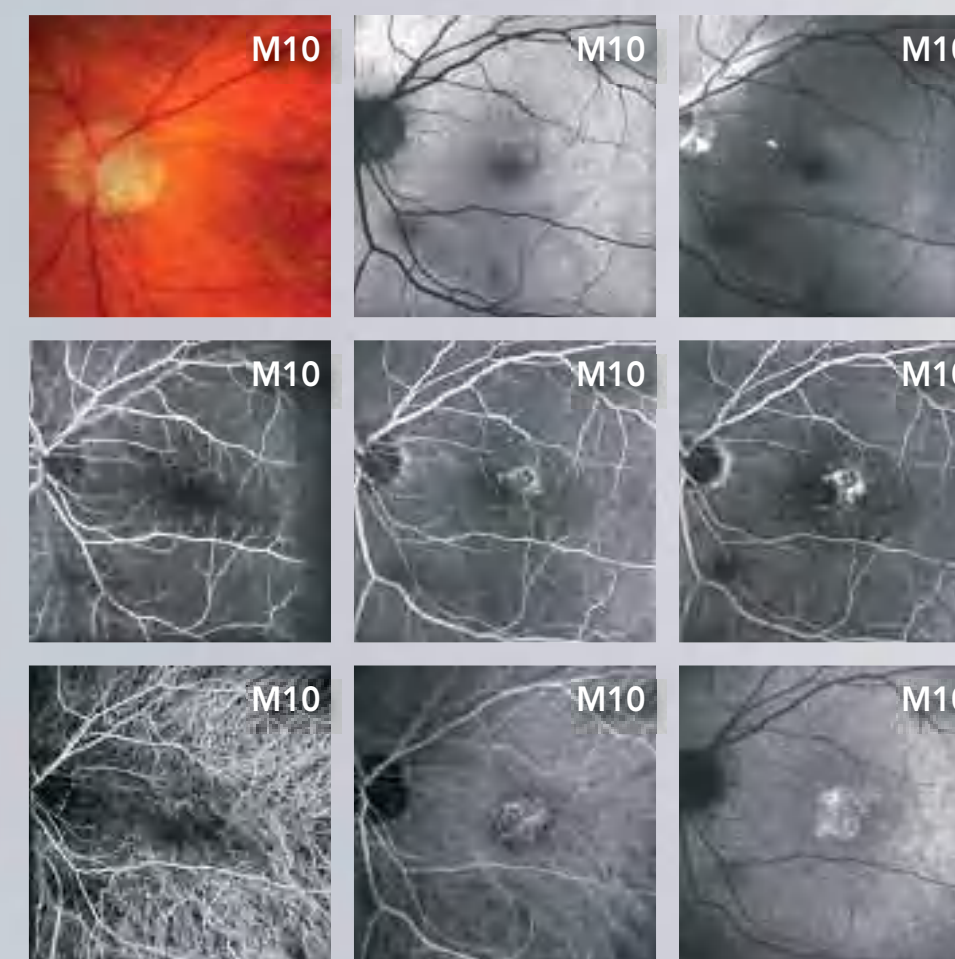
→ Induction avec un ranibizumab non sélectif (3 IVTs : M0, M1, M2)

M10 : antécédent de 5 IVTs, absence d'amélioration anatomique

→ 6^e IVT d'Anti-VEGF + 1^{re} PhotoThérapie Dynamique (PDT) à fluence et irradiance réduites.

M0 : AV 20/25 - 78 lettres

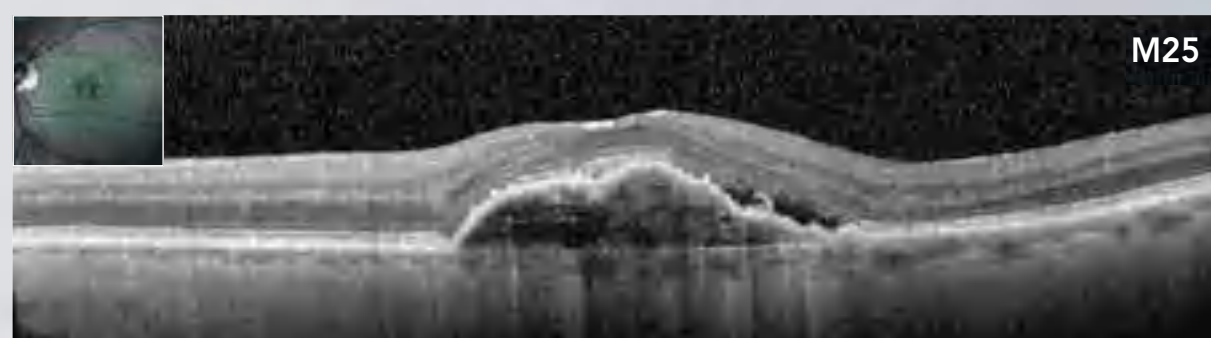
M10 : AV stable



* Cas clinique présenté par le Dr Dumas Stéphane.



Évolution de M10 à M28 : IVT à M21, M25, M28, réponse anatomique non satisfaisante



M31 : antécédent de 9 IVTs, aucune réponse anatomique n'est mise en évidence
→ Mise en place d'un schéma de type Treat & Extend (T&E) capé à 3 mois
→ Nouveau traitement combiné réalisé : 10^e IVT d'Anti-VEGF + 1^{re} IVT d'un corticoïde « off label »



M35 : après le traitement combiné de M31, le patient reste réfractaire
→ Une autre classe d'Anti-VEGF (Anti-VEGF sélectif) est employée sans plus de succès, retour à l'Anti-VEGF précédemment employé



M38 : après le traitement combiné de M35, le patient reste réfractaire
→ 11^e IVT du ranibizumab non sélectif employé





M41 : 12^e IVT d'Anti-VEGF non sélectif



M44 : 13^e IVT d'Anti-VEGF non sélectif



M48 : 14^e IVT d'Anti-VEGF non sélectif

M48 : AV 20/32 - 73 lettres



M52 : 15^e IVT d'Anti-VEGF non sélectif



M54 : 16^e IVT d'Anti-VEGF non sélectif

M54 : AV 20/40 - 72 lettres



M57 : 17^e IVT d'Anti-VEGF non sélectif



M59 : 18^e IVT d'Anti-VEGF non sélectif



M61 : 19^e IVT d'Anti-VEGF non sélectif





M63 : 20^e IVT d'Anti-VEGF non sélectif



M66 : 21^e IVT d'Anti-VEGF non sélectif

M66 : AV 20/50 - 65 lettres



M69 : 22^e IVT d'Anti-VEGF non sélectif

M69 : AV 20/50 - 65 lettres



M71 : après 22 IVTs d'un ranibizumab non sélectif, le patient bénéficie d'un switch thérapeutique vers un autre Anti-VEGF non sélectif

→ Induction d'un second Anti-VEGF non sélectif (3 IVTs : M71, M72, M73)

M71 à 73 : AV stable à 20/50 - 65 lettres



Pour la première fois en près de six ans, on objective un amendement des différents signes exsudatifs (après la phase d'induction) avec une disparition du DSR et une régression de volume du DEP.

- L'AV ne s'améliore pas et reste comparable à l'acuité obtenue à l'issue de la dernière IVT de l'Anti-VEGF sélectif précédent, à savoir **20/50 score 65**.
- À l'issue de ces 6 ans de traitements, l'AV n'a perdu que 13 lettres ETDRS.



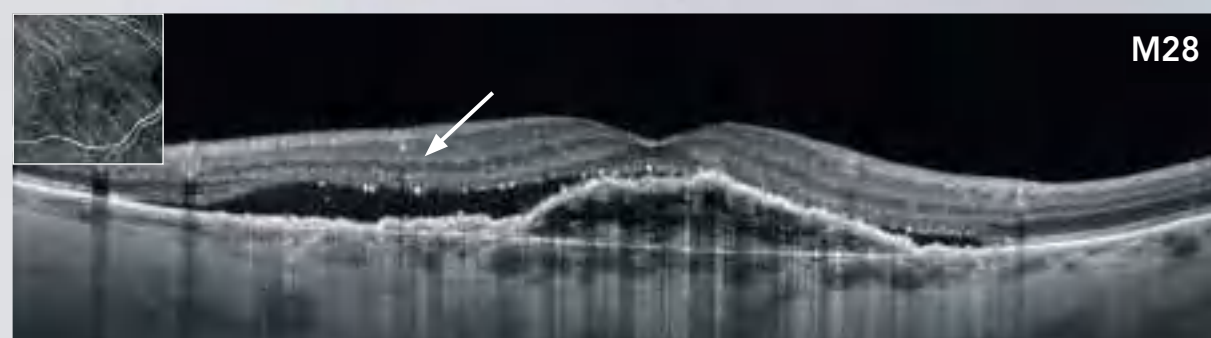
B. NéoVaisseaux choroïdiens « Occultes » (NVO), mal définis, sous épithéliaux, décompensés

Tous les NVO présentent un DEP en OCT. Le DEP peut être séreux ou fibro vasculaire (DEP FV). La terminologie choisie sera DEP et non plus NVO. Toute « induction » comporte 3 IVTs.

1. DEP FV bon répondeur : exemple de PRN mensuel

M28, après un antécédent de 25 IVTs d'Anti-VEGF : persistance d'un DEP FV exsudatif avec Points Hyper Réflectifs (PHR) (flèche blanche), AV 20/63 - M⁺ → 26^e IVT

M28 : AV 20/63



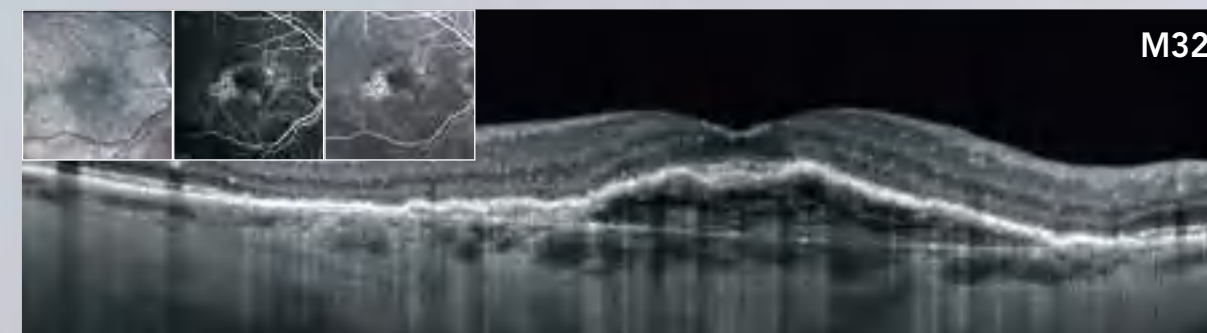
M30 : après 2 IVTs supplémentaires (27 IVTs à M29), DEP fibrosé, « plat » (hyper réflectif) sans diffusion en AF, AV 20/40 → Surveillance

M30 : gain de 2 lignes AV 20/40



M30 à 34 : pas de DSR mais DEP plus saillant et plus hypo réflectif sans variation AV, ni signe fonctionnel → Surveillance

M30-34 : AV stable à 20/40



M35 : pas de DSR mais accentuation de l'hypo réflectivité de la cavité du DEP sans variation AV

M35 : AV stable à 20/40



Suivi sur 35 mois d'un DEP FV décompensé dont l'activité exsudative a cessé (27 IVTs) sans Baisse d'Acuité Visuelle (BAV) et dont l'observation précise montre une variation du fluide sous l'EP à surveiller pour poser l'indication de nouvelles IVTs.

- L'AV est conservée, liée à l'intégrité de l'ellipsoïde.
- L'œil adelphe a été surveillé de la même façon, 18 IVTs ont maintenu l'AV à 20/63 avec un aspect analogue.

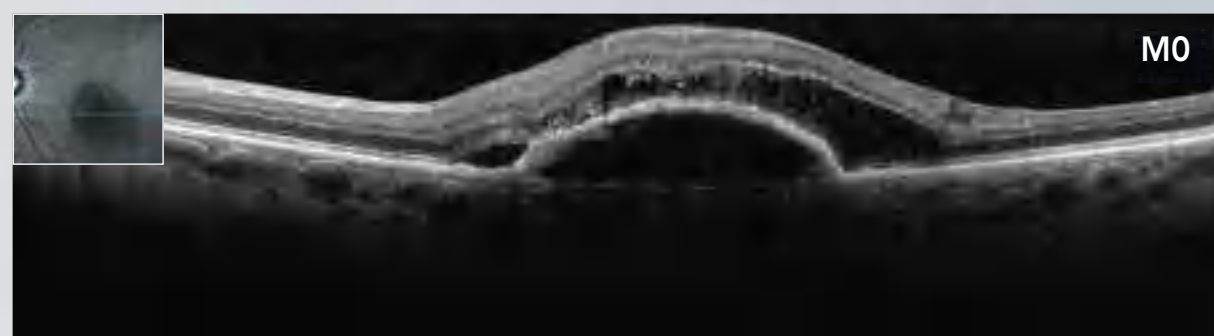
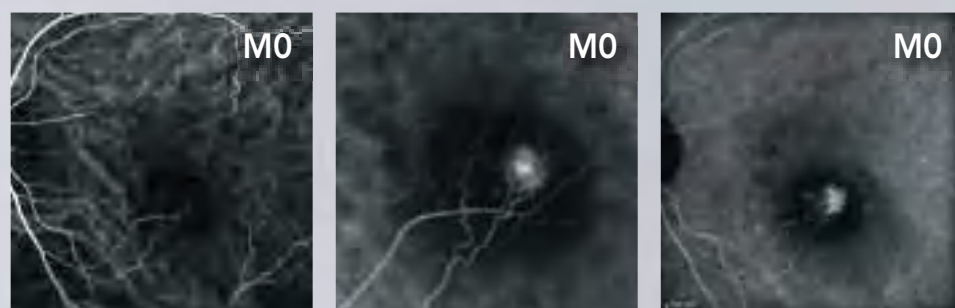


2. DEP résistant par extension des NVC au sein d'un DEP FV : exemple de PRN renforcé

Inclusion M0 : AV 20/50 - M⁺

→ Induction Anti-VEGF (3 IVTs : M0, M1, M2) et surveillance mensuelle

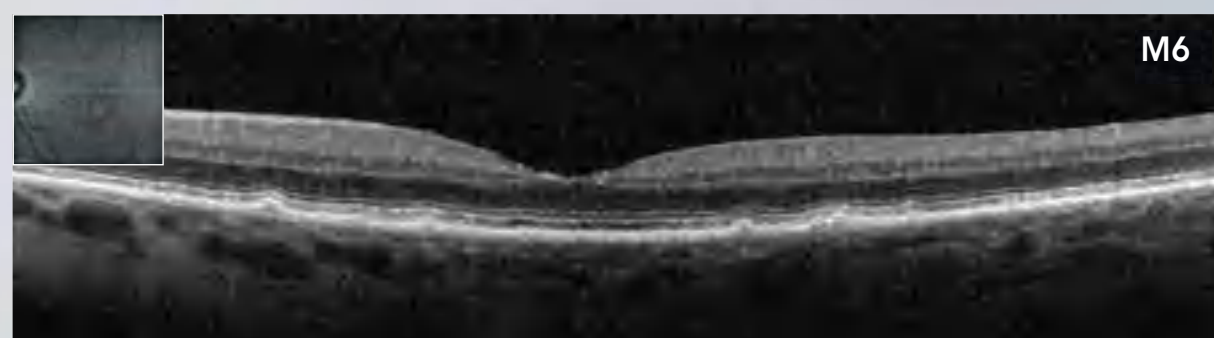
M0 : AV à 20/50 - 67 lettres



M6 : AV 20/25 « macula à plat »

→ Surveillance mensuelle

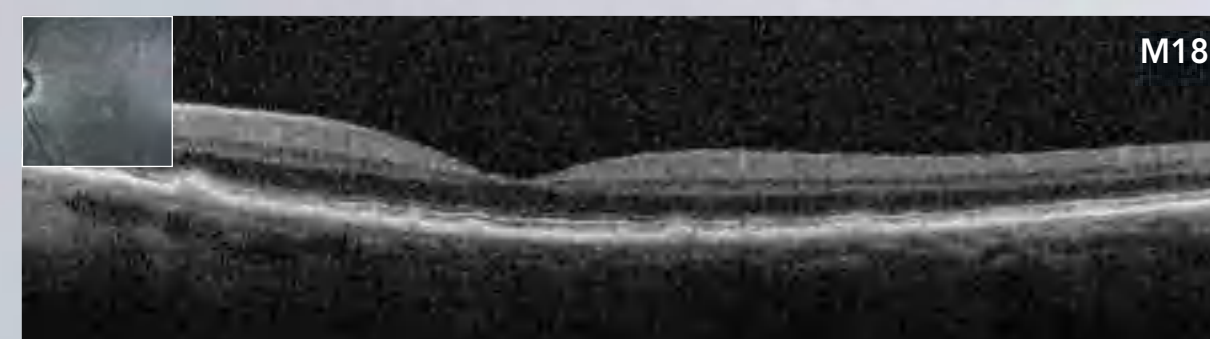
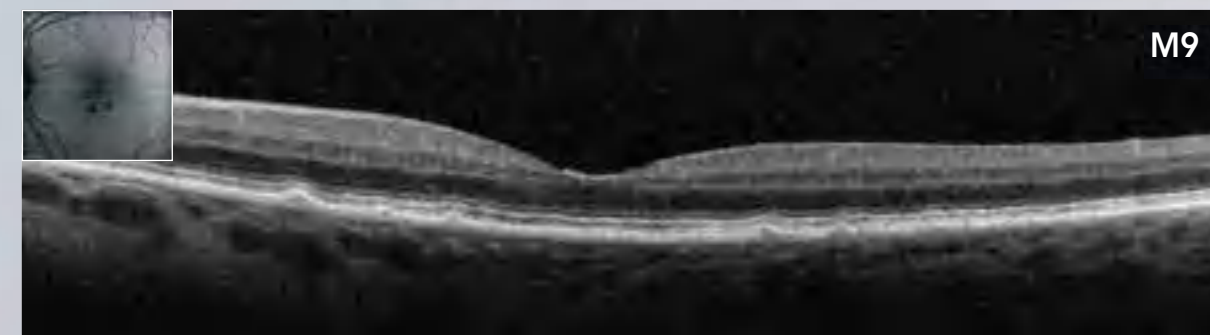
M6 : gain de 3 lignes AV à 20/25



M7 à M19 : en rétro fovéal aspect « plat »

→ Absence de récurrence, surveillance mensuelle

M19 : AV 20/25 - 80 lettres



M20, antécédent de 3 IVTs : AV 20/32 - M⁺, récurrence exsudative

→ 1^{er} PRN renforcé de 3 IVTs (M20, 21, 22), total 6 IVTs

M20 : perte de 4 lettres AV à 20/32 - 76 lettres



M23, fin du 1^{er} PRN renforcé : disparition de toute exsudation en angio et en OCT

M25, antécédent de 6 IVTs : récurrence sans BAV → 7^e IVT

M26 : surveillance, gain de 5 lettres d'AV

M23-25 : AV 20/32 - 74 lettres

M26 : gain de 5 lettres AV 20/25 - 79 lettres

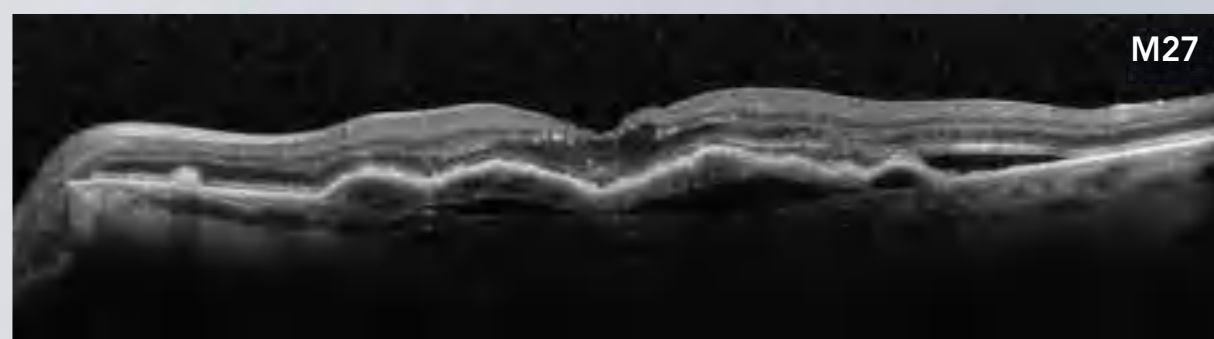
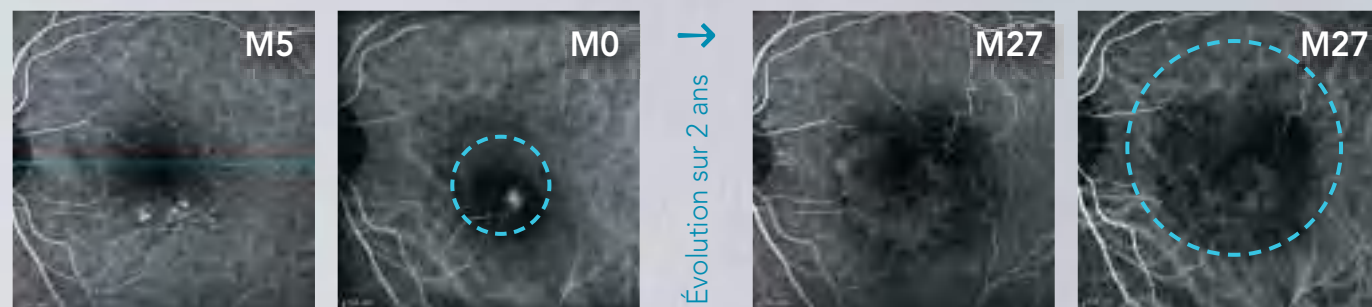




M27, antécédent de 7 IVTs : majoration des logettes cystoïdes, des PHR et du DEP
 → 2^e PRN renforcé (3 IVTs M27 à M29) total de 10 IVTs à M29

M27 : AV 20/25 - 79 lettres

M28/29 : AV 20/25 - 80 lettres



M30, fin du 2^e PRN renforcé, antécédent de 10 IVTs : accentuation de l'exsudation avec perte de 9 lettres

→ 3^e PRN renforcé (3 IVTs M30, 31, 32) total de 13 IVTs

M31 : AV 20/40 - 71 lettres



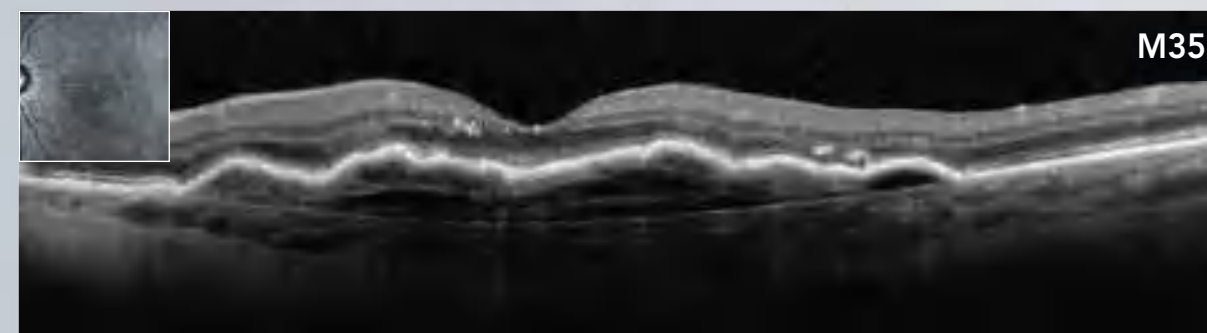
M33, fin du 3^e PRN renforcé, antécédent de 13 IVTs : réapparition du DSR, présence de PHR -DEP plus saillant et hypo réflectif
 → IVT sans interruption M33, M34 (15 IVTs)

M34 : AV 20/40 - 72 lettres



M35, antécédent de 15 IVTs : AV 20/40 - absence de métamorphosies (M'), régression du DSR et des logettes mais DEP encore hypo réflectif
 → Poursuite d'une IVT (16 IVTs)

M35 : AV 20/40 - 72 lettres



M40/41 : réapparition du DSR, augmentation des PHR, élévation du DEP malgré des IVTs mensuelles continues depuis M36
 → Nouvelle IVT (21^e IVT)

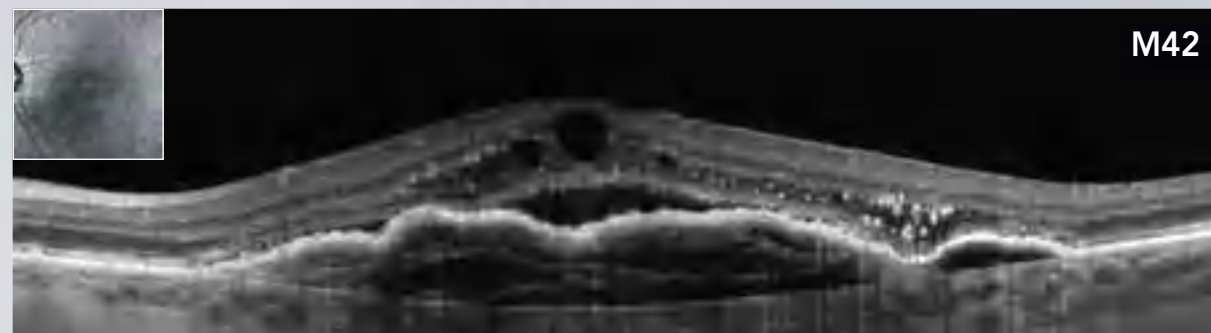
M40/41 : AV 20/40 - 74 lettres





*M41/42, antécédent de 21 IVTs : récurrence sans hémorragie ni déchirure, AV 20/40 - 70 lettres - M⁺, perte de 4 lettres
→ 4^e PRN renforcé (M41/42 à M43/44) total de 24 IVTs*

M41/42 : AV 20/40 - 70 lettres



*M45/46, fin du 4^e PRN renforcé, antécédent de 24 IVTs : persistance exsudative avec un DEP qui s'étend
→ IVT en PRN mensuel (M45/46, M47, M48) total de 27 IVTs*

M45/46 : AV 20/40 - 69 lettres



M47 : AV 20/63 - 62 lettres



M48 : AV 20/40 - 70 lettres



*M49, après 27 IVTs : majoration de la persistance exsudative
→ 5^e PRN renforcé de 3 IVTs supplémentaires total de 30 IVTs*

M49 : AV 20/40 - 70 lettres



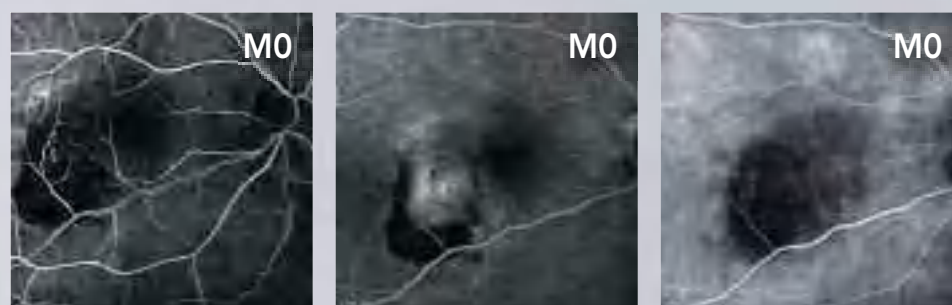
Ce DEP FV a bénéficié de 30 IVTs sur plus de 4 ans, il s'est étendu, est encore actif avec une AV maintenue entre 20/40 et 20/50 grâce à un contrôle ophtalmologique mensuel. Sa chronicité entraîne la nécessité d'IVTs mensuelles.



3. DEP FV plus évolué d'emblée, réactif aux Anti-VEGF mais dont la cicatrisation est de mauvaise qualité

Inclusion (M0) : DEP FV avec hémorragie inférieure, AV 20/63
→ Induction Anti-VEGF (3 IVTs : M0, M1, M2)

M0 : AV 20/63 - 59 lettres



À M14 ATCD de 6 IVTs : récurrence hémorragique supérieure, AV 20/100
→ 7^e IVT

M14 : perte de 6 lettres, AV 20/100 - 53 lettres



Contrôle à M25 : mauvaise cicatrisation avec fibrose pré épithéliale (flèche blanche) et sous épithéliale (flèche jaune), AV 20/200
→ Surveillance trimestrielle

M16 : AV stable 20/100 - 53 lettres



M25 : perte de 18 lettres, AV 20/200 - 35 lettres



DEP FV chez un homme de 81 ans, suivi depuis 2011 en PRN mensuel avec deux périodes de surveillance sans IVT de 5 mois et 1 récurrence. Le type de cicatrisation avec fibrose sous et pré épithéliale explique l'AV finale.

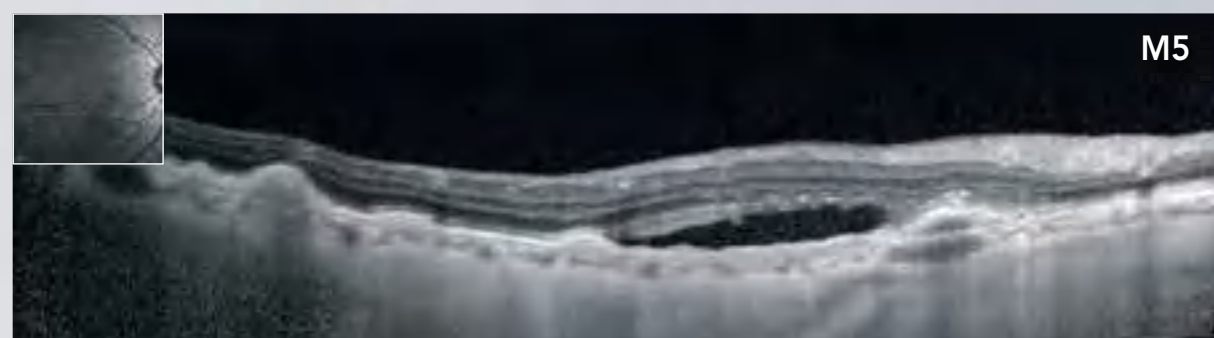


4. DEP bon répondeur, bien que récidivant avec décompensation d'un polype périphérique

À l'inclusion M0 : petit bouquet de NVC en AF, avec DEP minime en ICG et DSR en OCT, AV 20/32 - M⁺

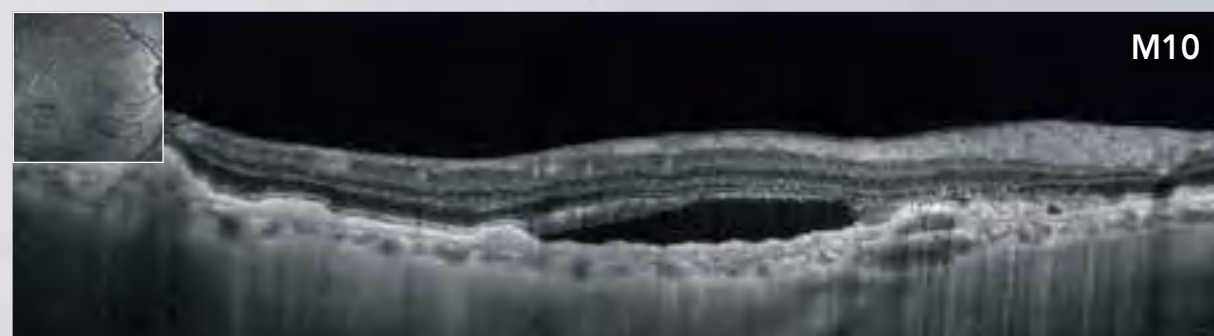
De M0 à M9 : induction Anti-VEGF puis 7 IVTs, total de 10 IVTs à M9, AV inchangée

M0-9 : AV stable, 20/32 - 74 lettres

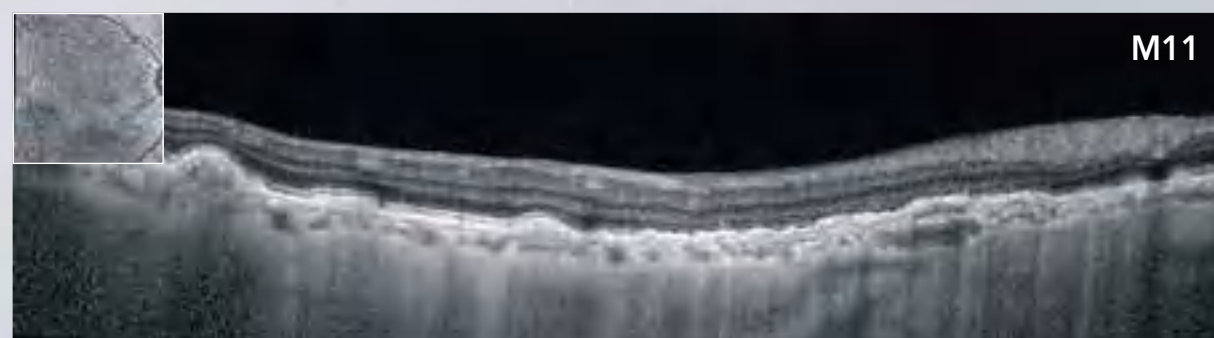


M10, antécédent de 10 IVTs : persistance du DSR
→ 11^e IVT

M10 : 20/40 - 73 lettres



M11 : 20/32 - 74 lettres



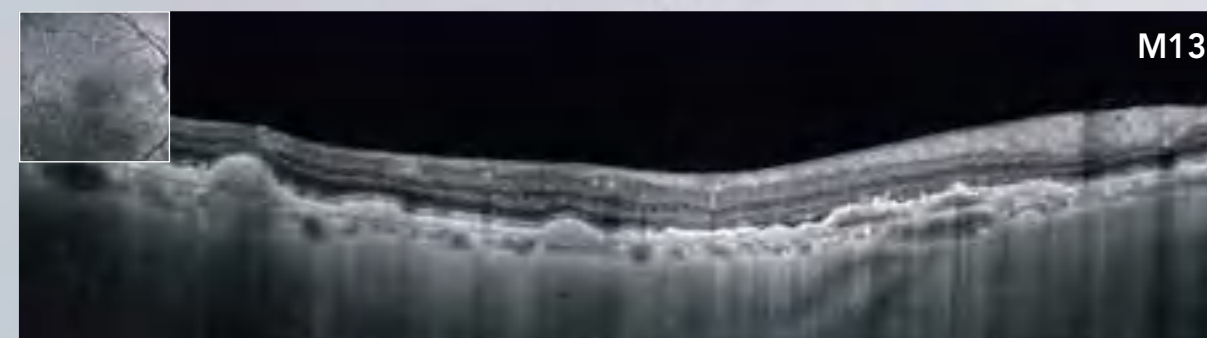
À 1 an (M12), antécédent de 11 IVTs : reprise du DSR, AV 20/32
→ 12^e IVT

M12 : AV stable 20/32 - 74 lettres



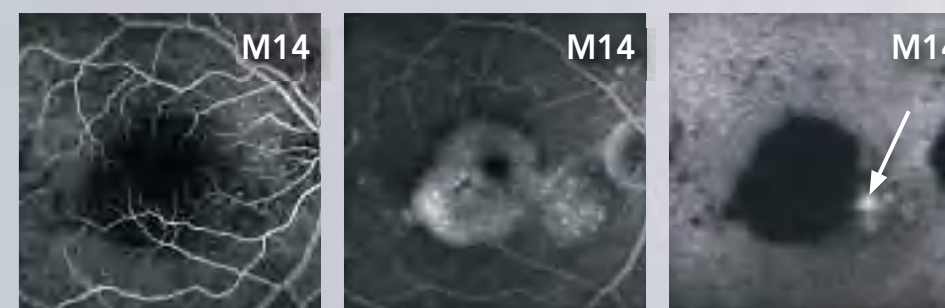
M13, antécédent de 12 IVTs : disparition de l'exsudation
→ Surveillance

M12 : 20/40 - 73 lettres



1 mois plus tard à M14, antécédent de 12 IVTs : décompensation majeure avec DEP séreux rétro fovéal, présence de polypes (flèche blanche) (aucun antécédent), AV restant stable M⁺
→ IVT en PRN mensuel strict (13^e IVT)

M14 : AV stable, 20/40 - 73 lettres





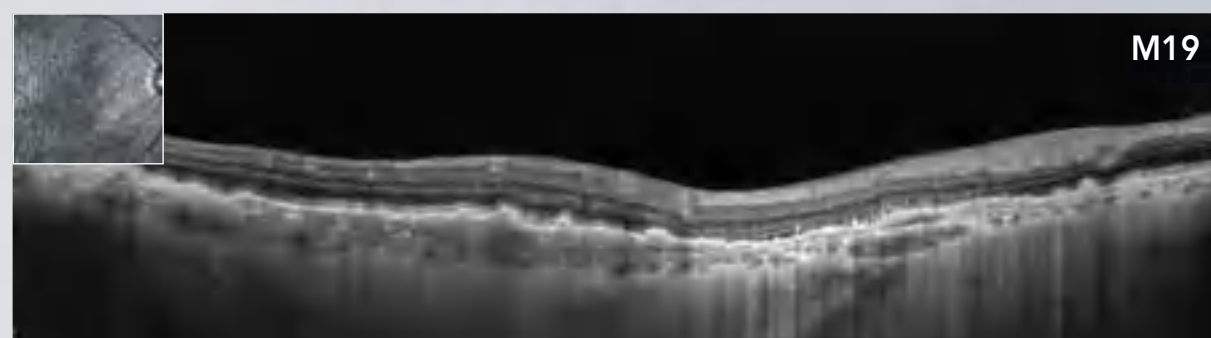
M16, antécédent de 13 IVTs : AV20/40- M⁺, DEP moins saillant sans DSR
 → IVT en PRN strict (14^e IVT)

M16 : perte de 3 lettres, AV 20/40 - 70 lettres



M19, antécédent de 14 IVTs : AV 20/32, DEP fibrosé plat et hyper réflectif sans DSR
 → Surveillance

M19 : gain de 4 lettres, AV 20/32 - 74 lettres



Ce patient a bénéficié de 14 IVTs en 1 an ½ et malgré une **aggravation majeure mais temporaire du DEP**, il a conservé une **AV à 20/32 stable sans récurrence** depuis 4 mois, grâce à un **contrôle ophtalmologique mensuel**.

C. Anastomose Chorio Rétinienne (ACR)

1. ACR, bon répondeur

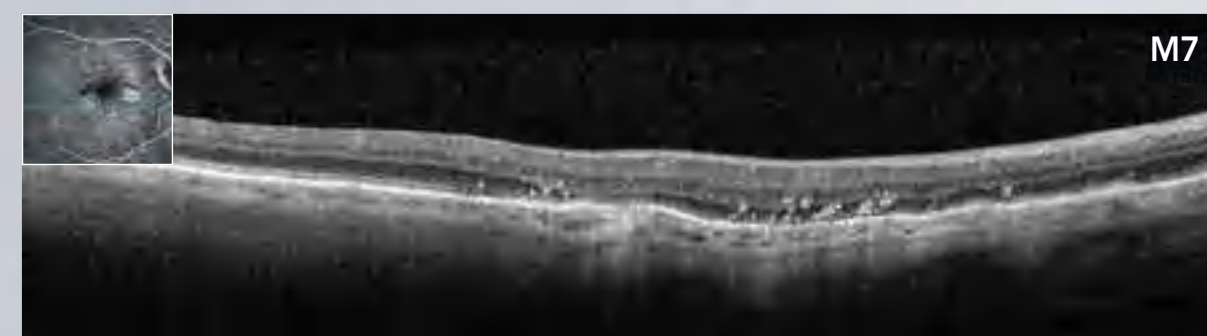
À l'inclusion (M0) : ACR temporo fovéale sur plage d'atrophie, AV 20/40
 → Induction Anti-VEGF (3 IVTs : M0, M1, M2)

M0 : AV 20/40 - 69 lettres



M3-M8 après induction de 3 IVTs (M0, M1, M2) : bon répondeur, disparition de toute diffusion et exsudation, AV stable sur la période mais perte de 8 lettres par rapport à baseline
 → Surveillance

M3-M8 : AV stable à 20/63 - 61 lettres





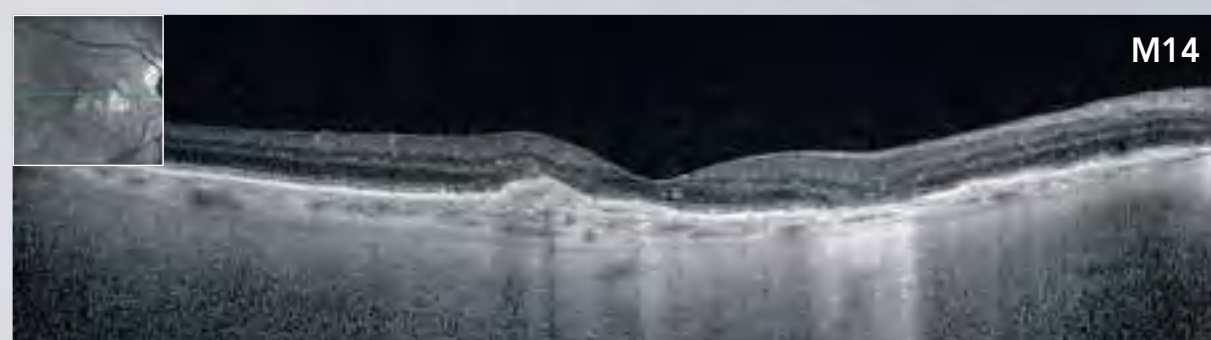
M9, antécédent de 3 IVTs : BAV de 2 lettres - M⁺, hémorragie sous rétinienne (flèche blanche), extension vers des NVC rétro fovéaux en ICG
→ 4^e IVT

M9 : AV 20/63 - 59 lettres



M10 à M14, antécédent de 4 IVTs : AV stable
→ Surveillance sans récurrence rétro ou à distance

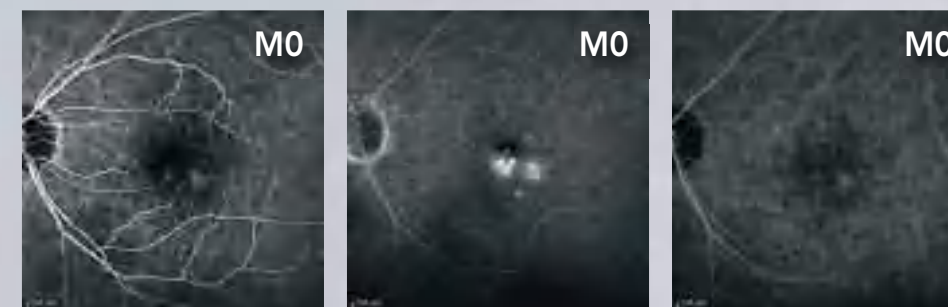
M10-14 : AV stable, 20/63 - 59 lettres



2. ACR, bon répondeur 36 mois

À l'inclusion M0 : AV 20/50 - M⁺, ACR inféro fovéale avec diffusion, hémorragie et effraction de l'EP décollé associée à des logettes cystoïdes ET plage d'atrophie
→ Induction Anti-VEGF (3 IVTs : M0, M1, M2)

M0 : AV 20/50 - 64 lettres



M2, 2 mois plus tard : AV 20/32 - M⁻, disparition de l'hémorragie et de l'exsudation
→ Fin de l'induction, 4^e IVT à M3

M2 : gain de 13 lettres, AV 20/32 - 77 lettres



M5, antécédent de 4 IVTs : 1^{re} récurrence, perte de 2 lettres d'AV- M⁺
→ 5^e IVT

M5 : AV 20/32 - 75 lettres





M6 : 6^e IVT

M7 : absence de fluide, AV 20/25 - M⁻

→ Surveillance

M7 : gain de 6 lettres, AV 20/25 - 81 lettres



M8, antécédent de 6 IVTs : quelques logettes, AV 20/25 - M⁺

→ 7^e IVT

M8 : gain de 3 lettres AV 20/25 - 84 lettres



M9 : AV 20/20 - M⁻

→ Surveillance mensuelle

M9 : AV 20/20 - 85 lettres



M15 : AV 20/25 - M⁻

→ Poursuite surveillance mensuelle

M15 : perte de 5 lettres, AV 20/25 - 80 lettres



M18 : BAV à 20/32 - M⁻, discret DEP et micro logettes + diffusion AF

→ Nouvelle IVT (8^e)

M18 : perte de 3 lettres, AV : 20/32 - 77 lettres



À 2 ans (M24/25) : AV 20/25, 2^e récurrence plus marquée

→ IVT (9^e)

M24/25 : AV 20/25 - 79 lettres



M26 : AV stable, aspect stabilisé sans exsudation

→ Surveillance mensuelle

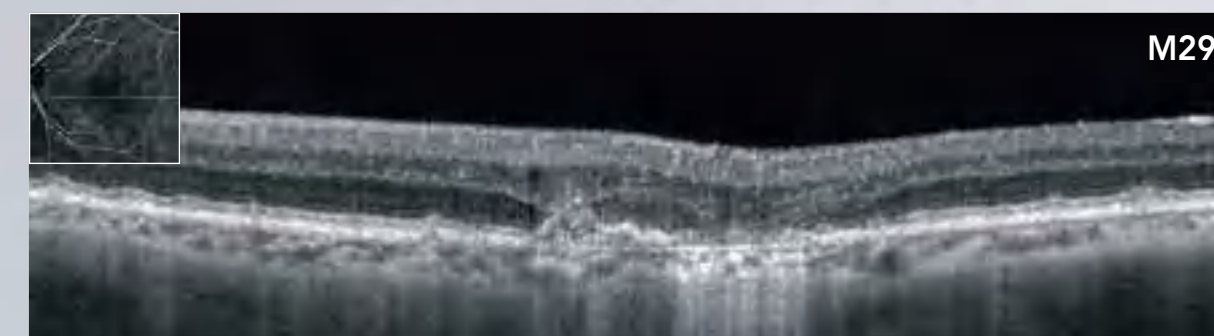
M26 : AV stable à 20/25 - 79 lettres



M29 : BAV à 20/32, 3^e reprise évolutive avec DEP débutant et micro logettes

→ IVT (10^e)

M29 : perte de 5 lettres, AV 20/32 - 74 lettres





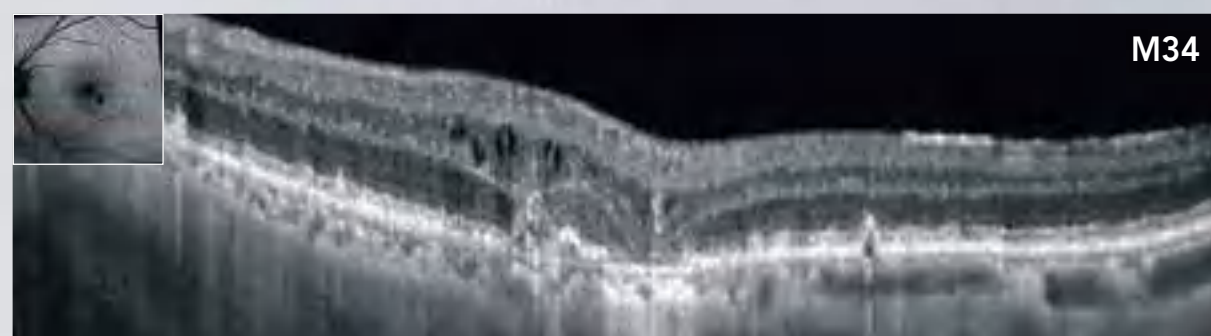
M31 : AV 20/32, gain de 3 lettres, fibrose
→ Surveillance

M31 : AV 20/32 - 77 lettres



M34 : AV stable - M⁺, 4^e Récidive
→ IVT (11^e)

M34 : AV stable à 20/32 - 77 lettres



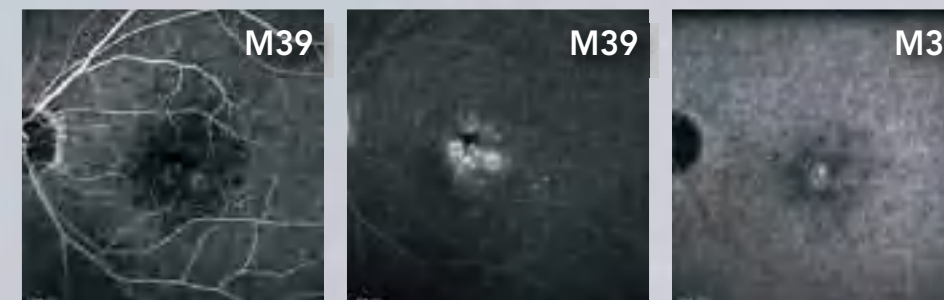
M37 : AV 20/25 - M⁻, aspect stabilisé sans exsudation
→ Surveillance (après 11 IVTs)

M37 : gain de 3 lettres, AV 20/25 - 80 lettres



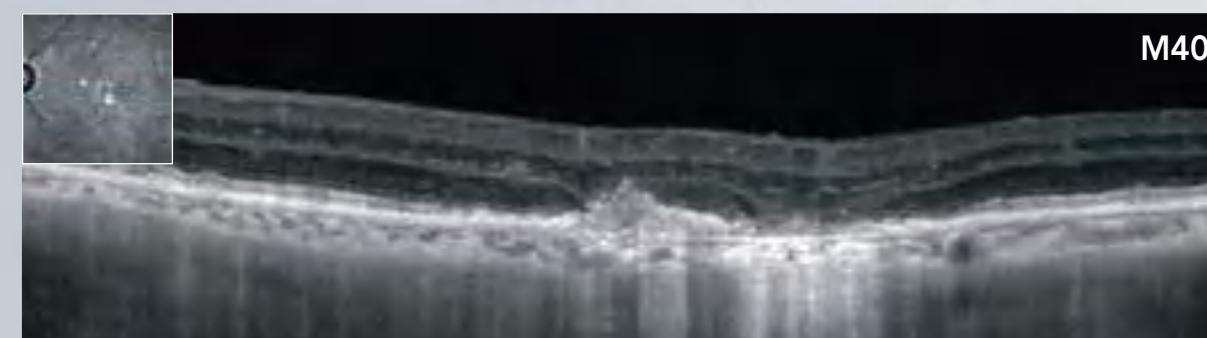
M39 : BAV à 20/40 - M⁺, 5^e récurrence accentuée avec diffusion en AF et exsudation++ en OCT
→ IVT (12^e)

M39 : perte de 11 lettres, AV 20/40 - 69 lettres



M40 : AV 20/32, aspect stabilisé sans exsudation
→ Surveillance

M40/41 : gain de 9 lettres, AV 20/32 - 78 lettres



Patient de 78 ans, monoptame fonctionnel depuis 2003, a présenté une **ACR** de son OG, suivie en PRN strict pendant 40 mois, traité par 12 IVTs administrées lors de chaque ébauche de récurrence (5 récurrences en 3 ans ½ - toujours surveillé). L'AV a été maintenue à 20/32 chez un patient parfaitement compliant et réactif.

LA STRATÉGIE
« TREAT & EXTEND »
(T&E)

A. La méthode 59

B. Les études 59

 1. Les études rétrospectives 60

 2. Une étude comparative 60

 3. Les études prospectives 61

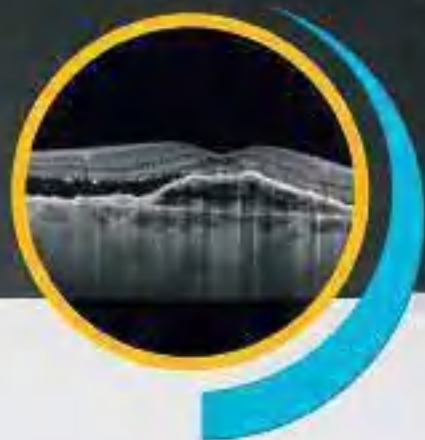
C. Discussion 61

 1. Les avantages 61

 2. Les inconvénients 62

D. Conclusion 62

 Bibliographie 63



LA STRATÉGIE « TREAT & EXTEND » (T&E)

Les études MARINA et ANCHOR (études prospectives de phase III, multicentriques, contrôlées, randomisées en double aveugle) ont montré les premières, en 2006, qu'avec un **protocole d'IVTs mensuelles**, un traitement était susceptible de fournir un **gain d'AV substantiel** chez des patients atteints de DMLA exsudative^(1;2). Cependant, **dans l'immense majorité des cas, les ophtalmologistes n'ont pas appliqué le protocole** mis en œuvre dans MARINA et ANCHOR, **comportant une IVT toutes les 4 semaines**. Dès 2009, une enquête menée auprès des membres de l'American Society of Retina Specialists (ASRS) montrait, en effet, que **92 % des rétinologues traitaient leurs patients avec un protocole de traitement personnalisé**. Cette approche leur apparaissant plus adaptée aux patients, moins coûteuse et minimisant les effets secondaires potentiels associés aux IVTs⁽³⁾.

Dans la pratique courante, **deux stratégies principales permettent de personnaliser le traitement** d'une DMLA néo vasculaire. Les patients peuvent :

- soit recevoir des IVTs au moment où survient une récurrence, c'est la **stratégie PRN** popularisée par l'étude PRONTO⁽⁴⁾, étudiée dans le premier chapitre de cet Atlas ;
- soit bénéficier d'un mode de traitement de type **T&E** aussi appelé « **Inject & Extend** »⁽⁵⁾.

Dans la stratégie T&E, on cherche à obtenir **une rétine durablement « sèche »**. On injecte avant qu'une récurrence ne survienne et on espace progressivement l'intervalle entre deux traitements, jusqu'à obtenir le plus long délai possible entre deux traitements permettant de maintenir une rétine sèche⁽⁵⁾.

En 2012, **67 %** des membres canadiens et américains de l'ASRS **déclarent suivre une stratégie de type T&E**, alors que les autres membres, non américains, déclarent suivre leurs patients mensuellement et les traiter en cas de récurrence (stratégie PRN)⁽⁶⁾.

A. La méthode

Stratégie T&E⁽⁵⁾

- On traite d'abord les patients mensuellement jusqu'à disparition de l'exsudation à l'OCT ;
- Après disparition de tout liquide, l'intervalle jusqu'à la visite suivante est rallongé de deux semaines (contrôle à 6 semaines) ;
- Si à 6 semaines, il n'y a pas de signe de récurrence, le patient bénéficie d'une nouvelle IVT et l'intervalle jusqu'à la visite suivante est rallongé de deux semaines (contrôle à 8 semaines) ;
- Si à 8 semaines, il n'y a pas de signe de récurrence, le patient bénéficie d'une nouvelle IVT et l'intervalle jusqu'à la visite suivante est rallongé de deux semaines (contrôle à 10 semaines) ;
- Ensuite s'il n'y a pas de récurrence, on continue à injecter (Treat) et allonger progressivement l'intervalle de + 2 semaines supplémentaires (Extend) jusqu'au contrôle suivant et ainsi de suite ;
- Si à l'occasion d'une visite, on constate une récurrence, on aura alors pu définir quelle est la durée limite d'efficacité du produit pour le patient en question, et on reviendra au délai précédent (délai limite - 2 semaines). On continuera ensuite à injecter à ce rythme.

AVIS D'EXPERT*

La stratégie T&E répond donc bien aux impératifs d'un traitement personnalisé dans la mesure où elle cherche à définir pour chaque patient le délai le plus long d'efficacité du traitement avant qu'une récurrence ne survienne.

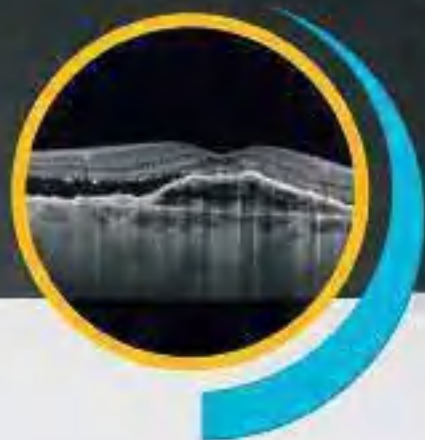
Une fois cet intervalle découvert, cette stratégie se propose de réinjecter juste avant le moment attendu de la récurrence afin de **maintenir durablement une rétine sèche** (à la différence de la stratégie PRN qui réinjecte après la survenue d'une récurrence).

B. Les études

Peu d'études ont à ce jour été publiées sur ce régime de traitement. Cette pauvreté de la littérature sur le sujet contraste avec la popularité de ce mode de traitement, puisqu'il serait le régime le plus utilisé par les ophtalmologistes américains⁽⁶⁾.

Le principe de ce traitement a été présenté pour la première fois par Freund dans une communication personnelle (Bayley Freund, communication personnelle, février 2006) et a été introduit dans la littérature par Spaide dans un article paru en 2007⁽⁵⁾. Cet article ne faisait qu'exposer les modalités de réalisation du traitement mais ne présentait pas de résultats d'une série de patients.

* Dr Franck Fajnkuchen, Hôpital Avicenne Bobigny. APHP, Paris 13.



LA STRATÉGIE « TREAT & EXTEND » (T&E)

1. Les études rétrospectives

- La première série publiée sur le sujet est celle d'Engelbert en 2009. Elle porte sur un nombre restreint d'yeux⁽⁷⁾ ayant une ACR. Le traitement était **capé à 10 semaines**. Les résultats dans cette petite série étaient favorables : l'AV moyenne initiale était **de 20/80 (2,5/10), passant à 20/40 (5/10) à 1 mois**, puis ce niveau était **maintenu sur une période de 36 mois**. Le **nombre moyen d'IVTs** était de **7** la première année, **6** la seconde année et **7** la troisième année⁽⁷⁾.

- En octobre 2010, la même équipe présente les résultats d'une série de **18 yeux** présentant des NVC de type 1, traités par un protocole identique. L'AV est proche de 3/10 (20/69) à l'inclusion et **reste stable** à 24 mois (avec en moyenne **12 IVTs**) et à 36 mois (avec en moyenne **20 IVTs**)⁽⁸⁾.

- En mars 2012, Shienbaum et al. présentent une série de 74 yeux de 73 patients traités selon un régime T&E. Les patients bénéficient tout d'abord d'IVTs jusqu'à ce que la rétine soit asséchée, puis entrent dans un régime de **traitement T&E capé à 12 semaines**. À 12 semaines, le patient a soit l'option de bénéficier d'une IVT, soit de ne pas en avoir à condition de revenir en consultation avec un intervalle plus court de 8 semaines. Les patients ont été suivis en moyenne 1,41 an. L'AV à l'inclusion est **de 20/230** (environ 0,9/10) et passe à **20/109** (environ 1,8/10) à **un an**. 95,8 % des patients perdent moins de 3 lignes et **35,2 % gagnent plus de 3 lignes**. L'épaisseur rétinienne centrale passe de 316 µm à 212 µm en moyenne à un an. Le **nombre moyen d'IVTs** la **première année** a été de **7,9**. Après la phase initiale 52,7 % n'ont pas de récurrences de l'exsudation et 29,7 % n'ont qu'une récurrence⁽⁹⁾.

- Cette même équipe a publié en 2010 une série de **92 yeux** ayant bénéficié d'un régime identique de traitement. La durée moyenne de suivi a été de **1,52 an**. L'AV initiale moyenne était de **20/135** (environ 1,3/10) et de **20/77** (environ 2,6/10) à 12 mois. 96 % des patients ont perdu moins de 3 lignes et **32 % des patients ont gagné au moins 3 lignes**. L'épaisseur rétinienne centrale moyenne passe de 303 µm à 238 µm à un an. Les patients ont eu **8,36 IVTs** la **première année**, l'intervalle libre moyen maximum était de **79,9 jours**, 45,7 % des patients n'ont jamais récidivé et 30,4 % des patients n'ont présenté qu'une récurrence. **Dans ce protocole d'étude, la comparaison des coûts entre T&E et PRN montre des coûts similaires**⁽¹⁰⁾.

2. Une étude comparative

Une seule étude comparative a, à ce jour, comparé les deux stratégies de personnalisation du traitement. Oubraham et al. ont analysé rétrospectivement en 2011 deux groupes de patients : un groupe ayant un traitement de type T&E, et un groupe ayant un traitement de type PRN. Les patients ont été évalués à 12 mois. À un an, **le gain moyen d'AV est plus**

élevé dans le groupe T&E que dans le groupe PRN (+10,8 ± 8,8 vs. +2,3 ± 17,4 lettres, p = 0,036). Mais, les yeux dans **le groupe T&E** ont eu significativement **plus d'IVTs** que dans le groupe PRN (7,8 ± 1,3 vs. 5,2 ± 1,9 IVT, p < 0,001). Le **nombre de visites est identique** dans les deux groupes. (8,5 ± 1,1 vs. 8,8 ± 1,5, p = 0,2085)⁽¹¹⁾.

Il convient, cependant, de noter que les **résultats du groupe PRN rapportés dans cette étude sont inférieurs en termes d'AV à ceux constatés habituellement dans les autres études utilisant un régime PRN**. Ces résultats en retrait s'expliquent par le fait que le suivi mensuel, qui était programmé initialement dans le groupe PRN, **n'a pu être mis en œuvre du fait de la difficulté de réaliser des visites si fréquentes dans la vie réelle**⁽¹¹⁾.

3. Les études prospectives

La série la plus récente (datant de 2013) publiée sur le sujet est une étude prospective, multicentrique non randomisée. Le protocole a consisté en une phase initiale de 3 IVTs suivie d'un régime de type T&E. Toalster et al. retrouvent au terme de l'étude un **gain moyen d'AV de 1,3 ligne**, 26 % des patients ont gagné plus de 3 lignes et 95 % ont perdu moins de 3 lignes⁽¹²⁾.

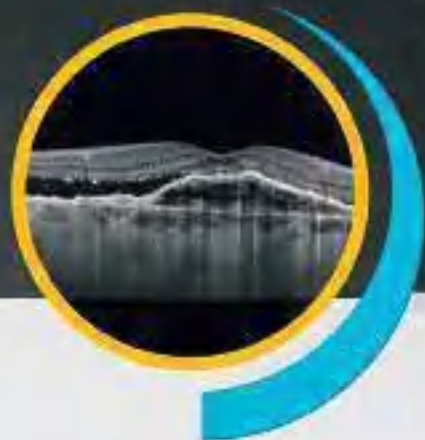
C. Discussion

AVIS D'EXPERT*

1. Les avantages

- Le T&E est une stratégie qui semble, au regard des séries publiées, **efficace sur le plan de l'AV** ;
- **C'est une stratégie qui préserve de la récurrence** : le patient serait ainsi protégé (en injectant avant que la récurrence ne survienne) des conséquences néfastes d'une récurrence (complications hémorragiques, rebond œdémateux...) ;
- Elle permet de **réduire le nombre de visites tout en maintenant un objectif visuel favorable**. En effet, les autres approches supposent un **rythme mensuel de visites** pour être pleinement efficaces : au cours de ces rendez-vous mensuels est réalisée soit une IVT à chaque visite (Stratégie fixe mensuelle), soit un bilan fonctionnel et d'imagerie guidant une éventuelle réinjection en cas de récurrence (Stratégie PRN) ;
- Il n'y a pas de verdict, le patient sait qu'il va être réinjecté ;
- **C'est une stratégie personnalisée** qui tient compte des particularités du patient puisqu'elle comporte un premier temps visant à établir l'intervalle de récurrence propre à chaque patient.

* Dr Franck Fajnkuchen, Hôpital Avicenne Bobigny. APHP, Paris 13.



AVIS D'EXPERT*

2. Les inconvénients

- Cette approche n'a été validée à ce jour par aucune étude de niveau 1. Quelques séries ont été publiées et une seule étude a comparé la stratégie T&E à une stratégie PRN en vraie vie ;
- Elle conduit à des IVTs probablement inutiles. Un certain nombre de patients n'ont besoin que de peu d'IVTs : à un an de suivi 17,5 % à 13,1 % des patients n'ont eu besoin que des trois IVTs initiales. (4, 13)

D. Conclusion

La stratégie T&E répond au besoin de diminuer la charge inhérente au traitement d'une DMLA. Elle permet, comme la stratégie PRN, de réduire le nombre d'IVTs en s'éloignant d'un régime mensuel, mais contribue de plus à diminuer le nombre de consultations. **Ces atouts expliquent, sans nul doute, la popularité croissante de cette méthode auprès des Rétinologues. De plus grandes études sont nécessaires pour asseoir la pertinence scientifique de cette stratégie.**

Bibliographie

1. MARINA Study Group, Rosenfeld PJ et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006, Vol. 355, pp. 1419-31.
2. ANCHOR Study Group, Brown DM et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006, Vol. 355, pp. 1432-44.
3. Gupta O.P. Treat and Extend: A Better Approach to Individualized Dosing for Wet AMD? This strategy can lower the frequency of injections and the costs and anti-VEGF therapy. *Retina Today*. 2011, pp. 59-61.
4. Fung AE et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007, Vol. 143, 4, pp. 566-83.
5. Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007, Vol. 143, 4, pp. 679-680.
6. American Society of Retina Specialists. Annual Preferences and Trends Survey 2012. *asrs.org*. [Online] 2012. <http://www.asrs.org/annual-meeting/2012-daily-update-sunday>.
7. Engelbert M. et al. «Treat and extend» dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2009, Vol. 29, 10, pp. 1424-31.
8. Long-term follow-up for type 1 (subretinal pigment epithelium) neovascularization using a modified «treat and extend» dosing regimen of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2010, Vol. 30, pp. 1368-75.
9. Shienbaum G et al. Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration using a Treat-and-extend regimen: clinical and economic impact. *Am J Ophthalmol*. 2012, Vol. 153, 3, pp. 468-473.
10. Gupta OP et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology*. 2010, Vol. 117, 11, pp. 2134-40.
11. Oubraham H et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2011, Vol. 31, 1, pp. 26-30.
12. Toalster N. et al. A 12-month prospective trial of inject and extend regimen for ranibizumab treatment of age-related macular degeneration. *Retina*. 2013, Vol. 33, 7, pp. 1351-8.
13. Kodjikian L. GEFAL Study. Paper presented at: the Association for Research in Vision and Ophthalmology annual meeting. 2013.



CAS CLINIQUES SCHÉMA « TREAT & EXTEND »

Phase d'induction de 3 IVTs.
Puis, après stabilisation, T&E.

A. DEP vascularisés en ICG, dits NVO en AF, sous épithéliaux, décompensés en OCT

1. Bons répondeurs
 - a. DEP vascularisé bon répondeur : exemple 1 ^(a)
 - b. DEP vascularisé bon répondeur : exemple 2 ^(b)
 - c. DEP vascularisé bon répondeur : exemple 3 ^(b)
 - d. DEP vascularisé persistant ^(c)
 - e. NVC sous épithéliaux bons répondeurs ou forme frontière ^(c)
2. Résistants
 - a. DEP FV, évolué résistant ^(c)
 - b. DEP avec dépendance à 2 mois et développement d'une tachyphylaxie éventuelle ^(a)

B. NVV pré épithéliaux, décompensés

1. NVV extra fovéaux ^(d)
2. NVC (Minimally Classics), bons répondeurs et rapidement récidiveurs à rythme régulier ^(e)

C. Forme associée à une Vasculopathie Polypoïdale Choroïdienne (VPC) ^(f)

- (a) Cas cliniques présentés par les Dr Philippe Koehrer et Cyril Meillon
 (b) Cas cliniques présentés par les Dr Jennyfer Zerbib et Nathanaël Benhamou
 (c) Cas cliniques présentés par le Dr Benjamin Wolff
 (d) Cas clinique présenté par le Dr Franck Fajnkuchen
 (e) Cas clinique présenté par le Dr Joel Uzzan
 (f) Cas clinique présenté par le Dr Valérie Krivosic



CAS CLINIQUES SCHÉMA « TREAT & EXTEND »

A. DEP vascularisés en ICG, dits NVO en AF, sous épithéliaux, décompensés en OCT

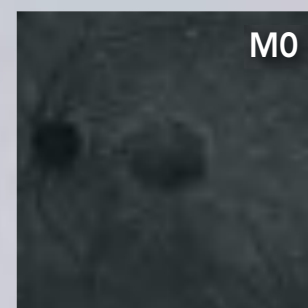
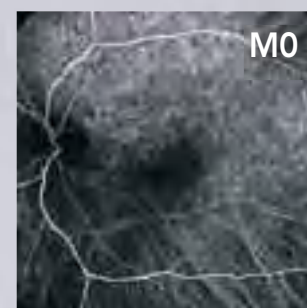
1. Bons répondeurs

a. DEP vascularisé bon répondeur : exemple 1*

M0 : AV à 60 lettres

→ Induction Anti-VEGF (3 IVTs : M0, M1, M2)

M0 : AV 60 lettres



M2 : lors de la 3^e IVT, gain de 15 lettres ETDRS et les signes exsudatifs sont résorbés
→ Pour la 4^e IVT, début d'un **protocole T&E** qui permettra une extension progressive jusqu'à 12 semaines sans récurrence. On notera la régression du DEP au cours du traitement.

M2 : gain de 15 lettres, AV 75 lettres



1^{re} extension à 6 semaines (M3+2S) : pas de signe exsudatif
→ 4^e IVT et extension à 8 semaines

AV 75 lettres



8 semaines après (M5+2S) : stabilité
→ 5^e IVT et extension à 10 semaines

Perte de 3 lettres, AV 72 lettres



10 semaines après (M8) : stabilité
→ 6^e IVT et extension à 12 semaines

Gain de 2 lettres, AV 74 lettres



12 semaines après (M11) : absence de signe exsudatif
→ 7^e IVT et suivi clinique simple avec intervalle plus rapproché à 8 semaines afin de prévenir une éventuelle récurrence

Perte d'1 lettre, AV 73 lettres



* Cas clinique présenté par les Dr Philippe Koehrer et Cyril Meillon.



8 semaines après (M13) : contrôle sans signe exsudatif avec une AV à 20/25 Parinaud 2 Gain de 22 lettres, AV 95 lettres



Après ce contrôle à 2 mois : une récurrence tardive survient après un contrôle mensuel et deux contrôles bimensuels soit 7 mois après la dernière IVT (soit M18). L'OCT montre une réapparition du DEP et du DSR en rapport avec la réactivation de la membrane néovasculaire. L'angiographie ne met pas en évidence de nouvelle lésion néovasculaire. AV à 63 lettres ETDRS

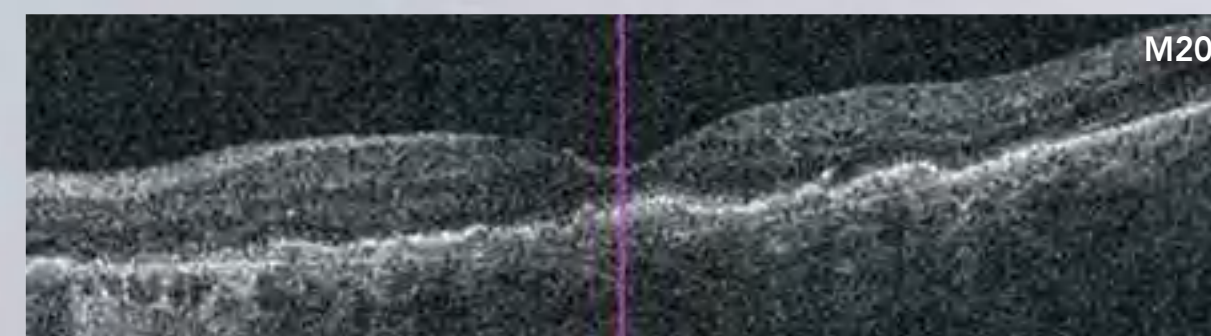
→ Le schéma T&E est de nouveau réalisé **après un PRN renforcé de 3 IVT**

Perte de 32 lettres, AV 63 lettres



Après ces 3 IVTs (M20) : il n'y a plus d'exsudation

Gain de 9 lettres, AV 72 lettres



Le suivi avec ce protocole permet à terme, de maintenir l'AV à 74 lettres ETDRS, mais avec une dépendance régulière à 6 semaines sur 3 IVTs car **les tentatives d'extension à 8 semaines entraînent systématiquement l'apparition d'un DSR.**

Exemple d'extension à 8 semaines



Après 28 mois de suivi, l'application du protocole T&E a permis de maintenir un gain de 14 lettres chez ce patient.

Lors de la première année, le suivi a nécessité 7 visites au lieu de 12 en schéma réactif. Cependant, on peut suspecter un « sur-traitement » de 4 IVTs par rapport au protocole PRN étant donné l'absence de récurrence. La récurrence tardive s'accompagne d'une dépendance à 6 semaines en lien avec une tachyphylaxie ou l'ancienneté des néovaisseaux. **Il a donc été décidé un switch thérapeutique.**



b. DEP vascularisé bon répondeur : exemple 2*

Patiente avec DMLA exsudative bilatérale sans récurrence exsudative sur son œil droit depuis 8 mois, traitée avec un protocole T&E sur son œil gauche avec un ranibizumab.

À 4 semaines de la dernière IVT : pas d'exsudation intra rétinienne

AV 67 lettres - P 1,5



À 6 semaines de la dernière IVT : récurrence exsudative sans BAV

→ Switch thérapeutique vers un autre Anti-VEGF pour tenter d'obtenir un espacement des récurrences

AV stable



À 4 semaines de l'IVT avec l'autre Anti-VEGF : aggravation anatomique avec apparition d'hémorragies maculaires, aggravation du DEP, sans BAV

→ Switch back vers l'Anti-VEGF précédemment employé

AV 68 lettres - P 1,5



À 5 semaines de la dernière IVT : amélioration anatomique, disparition de l'exsudation intra rétinienne



À 6 semaines de la dernière IVT : 2^e tentative d'espacement des IVTs, BAV avec apparition des hémorragies

→ On décide de garder un intervalle de 5 semaines entre les IVTs sans dépasser cet intervalle



c. DEP vascularisé bon répondeur : exemple 3**

Patient avec DMLA exsudative traitée en protocole T&E

À 7 semaines de la dernière IVT : persistance d'une réaction exsudative

→ IVT et raccourcissement du délai de suivi

AV 56 lettres - P 2



* Cas clinique présenté par les Dr Jennyfer Zerbib et Nathanaël Benhamou.

** Cas clinique présenté par les Dr Jennyfer Zerbib et Nathanaël Benhamou.



À 5 semaines de la dernière IVT : persistance des signes exsudatifs après plusieurs IVT d'un ranibizumab
→ **Switch thérapeutique** vers un autre Anti-VEGF avec phase d'induction (3 IVTs à un mois d'intervalle) **AV 53 lettres - P 2**



Après la phase d'induction : amélioration anatomique et fonctionnelle. En OCT, diminution complète des signes exsudatifs intrarétiniens, avec disparition de l'ADHR ; persistance d'un DEP
→ IVT, espacement du délai entre les IVTs à 6 semaines **AV 71 lettres - P 1,5**



6 semaines après : pas de récurrence exsudative en OCT, AV améliorée
→ IVT, espacement du délai entre les IVTs à 8 semaines **AV 74 lettres - P 1,5**

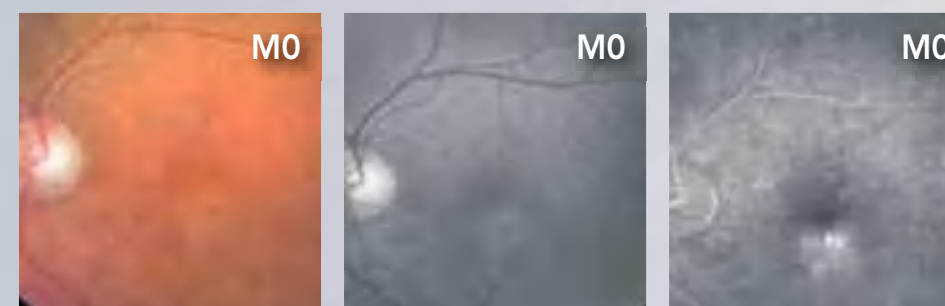


8 semaines après : toujours pas de récurrence exsudative en OCT
→ IVT, espacement du délai entre les IVTs à 9 semaines **AV 72 lettres - P 1,5**



d. DEP vascularisé persistant*

M0 : DEP FV associé à une diffusion en AF et à une exsudation en OCT, BAV avec perte de 15 lettres (20/32 - 74 lettres)
→ Induction Anti-VEGF (3 IVTs : M0, M1, M2) **M0 : AV 74 lettres**



M3 : 1 mois après la phase d'induction, assèchement et gain visuel à 83 lettres.
→ Instauration d'un contrôle mensuel **M3 : gain de 9 lettres, AV 83 lettres**

* Cas clinique présenté par le Dr Benjamin Wolff.



On constate chez ce patient de nombreux épisodes de récidives survenant entre 2 mois et 3 mois, avec BAV importante à 48 lettres survenant 7 mois après le début du suivi
→ Une stratégie T&E est instaurée avec une IVT immédiate

Début du T&E : AV 48 lettres



Suivi du T&E recherche du délai de récurrence :

À 6 semaines : l'OCT est à plat → IVT

À 8 semaines : l'OCT est inchangé → IVT

À 10 semaines : l'OCT est inchangé → IVT

À 12 semaines : récurrence en OCT (délai de récurrence = 12 semaines)

→ IVT (contrôle et IVT suivante prévus à 10 semaines = délai de récurrence - 2 semaines)



Le patient est ensuite suivi 18 mois avec des IVTs toutes les 10 semaines, l'AV est à 84 lettres, l'OCT reste sec tout au long du suivi.

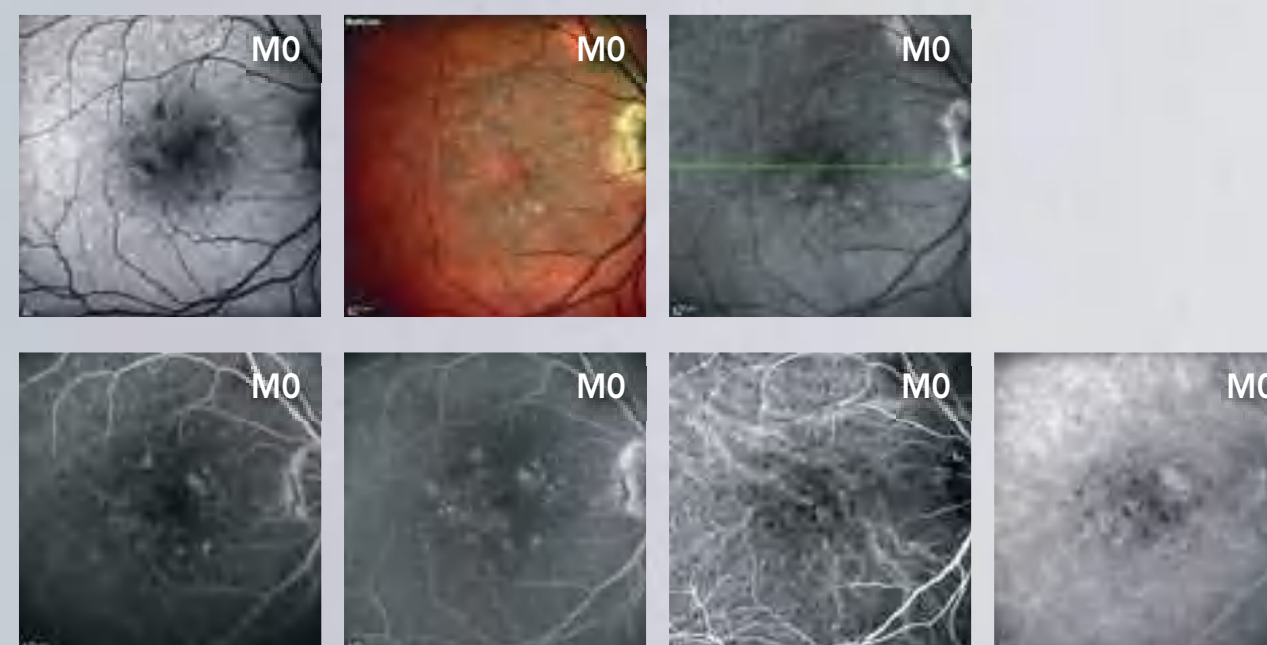
AV 84 lettres



e. NVC sous épithéliaux bons répondeurs ou forme frontière*

M0 : DMLA exsudative décompensée récemment, avec diffusion angiographique, et DSR en OCT, sans ACR ni VPC en ICG, BAV à 20/50 - M⁺
→ induction Anti-VEGF (3 IVTs : M0, M1, M2)

M0 : AV 20/50 - 64 lettres



* Cas clinique présenté par le Dr Benjamin Wolff.



M3 : un mois après la phase d'induction, absence de fluide, gain AV

→ Début de stratégie T&E (4^e IVT)

M3 : gain de 10 lettres, AV 74 lettres



Suivi du T&E après M3 (recherche du délai de récurrence)

6 semaines après : gain d'une lettre → nouvelle IVT (5^e IVT) **M4+2S** : perte d'1 lettre, AV 73 lettres



8 semaines après : perte de 9 lettres, récurrence sur DSR → 6^e IVT

→ Ajustement de l'intervalle entre 2 IVTs - 1 semaine **M6+2S AV** : perte de 9 lettres, AV 64 lettres



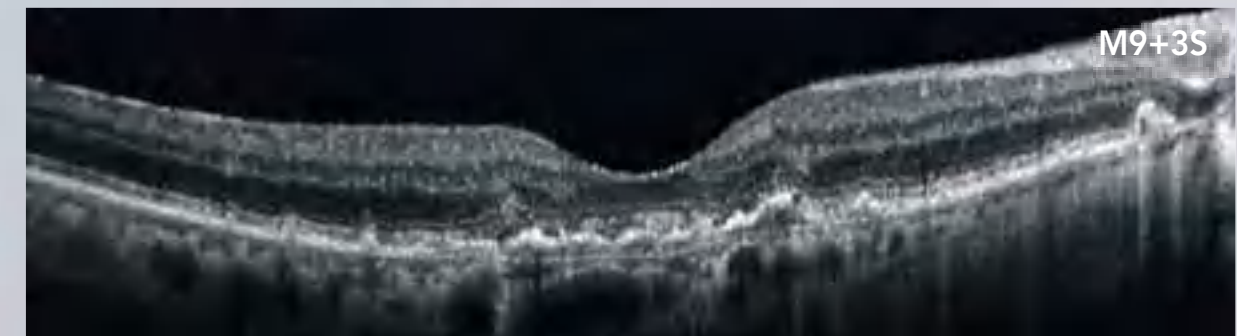
7 semaines après : gain de lettres, fluide toujours présent → 7^e IVT

→ Réduction de l'intervalle entre 2 IVTs - 1 semaine **M8+1S** : gain de 4 lettres, AV 68 lettres



6 semaines après : gain de 4 lettres, absence de fluide → 8^e IVT

M9+3S : gain de 4 lettres, AV 72 lettres



Contrôle 6 semaines après : gain d'une 5^e lettre, absence de fluide → 9^e IVT

Absence de tout fluide. EP pratiquement à plat. Persistance de PHR.

→ Surveillance régulière

M11+1S : gain d'1 lettre, AV 73 lettres - 20/40

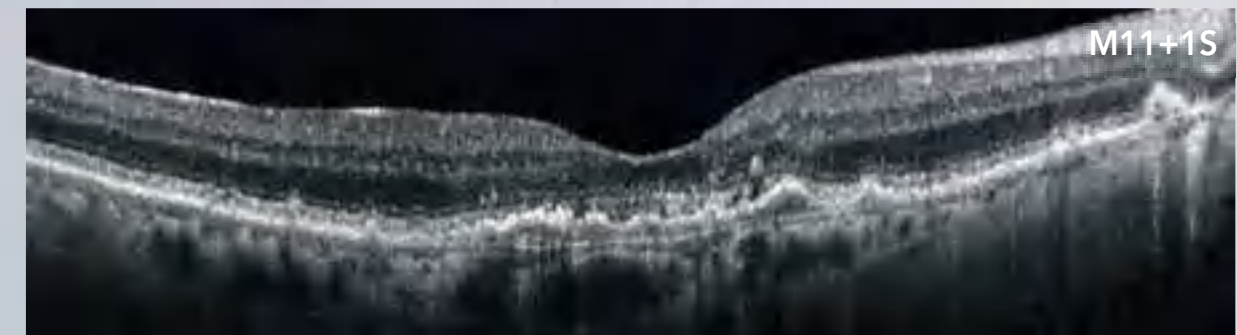
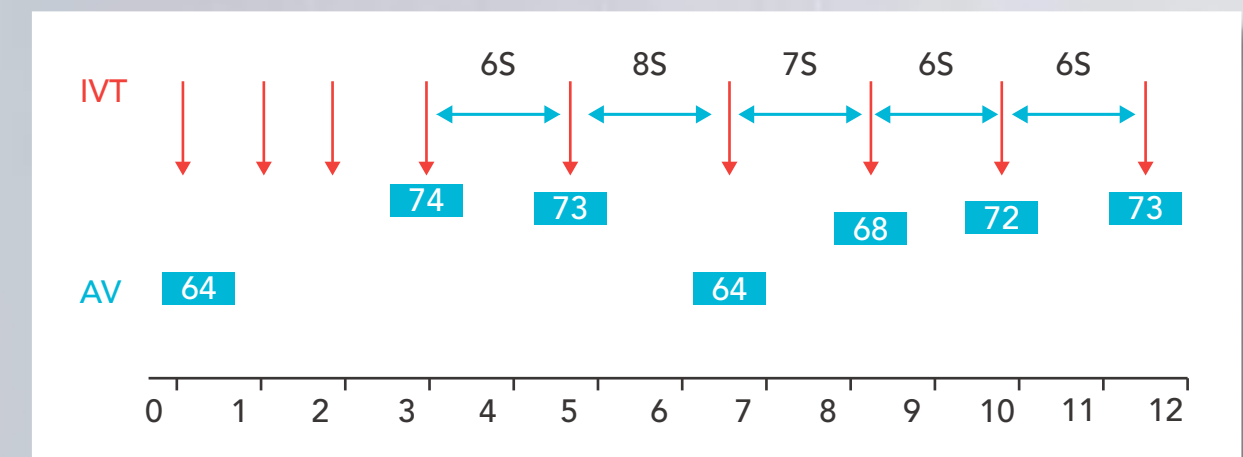


Schéma de protocole T-A-E individuel, fonction du rythme de récurrence propre au patient :



Ce patient a bénéficié la première année de **9 IVTs et 7 OCT**, avec une **perte d'une lettre d'AV**.

Le rythme de récurrence est de **6 semaines**.

La **seconde année**, un contrôle OCT et AV mensuels pourraient permettre d'ajuster plus encore l'intervalle entre 2 IVTs pour gagner plus de lettres.