

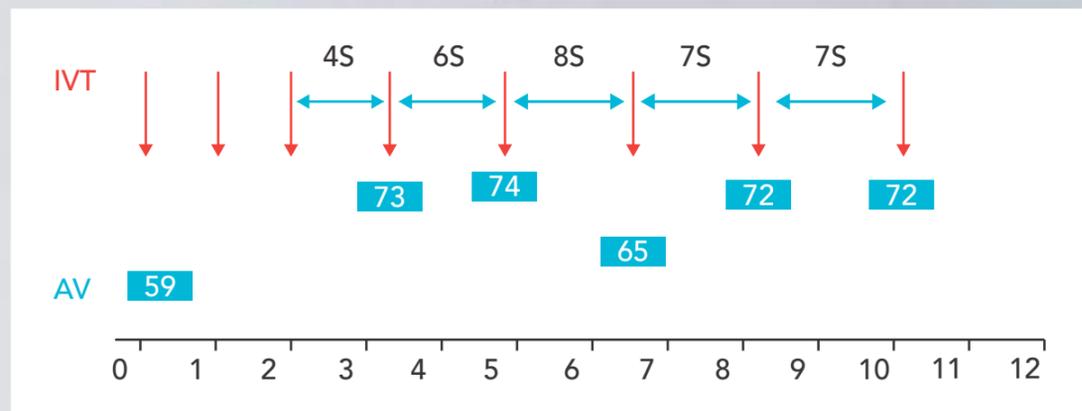


7 semaines après : stabilité de l'AV et de l'OCT avec persistance du DEP encore bien hypo réflectif
→ 8^e IVT

M10 : AV stable à 72 lettres



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



Ce patient a bénéficié la première année de 8 IVTs et 6 OCT, avec un gain initial et conservé de 14 lettres.

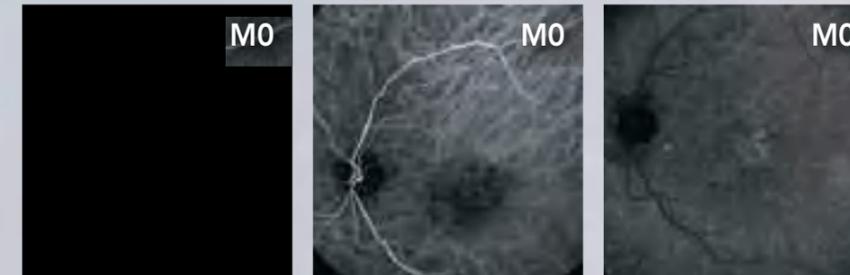
Le rythme de récurrence est de 7 semaines. Le patient est informé de l'auto-surveillance et consultera en urgence s'il apparaissait des signes fonctionnels dans l'intervalle.

b. DEP avec dépendance à 2 mois et développement d'une tachyphylaxie éventuelle

M0 : AV à 64 lettres

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

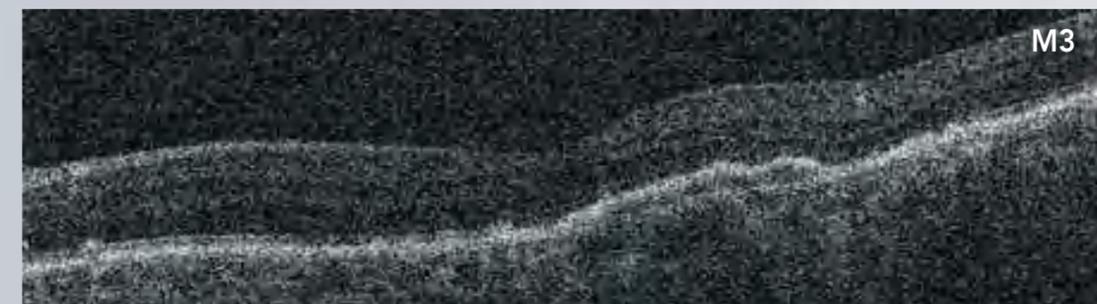
M0 : AV 64 lettres



M3 : après le traitement d'induction (3 IVTs), résorption des signes exsudatifs.

→ Début de stratégie T&E (4^e IVT) avec élargissement à 6 semaines pour la prochaine

M3 : gain de 11 lettres, AV 75 lettres





6 semaines après (M4+2S) : récurrence exsudative avec DSR

→ 5^e IVT et diminution à 4 semaines

M4+2S : AV 74 lettres



4 semaines après (M5+2S) : disparition du DSR

→ 6^e IVT et nouvelle extension à 6 semaines

M5+2S : AV 74 lettres



6 semaines après (M7) : stabilité

→ 7^e IVT et poursuite de l'extension à 8 semaines

M7 : AV stable à 74 lettres



8 semaines après (M9) : réapparition d'un DSR en inféro-fovéolaire

→ 8^e IVT et diminution à 6 semaines

M9 : gain d'une lettre, AV 75 lettres



6 semaines après (M10+2S) : disparition du DSR

→ 9^e IVT et extension à 8 semaines

M10+2S : perte d'une lettre, AV 74 lettres



8 semaines après (M12+2S)

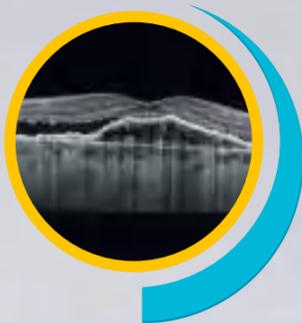
→ 10^e IVT et extension à 10 semaines

10 semaines après (M15) : récurrence exsudative

→ 11^e IVT et réduction à 8 semaines

M15 : gain d'une lettre, AV 75 lettres





Les 2 visites suivantes montrent un DSR persistant en inféro-fovéolaire, amenant à **réduire l'intervalle à 4 semaines** (M17 réduction de l'intervalle à 6 semaines, M18+2S réduction de l'intervalle à 4 semaines)
 → On décide un switch thérapeutique à M19+2S **AV 74 lettres**



Après le switch, en 3 visites, l'intervalle est de nouveau **espacé à 10 semaines** **AV 70 lettres**



L'absence d'exsudation permet une extension à 10 semaines.
 Sur 24 mois de suivi, la réalisation du protocole T&E a permis d'établir rapidement une récurrence régulière à environ 8 semaines.
 Le début de la deuxième année de suivi a été marqué par une probable tachyphylaxie, sur lequel le switch thérapeutique s'est avéré efficace.
 Ceci souligne également le caractère imprévisible de la réponse de la membrane néovasculaire auquel s'adapte rapidement le protocole T&E, permettant un maintien de l'AV chez ce patient avec un nombre limité de visite par rapport à un schéma réactif.

B. NVV pré épithéliaux, décompensés

1. NVV extra fovéaux*

Patient 65 ans consulte pour une BAV de l'œil droit dans le cadre d'une suspicion de DMLA exsudative.

AV 75 lettres OD et 85 lettres OG, NVV actifs en avant de l'EP en AF, exsudatifs en OCT.

Remarque : On observe en AF des NVV, supéro maculaires. En OCT on constate que les limites du néovaisseau pré-épithélial sont juxta-fovéolaires. La réaction exsudative est discrète car ces NVV sont très rapidement fibrosants.

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

M0 : AV 75 lettres

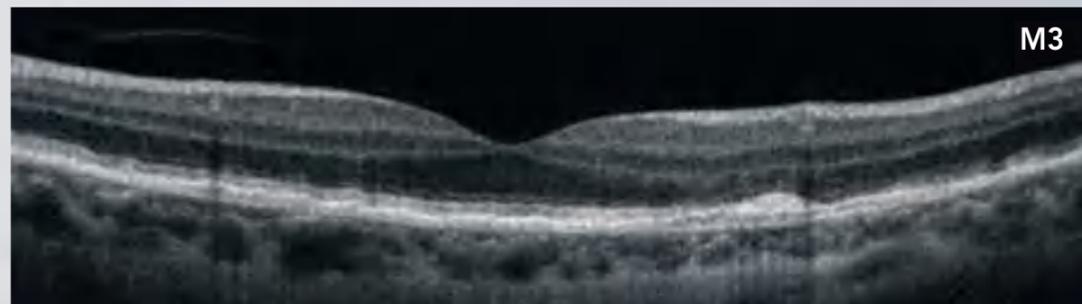
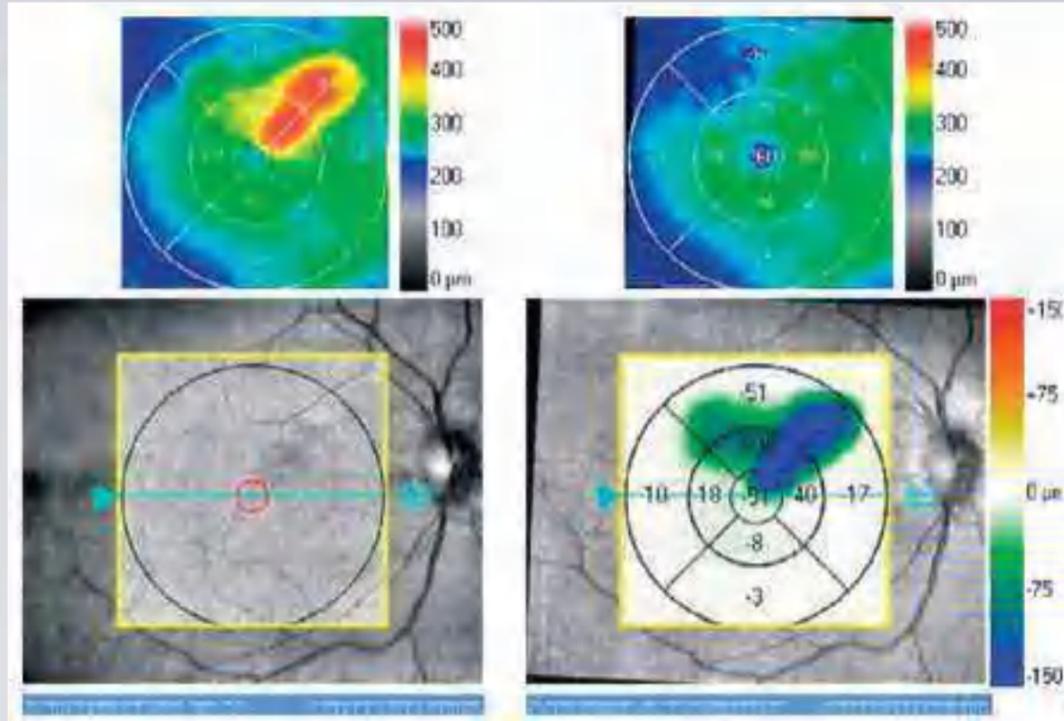


* Cas clinique présenté par le Dr Franck Fajnkuchen.



M3 : 4 semaines après la 3^e IVT d'induction (M2),
rétine asséchée, gain de 10 lettres d'AV
→ Surveillance

M3 : gain de 10 lettres, AV 85 lettres



M3

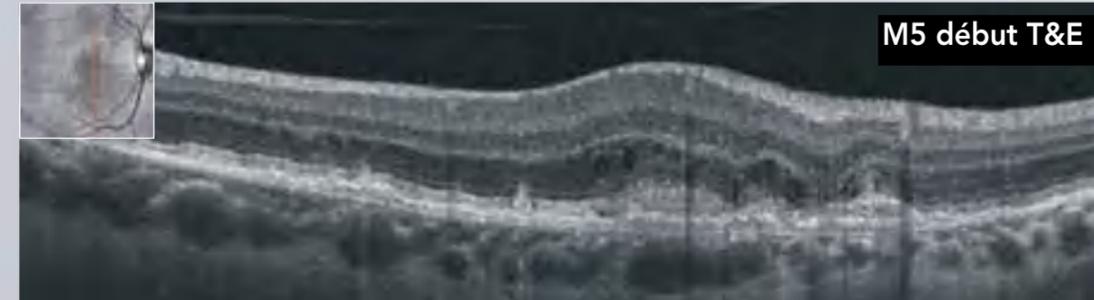
M4 : 4 semaines après (soit 8 semaines après la dernière IVT à M2), AV stable,
pas de récurrence en OCT
→ Surveillance

M4 : AV stable à 85 lettres

M5 : 4 semaines après (soit 12 semaines après la dernière IVT à M2), perte
de 6 lettres d'AV et récurrence constatée en OCT
1^{re} récurrence après le traitement survenue entre la 8^e et la 12^e semaine

→ 4^e IVT et début de stratégie T&E
→ Contrôle et 5^e IVT programmés 9 semaines après

M5 : perte de 6 lettres, AV 79 lettres



M5 début T&E

9 semaines après (M7+1S) : rétine asséchée en OCT, gain de 6 lettres d'AV
→ 5^e IVT, ajustement intervalle entre 2 IVTs (+1 semaine)

M7+1S : gain de 6 lettres, AV 85 lettres

10 semaines après (M9+3S) : récurrence, perte de 7 lettres AV = 78 lettres
→ 6^e IVT, ajustement intervalle entre 2 IVTs (-1 semaine)

→ La récurrence intervient entre 9 et 10 semaines, on programme des IVTs toutes
les 9 semaines

→ à M12, l'AV remonte à 85 lettres

M9+3S : perte de 7 lettres, AV 78 lettres

M12 : gain de 7 lettres, AV 85 lettres



M9+3S



18 semaines après (M14+1S) : pas de récurrence, AV stable
 → 8^e IVT, poursuite des IVTs toutes les 9 semaines

M14+1S : AV stable à 85 lettres



Grâce à cette stratégie de surveillance T&E on a pu déterminer que la **récurrence** survenait chez ce patient entre la 9^e et la 10^e semaine.

On programme donc des IVTs espacées de 9 semaines. Les contrôles OCT réalisés le jour des IVTs confirment que l'exsudation ne récidive pas.

La rétine est restée constamment à plat à partir du moment où l'on a déterminé l'intervalle de récurrence.

2. NVC (Minimally Classics), bons répondeurs et rapidement récidiveurs à rythme régulier*

M0 : AV 20/80 - M⁺

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

→ Eye tracking (même coupe sur tout le suivi)

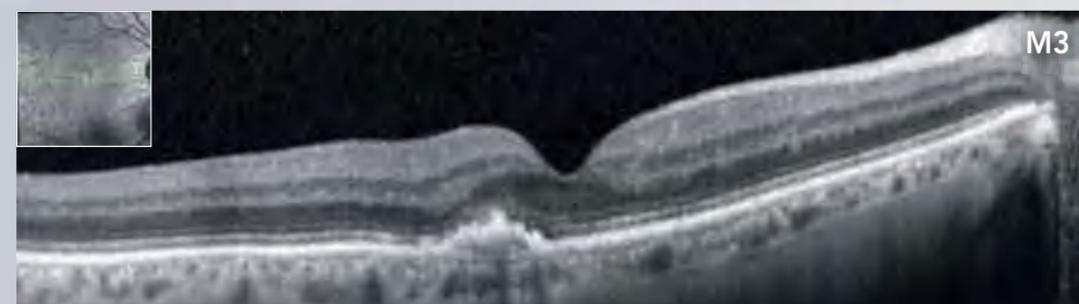
M0 : AV 20/80



M3 : 1 mois après la phase d'induction, gain de 4 lignes d'AV

→ Surveillance sans IVT

M3 : gain de 4 lignes, AV 20/32





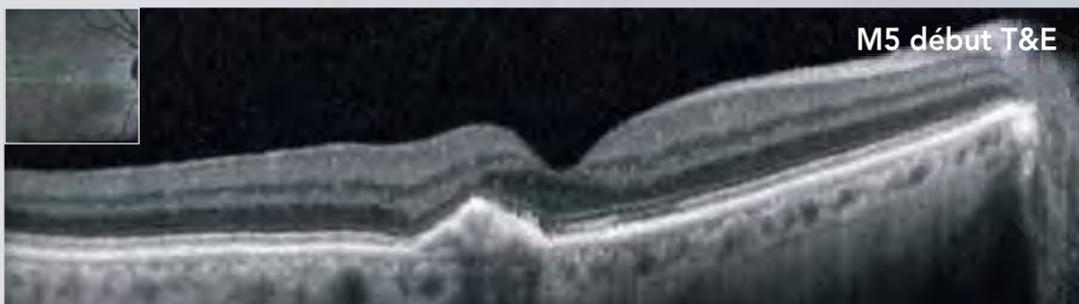
M4 : récurrence et perte de 2 lignes d'AV
→ 4^e IVT

M4 : perte de 2 lignes, AV 20/50



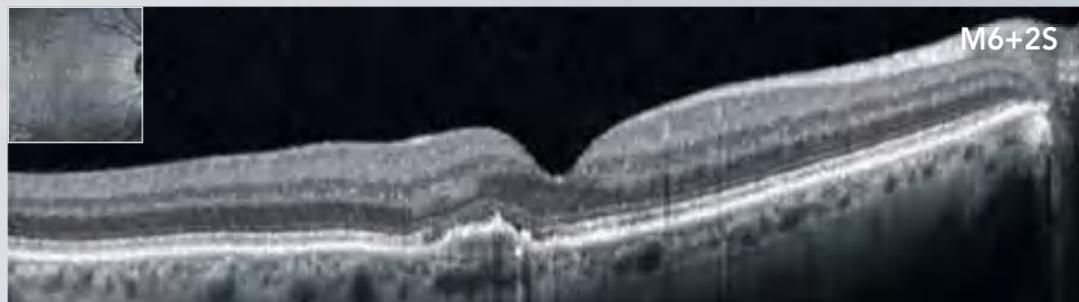
M5 : gain d'une ligne d'AV et assèchement
→ Début de stratégie T&E, 5^e IVT et délai à 6 semaines

M5 : gain d'1 ligne, AV 20/40



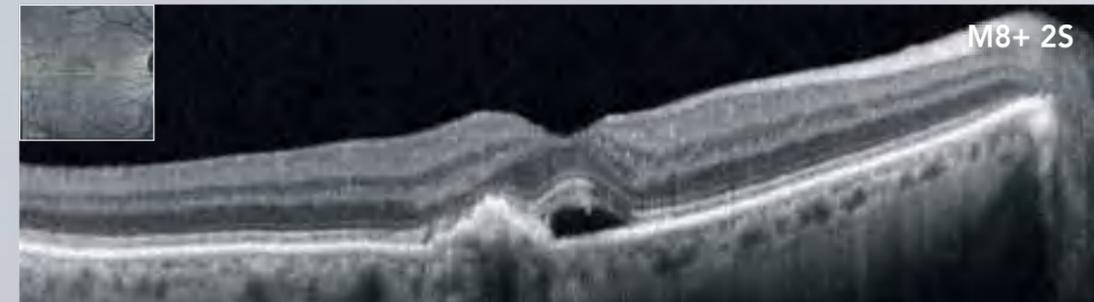
6 semaines après : gain d'une ligne d'AV et OCT jugé « sec »
→ 6^e IVT et délai étendu à 8 semaines

M6+2S : gain d'1 ligne, AV 20/32



8 semaines après : récurrence exsudative et perte d'une ligne
→ 7^e IVT et délai ramené à 6 semaines

M8+2S : perte d'1 ligne, AV 20/40



6 semaines après : OCT et jugé « sec » et gain d'une ligne
→ 8^e IVT et délai étendu à 8 semaines

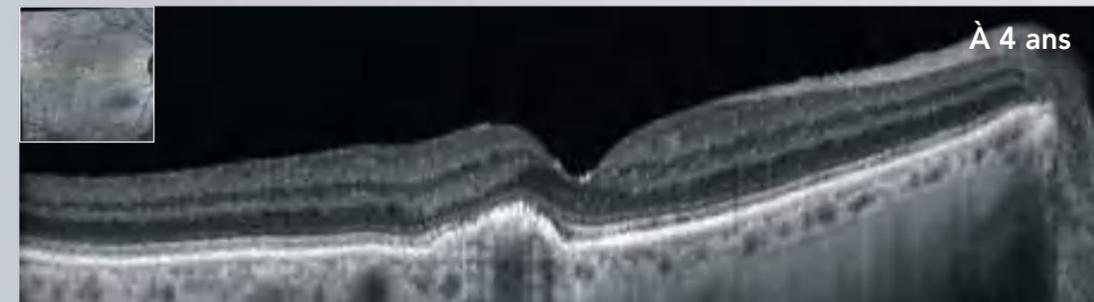
M10 : gain d'1 ligne, AV 20/32



Suite à cela le patient est suivi en fonction de son rythme de récurrence très régulier entre 6 et 8 semaines.

Bilan après 31 IVTs en 4 ans :

À 4 ans (M48) : AV excellente à 20/25



Ce patient a bénéficié de 31 examens sur 48 mois, 17 contrôles ont donc pu être économisés par rapport à un protocole PRN. L'AV a été préservée à un excellent niveau, avec un gain de 5 lignes ETDRS par rapport à baseline.



C. Forme associée à une Vasculopathie Polypoïdale Choroi'dienne (VPC)*

M0 : OD d'une patiente présentant une DMLA exsudative.

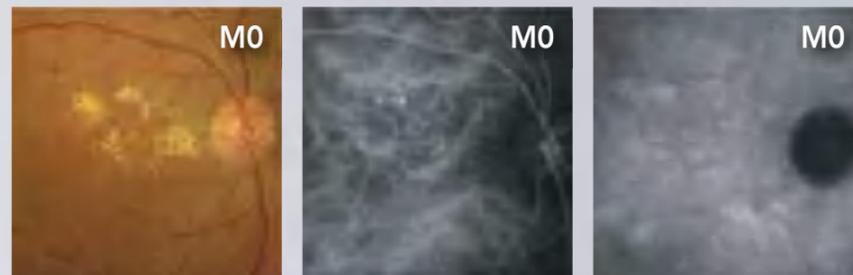
L'AV est de 20/40 - cliché couleur : drusen, Altération de l'Épithélium Pigmentaire (AEP), exsudats secs lipidiques qui font suspecter la présence d'une membrane néovasculaire.

- ICG : lacis néovasculaire + petites lésions rondes hyperfluorescentes au niveau de la berge supérieure de la membrane néovasculaire évoquant des petits polypes au temps précoce, plaque maculaire au temps tardif.

- OCT : DSR maculaire, exsudats, soulèvement irrégulier de l'EP évoquant un NVC sous épithélial associé à une VPC.

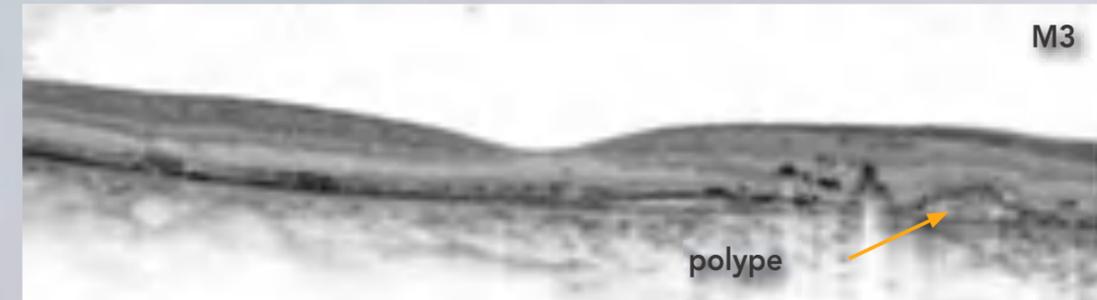
→ Induction Anti-VEGF (3 IVTs : M0, M1, M2)

M0 : AV 20/40



M3 : 1 mois après 3^e IVT d'induction, disparition du fluide intrarétinien
→ Début de stratégie T&E 4^e IVT et contrôle à 6 semaines

M3 : gain de 2 lignes, AV 20/25



M4+2S : 6 semaines après 4^e IVT, pas de récurrence, AV stable
→ 5^e IVT et contrôle à 8 semaines

M4+2S : AV stable à 20/25



M6+2S : 8 semaines après 5^e IVT, pas de récurrence, AV stable
→ 6^e IVT et contrôle à 10 semaines

M8 : AV stable à 20/25



* Cas clinique présenté par le Dr Valérie Krivosic.



M9 : 10 semaines après 6^e IVT, réapparition de fluide intrarétinien, AV stable
→ 7^e IVT et diminution du délai à 8 semaines

M8 : AV stable à 20/25



M20 : 6 semaines après 12^e IVT, le contrôle en OCT est meilleur, sans fluide intrarétinien. L'AV se maintient à 20/32

M20 : AV 20/32

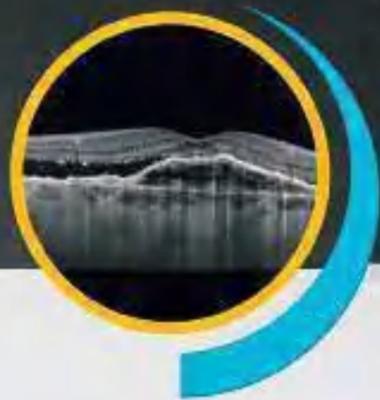


Ce cas illustre une bonne conservation de l'AV à 20 mois avec 12 IVTs sur un aspect évocateur de VPC associée à des NVC avec DEP, type 1.



LA STRATÉGIE « OBSERVE & PLAN »

A. Études et méthodes	98
1. Étape 1 : « Observe »	99
2. Étape 2 : « Plan »	99
3. Étape 3 : Validation du rythme de réinjections	99
B. Conclusion	100
<i>Bibliographie</i>	101



A. Études et méthodes

En 2013, Mantel *et al.* publient les résultats d'une étude confirmant la prédictibilité du rythme de récurrence chez un même patient d'un néovaisseau traité par ranibizumab au cours d'une année de traitement⁽¹⁾. Cette étude a inclus 39 patients ayant des néovaisseaux naïfs, ayant bénéficié d'un traitement initial comportant 3 injections (IVTs) mensuelles de ranibizumab. Les patients ont ensuite bénéficié d'un suivi intensif : au début toutes les semaines, puis progressivement toutes les 2 semaines à 1 mois après chaque injection.

Au terme de 15 mois de suivi (c'est-à-dire un an après la phase initiale comportant 3 IVTs mensuelles), la très grande majorité des patients (31 sur 39 patients) ont présenté au moins deux récurrences nécessitant la réalisation de nouvelles injections. Le premier intervalle de récurrence étant un bon prédicteur des intervalles de récurrences suivants. La variabilité intra-individuelle de l'intervalle entre deux récurrences est faible.

Les auteurs, par cette étude, ont suggéré qu'il fallait suivre intensément les patients après la phase initiale jusqu'au moment de la première récurrence, et qu'ensuite les récurrences suivantes surviendront au même rythme. Ce qui permettrait de faire coller le rythme de surveillance et d'injections à cet intervalle de 1^{re} récurrence, afin de pouvoir, par la suite, diminuer la charge d'une surveillance mensuelle.

En 2014, la même équipe a donc logiquement suivi et traité des patients suivant ce postulat^(2,3). On observe le patient jusqu'au moment de la première récurrence (« Observe ») et ensuite on planifie (« Plan ») des injections à un rythme qui tient compte de ce premier délai de récurrence : c'est la stratégie « Observe & Plan », dont l'objectif est d'obtenir les mêmes gains d'acuité visuelle que ceux observés avec les stratégies de surveillance mensuelle, tout en diminuant considérablement le nombre de consultations nécessaires au suivi. Cette stratégie comprend trois étapes.

1. Étape 1 : « Observe »

Pour cela, après la phase initiale de trois injections, les patients ont été suivis tous les mois au cours des 3 premiers mois ; après 3 mois, en l'absence de récurrence, le délai de surveillance est passé à 1,5 mois ; après 6 mois, en l'absence de récurrence, le délai de surveillance est passé à 2 mois. Cette première étape permet de déterminer à quel moment survient la première récurrence. Une fois que l'intervalle de récurrence est trouvé, on le réduit de deux semaines pour injecter à un rythme qui permet de maintenir la rétine sèche.

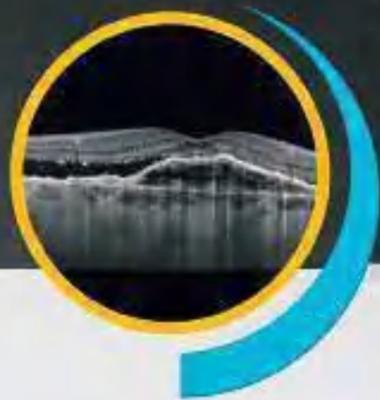
2. Étape 2 : « Plan »

On planifie ensuite les 3 injections suivantes avec l'intervalle pré-déterminé. Des récurrences survenant à 2 mois ou à 3 mois sont des indications à un retraitement respectivement tous les 1,5 mois et 2,5 mois, tandis que les patients avec des signes d'exsudation déjà présents un mois après la dernière injection continuaient à bénéficier d'un régime mensuel d'injections pour les trois IVTs suivantes. L'intervalle de retraitement ne peut être supérieur à 3 mois, en raison de l'absence de données fiables pour les patients ayant un délai de récurrence supérieur à 3 mois. De ce fait, les récurrences observées 4 mois ou plus après la dernière injection sont des indications à traiter tous les 3 mois.

3. Étape 3 : Validation du rythme de réinjections

Après ces 3 injections planifiées, les patients étaient à nouveau examinés, s'il y avait des signes d'exsudation persistants au contrôle effectué après un délai correspondant au rythme de récurrence, le délai entre deux injections était réduit de 2 semaines, s'il n'y avait pas de signes d'exsudation, le délai entre deux injections était allongé de 2 semaines, jusqu'à un maximum de 3 mois. Pour les patients, ayant un délai de 3 mois sans signes d'exsudation, le choix leur était laissé de bénéficier soit de série de 2 IVTs tous les 3 mois ou d'avoir une surveillance sans injection tous les 1,5 mois.

L'étude cherchant à évaluer cette stratégie a inclus 104 patients (115 yeux) ayant un suivi complet sur 24 mois. Au terme des 12 mois de suivi le gain a été, en moyenne, de 9,8 lettres, et de 9,2 lettres à 24 mois avec un nombre moyen de 7,8 injections la première année, et de 5,8 IVTs au cours de la seconde année. Le nombre de consultations a été de 3,97 entre le 3^e et le 12^e mois et de 2,9 la seconde année. L'intervalle moyen entre deux injections a été de 1,97 mois l'année 1 et de 2,2 l'année 2. La prédictibilité du délai de récurrence a été bonne dans 80 % avec des récurrences qui surviennent à +/- 2 semaines du délai de récurrence initial, et ce délai n'a dû être raccourci que dans 5 % des cas.



B. Conclusion

Au total, les auteurs concluent que le régime « Observe & Plan », qui repose sur une première période d'observation permettant d'identifier le rythme de récurrence propre à chaque patient, suivie d'une phase de traitements planifiés tenant compte de ce rythme de récurrence, permettrait d'obtenir des gains d'acuité visuelle significatifs, maintenus sur la durée.

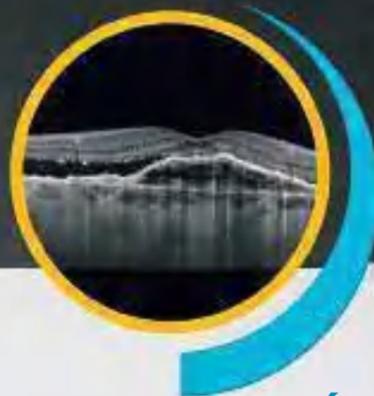
Le nombre d'injections nécessaires semble identique à ce qui est observé dans les stratégies PRN ainsi que « Treat & Extend », avec cependant un besoin en consultations nettement inférieur à ce qui est observé avec la stratégie PRN. Des études comparant cette stratégie avec une stratégie comportant une surveillance mensuelle sont bien entendu nécessaires pour confirmer l'intérêt de la méthode « Observe & Plan ».

Bibliographie

1. Mantel I, Deli A, Iglesias K, Ambresin A. Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 ;251(3):697-704.
2. Mantel I, Niderprim SA, Giannou C, Deli A, Ambresin A. Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen. *Br J Ophthalmol.* 2014 ;98(9):1192-6.
3. Giannou C, Dirani A, Ferrini W, Marchionno L, Decugis D, Deli A, Ambresin A, Mantel I. Two year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration: how to alleviate the clinical burden with maintained functional results. *Eye (Lond).* 2014 Nov 7.

SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE FIXE, DIT « PRO-ACTIF »

A. Études Pivots	104
1. Études concernant le ranibizumab	104
2. Études concernant l'affibercept	105
a. Études pivots	105
b. Analyse post hoc	108
B. En pratique clinique courante	109
C. Discussion et Conclusion	110
<i>Bibliographie</i>	111



A. Études Pivots

1. Études concernant le ranibizumab

L'**efficacité du schéma fixe mensuel du ranibizumab** a été prouvée dès les deux premières études prospectives randomisées (études pivotales **MARINA** et **ANCHOR**)⁽¹⁻³⁾, comme mentionné dans le premier chapitre de cet Atlas.

Ces études ont montré que ce protocole appliqué pendant **deux ans**, permettait d'obtenir un **gain d'en moyenne 2 lignes de lecture** (+6,6 et +10,7 lettres sur l'échelle ETDRS). Ces études randomisées en double insu, apportent un niveau objectif de preuve statistique (cf. chapitre 1).

AVIS D'EXPERT*

Néanmoins, certains yeux peuvent nécessiter moins d'IVTs et le rythme mensuel strict est parfois incompatible avec la vie réelle en pratique clinique courante. Cependant, le calendrier d'une prise en charge mensuelle avec consultation et IVT conserve l'avantage d'être « programmé » et systématique.

L'idée d'un traitement plus « personnalisé » est donc apparue. Après assèchement de l'exsudation liée à la persistance d'une néovascularisation active, un traitement « sur mesure » permet, pour la seconde année, **d'adapter et de réduire** le nombre d'IVTs.

Les **résultats des études cliniques sur le schéma PRN, pour le ranibizumab** (schéma qui peut être « réactif », ou « renforcé » ou « capé ») sont développés dans le premier chapitre de cet Atlas. Ils montrent que le PRN avec une dose de charge (loading dose) de 3 IVTs et une surveillance mensuelle, permet d'obtenir des résultats comparables aux études pivotales, recommandant la réalisation d'un traitement mensuel (cf. chapitre 1).

Cependant, **les études cliniques** ainsi que **les études dites de « vraie vie »** portant sur le **schéma PRN**, donnent des **résultats légèrement inférieurs** (mais non statistiquement différents) **à ceux obtenus avec le protocole fixe mensuel proposé dans l'AMM de ce ranibizumab** (cf. chapitre 1).

Il est néanmoins important de noter que nous n'avons **pas d'analyse rigoureuse selon la forme clinique de la DMLA et sa gravité**.

2. Études concernant l'aflibercept

a. Études pivots

L'évaluation de l'**efficacité d'aflibercept**, apparu récemment dans le traitement de la DMLA exsudative, repose sur 2 études pivots (études multicentriques, contrôlées, randomisées en double insu) : **VIEW 1** et **VIEW 2**^(4;5). Ce sont des études de non-infériorité comparant le ranibizumab (0,5 mg IVT mensuelles / RQ4) à l'aflibercept (2 mg IVT mensuelles (2Q4), 2 mg IVT bimestrielles (2Q8) ou 0,5 mg mensuelles (0,5Q4)).

Le schéma 2Q8 (dit schéma **fixe bimestriel** ou **schéma pro-actif**) est le **schéma validé** pour la première année de traitement **par l'AMM** d'aflibercept⁽⁶⁾. **Après une période d'induction** comportant une IVT mensuelle pendant 3 mois consécutifs, les patients reçoivent 2 mg d'aflibercept par IVT toutes les 8 semaines^(4;6). Pour maintenir l'essai en aveugle, les patients du groupe 2Q8 reçoivent des IVTs simulées entre les réelles IVTs bimestrielles afin de mimer un schéma mensuel^(4;6).

Un total de 2419 patients pour les résultats à 52 semaines et 2457 patients pour les résultats à 96 semaines a été randomisé dans ces études^(4;5).

La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements étant inférieure au seuil de non-infériorité de 10 %, **la non-infériorité d'aflibercept (2Q8) par rapport au ranibizumab (RQ4) a été démontrée**⁽⁴⁾.

L'équivalence **clinique d'aflibercept en IVT tous les 2 mois (2Q8, c'est-à-dire schéma fixe 2 mg bimestriel)** a de même, **été établie** par rapport au ranibizumab en IVT mensuelles à 52 semaines, avec un seuil d'équivalence clinique établi à 5 %^(4;5).

Aucune différence significative n'a été observée entre les traitements sur les principaux critères secondaires de jugement, mesurés à 52 semaines : variation moyenne de la Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC), pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres ETDRS (de l'ordre de 30 % dans les deux cas) et qualité de vie mesurée sur l'échelle NEI-VFQ-25⁽⁴⁾.

- **À 52 semaines**, les patients recevant le ranibizumab (RQ4) et ceux recevant l'aflibercept (2Q8) gagnent en moyenne respectivement : **8,7 lettres** avec **11,3 IVTs**, *versus* **8,4 lettres** avec **7 IVTs**^{** (4;5)}.
- **De la 52^e à la 96^e semaine**, les schémas de traitement varient : les patients reçoivent la molécule qui leur est attribuée selon un régime **PRN capé à 12 semaines** basé sur des critères précis de retraitement.

* Docteur Florence Coscas, Service hospitalo universitaire de Créteil, Paris Est / Centre Ophtalmologique de l'Odéon.

** Résultats combinés des études VIEW1 et VIEW 2.

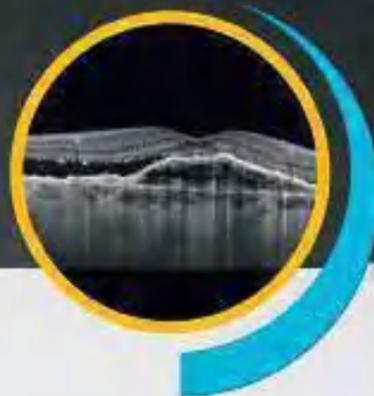


SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE FIXE, DIT « PRO-ACTIF »

- À 96 semaines, en moyenne, les patients gagnent **7,9 lettres** en **4,7 IVTs** avec le ranibizumab versus, **7,6 lettres** en **4,2 IVTs** avec l'aflibercept⁽⁵⁾.

L'aflibercept, selon un schéma d'IVTs bimestrielles (2Q8) après une phase d'induction de 3 IVTs mensuelles, s'est révélé comparable au ranibizumab sur 96 semaines, mais avec en moyenne 5 IVTs de moins.

Dans ces deux études, le profil de tolérance des deux molécules est comparable^(4,5).

Les effets secondaires et collatéraux des Anti-VEGF ont été analysés dans les études pivots.

La réduction du risque d'endophtalmie s'est confirmée lors des études les plus récentes (CATT⁽⁷⁾, HARBOR⁽⁸⁾) avec un résultat meilleur dans les groupes PRN mais sans valeur statistiquement significative.

Dans l'étude CATT à deux ans, une évolution plus importante vers l'augmentation des plages d'atrophie, périfovéales, dans le groupe pro-actif (fixe) a été relevée versus groupe PRN (réactif). Paramètre relevé mais sans valeur statistiquement significative⁽⁷⁾.

D'après l'AMM européenne, l'aflibercept « est indiqué en première intention dans le traitement de la forme néovasculaire décompensée (humide) de la DMLA chez l'adulte »⁽⁶⁾.

- La première année, le protocole thérapeutique comporte 3 IVTs mensuelles initiales puis, un schéma fixe avec des IVTs tous les deux mois. **Des visites de suivi sont prévues avant chaque IVT**⁽⁶⁾.
- La deuxième année, l'intervalle entre 2 IVTs est déterminé en fonction des résultats d'AV et des examens anatomiques. Le rythme des visites est ensuite déterminé par le médecin administrant le traitement⁽⁶⁾.

Les études VIEW montrent que le passage d'un traitement fixe la première année à un PRN capé (une IVT systématique au minimum tous les 3 mois) la deuxième année, entraîne une légère diminution de l'AV, quel que soit le produit employé (BAV de 1 à 2 lettres), mais différence non statistiquement significative⁽⁵⁾.

Haute Autorité de Santé (HAS)

L'avis de la commission de la transparence de l'HAS⁽⁶⁾ stipule les points suivants :

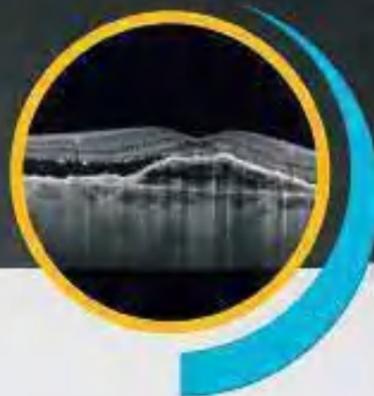
- L'aflibercept est un **traitement de première intention au même titre que le ranibizumab** dans le traitement de la DMLA exsudative rétro-fovéolaire.
- Selon les recommandations de la HAS sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la DMLA^(6,9), les visites de suivi doivent comporter une **mesure d'acuité visuelle, un examen du fond d'œil et un OCT. Si nécessaire, une angiographie** à la fluorescéine peut être réalisée.
- Les critères d'arrêt du traitement sont^(6,9) :
 - réaction d'hypersensibilité suspectée ou établie ;
 - meilleure acuité visuelle corrigée < 15 lettres sur l'échelle ETDRS dans l'œil traité lors de deux visites consécutives et attribuables à la DMLA ;
 - diminution de l'acuité visuelle ≥ 30 lettres comparée à l'acuité visuelle de base ou à la meilleure acuité notée depuis le départ et en l'absence d'hématome sous-rétinien ou de déchirure de l'épithélium pigmentaire ;
 - signes de détérioration morphologique de la lésion, malgré un traitement optimal.
- Les critères de surveillance⁽⁹⁾ :

La DMLA exsudative est une pathologie chronique nécessitant un suivi régulier à long terme.

Durant les phases où il existe des signes d'activité néovasculaire, il est recommandé **d'examiner les patients toutes les quatre semaines** et d'effectuer :

- une mesure de l'acuité visuelle par ETDRS ;
- un examen du fond d'œil et/ou des rétinoographies ;
- des photographies couleurs car elles sont contributives pour le suivi thérapeutique lors de modification ou d'apparition d'hémorragies, par exemple ;
- une tomographie par cohérence optique.
- une angiographie à la fluorescéine peut être réalisée si nécessaire.

En dehors des phases de traitement, il est possible d'alléger le rythme de surveillance et d'espacer progressivement les visites de contrôles.

**b. Analyse post hoc**

Dans une analyse post hoc, le nombre d'IVTs a été significativement plus faible dans les groupes d'aflibercept 2Q4 : -13 % et 2Q8 -11 % par comparaison au groupe ranibizumab.

Il y a eu significativement moins de patients avec persistance de fluide à l'issue de la phase d'induction dans les 2 groupes d'aflibercept par rapport au groupe ranibizumab, après induction. Le risque relatif de persistance de fluide est de 1,51 pour l'aflibercept $p < 0,01$.

Les patients des groupes 2Q4 et 2Q8 *versus* ranibizumab avaient en moyenne, respectivement 52 % et 38 % de chances supplémentaires d'obtenir la disparition des œdèmes avec 52 % de chances supplémentaires d'atteindre le maintien de l'assèchement sur au moins 2 visites consécutives.

Sur les 1349 patients avec DEP en baseline, l'incidence cumulative de l'aplatissement du DEP a été significativement plus élevée avec l'aflibercept 2Q4 et 2Q8 qu'avec le ranibizumab. Les patients traités en 2Q4 et 2Q8 avaient respectivement 50 % et 23 % de chances supplémentaires d'obtenir un aplatissement du DEP.⁽¹⁰⁾

B. En pratique clinique courante

En pratique clinique courante, le PRN est un schéma très utilisé, notamment la première année. Les études dites de « vraie vie » (cf. chapitre 1, notamment l'étude LUMIERE⁽¹¹⁾) montrent que la **réalisation de contrôles mensuels stricts avec retraitements en PRN est souvent difficile à mettre œuvre.**

Le T&E, autre schéma de personnalisation du traitement, est aussi pratiqué en clinique courante (cf. chapitre 2). En recherchant un rythme de récurrence propre à chaque patient, il a l'intérêt d'être un traitement « sur mesure » préservant l'AV par des IVTs programmées.

Le schéma fixe bimestriel d'aflibercept permet en théorie, de réaliser pratiquement le même nombre de contrôles qu'avec un schéma PRN : 7 visites théoriques pour le schéma fixe bimestriel d'aflibercept *versus* 8,6 visites en moyenne, en vraie vie pour le schéma PRN sur 12 mois^(6,11) (du fait des périodes de vacances notamment pour le schéma PRN).

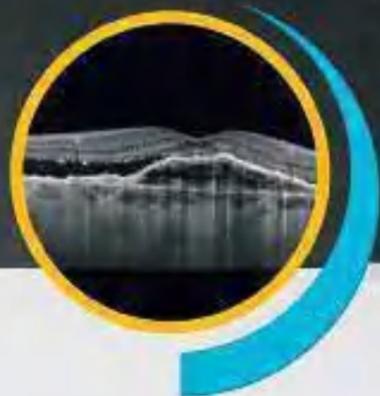
AVIS D'EXPERT*

Avec ce schéma fixe bimestriel, dit schéma « pro-actif », il est quand même souhaitable d'évaluer le rythme de récurrence propre à chaque patient avec un contrôle mensuel, la première année.

En effet, si la récurrence survient dans l'intervalle, le patient sera traité pour éviter une perte de chance. Certaines lésions nécessitent plus d'IVTs quel que soit le produit utilisé. D'autres, au contraire, pourront avoir un espacement à 2 mois rapide et sans risque durant la première année⁽¹²⁾. La seconde année, l'espacement se fera en mode PRN ou T&E.

Quel que soit le schéma utilisé, la **phase d'induction de 3 IVTs** et la **prise en charge rapide** des patients se sont confirmées être **fondamentales** dans de nombreuses études (cf. chapitre 1).

* Docteur Florence Coscas, Service hospitalo universitaire de Créteil, Paris Est / Centre Ophtalmologique de l'Odéon.



C. Discussion et Conclusion

Les très nombreuses publications concernant les divers protocoles de traitement de la DMLA exsudative, **visent toutes à rechercher le protocole idéal**, permettant de contourner la contrainte d'un schéma fixe, tout en assurant la meilleure surveillance pour un **gain visuel maximum avec un minimum d'IVTs**.

Avec le protocole PRN « réactif », les patients sont retraités au moment où l'on détecte une décompensation néovasculaire. **Ce protocole, en pratique courante, ne donne de résultats comparables aux études pivotales que si l'on se rapproche le mieux possible du contrôle mensuel strict**. En effet, le risque d'un traitement sous optimal ou d'un retard thérapeutique nécessite une surveillance régulière en recherchant rigoureusement les critères de retraitement.

Avec le protocole T&E, après assèchement, un traitement sur mesure en conservant l'adhérence du patient et en optimisant sa prise en charge est possible.

Avec le protocole « pro-actif », **les pertes de chance** pour les patients **pourraient être réduites** en instaurant, d'une part : un traitement fixe d'induction suivi d'une phase d'entretien avec des visites ophtalmologiques systématiques la première année et, d'autre part : un traitement en PRN (ou T&E) (cf. chapitres 1 et 2) la deuxième année. Un certain nombre d'IVTs peuvent toutefois se montrer superflues avec ce protocole.

Quel que soit le protocole choisi, le **diagnostic précis et précoce**, ainsi que la **surveillance rigoureuse, régulière et répétée** de l'ophtalmologiste sont la **clé de voûte de l'optimisation du résultat visuel**. La qualité de l'information donnée aux patients, permet en outre d'assurer la meilleure **compliance** possible. **En l'absence de traitement curatif** de la DMLA exsudative et pour préserver le meilleur potentiel visuel, le traitement est celui d'une maladie chronique récidivante, pouvant se bilatéraliser.

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. Heier JS. et al. VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012, Vol. 119, 12, pp. 2537-48.
5. Schmidt-Erfurth U et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ninety-Six Week Results of the VIEW Studies. *Ophthalmology*. 2013, pp. 1-9.
6. Haute Autorité de Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - EYLEA®. avis 3 avril 2013.
7. 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.
8. 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.
9. Haute Autorité de Santé. RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE - Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique - ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE. Juin 2012.
10. Subspecialty Days et Joint Meeting. John Kitchens et Peter Kaiser. AAO 2013.
11. 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.
12. Cohen S.Y et al. Bimonthly Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2014, Vol. 231, pp. 80-85.



CAS CLINIQUES SCHÉMA FIXE, « PRO-ACTIF »*

Phase d'induction de 3 IVTs suivie d'IVTs bimestrielles la première année, puis d'un schéma PRN ou T&E la deuxième année

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 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

* Cas cliniques présentés par le Dr Florence Coscas



CAS CLINIQUES SCHÉMA FIXE, « PRO-ACTIF »

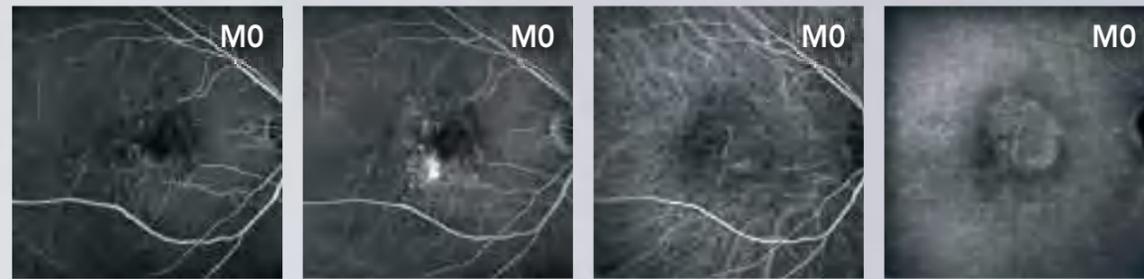
A. Tentative de switch

1. Switch thérapeutique sur DEP FV ayant précédemment bénéficié de 25 IVTs du précédent Anti-VEGF sur 31 mois

Après 25 IVTs du précédent Anti-VEGF sur 31 mois : DEP FV avec diffusion en AF, NVC ayant complètement envahi le DEP en ICG, exsudatif en OCT

À 26 IVTs du précédent Anti-VEGF : persistance de l'exsudation
→ Switch thérapeutique à M0, induction (3 IVTs : M0, M1, M2)

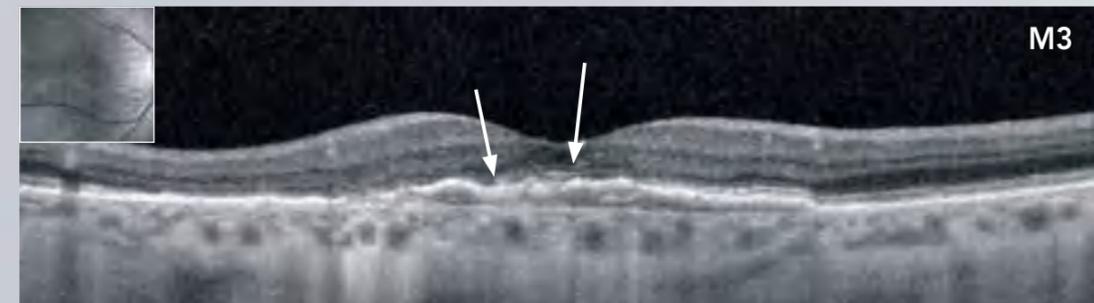
Switch M0 : AV 20/32 - 78 lettres



M1, M2, évolution de l'OCT durant la phase d'induction : absence de signe d'exsudation, altération des couches externes, interruption partielle de l'ellipsoïde rétrofovéale (flèche blanche)

→ M3 : surveillance mensuelle sans récurrence, gain de 3 lettres

M3 : gain de 3 lettres, AV 20/25 - 81 lettres

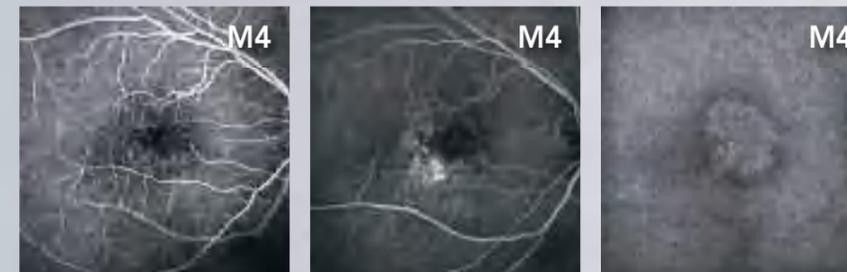


M4, antécédent 3 IVTs : apparition de micro logettes et un DEP plus saillant et plus hypo réfléchif, perte de 7 lettres

→ Phase d'entretien d'IVTs bimestrielles (4^e IVT à M4)

→ Contrôle à 1 mois (M5) stable

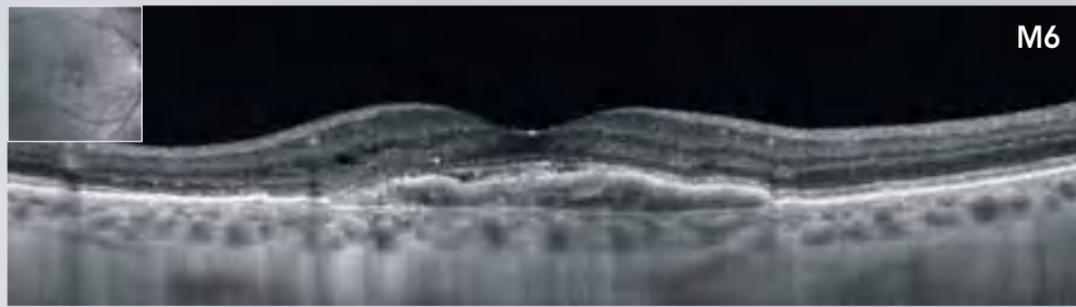
M4 : perte de 7 lettres, AV 20/32 - 74 lettres





M6, antécédent 4 IVTs : gain d'une ligne depuis M4, micros logettes
→ 5^e IVT

M6 : gain de 5 lettres, AV 20/25 - 79 lettres



M7 : disparition du DSR mais BAV de 4 lettres
→ Surveillance

M7 : perte de 4 lettres, AV 20/32 - 75 lettres



M8, antécédent 5 IVTs : réapparition du DSR et des logettes cystoïdes, apparition de PHR (1^{re} récurrence morphologique), alors que l'AV s'améliore
→ 6^e IVT

→ Contrôle à 1 mois (M9) sans récurrence

M8 : gain de 4 lettres, AV 20/25 - 79 lettres



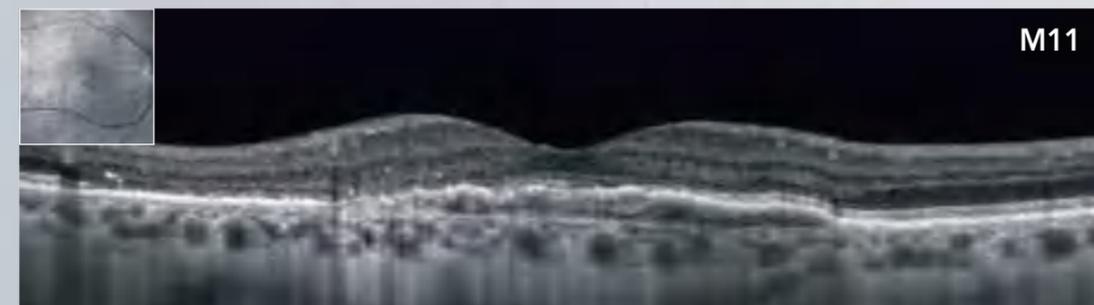
M10, antécédent 6 IVTs : réapparition du DSR, 2nd récurrence morphologique moins marquée que la 1^{re}, sans perte de lettres
→ 7^e IVT

M10 : AV stable à 20/25 - 79 lettres



M11 : contrôle à 1 mois satisfaisant avec disparition de l'exsudation et AV toujours stable

M11 : AV stable à 20/25 - 79 lettres



Avant le switch : après 26 IVTs du précédent Anti-VEGF, ce DEP continuait à exsuder et l'AV oscillait entre 20/50 et 20/32 sous contrôle mensuel.

Après un switch thérapeutique : le DEP et le DSR disparaissent totalement sous IVTs mensuelles de la phase d'induction.

Dès espacement des IVTs, on note quelques logettes apparaissant avant la modification de l'AV.

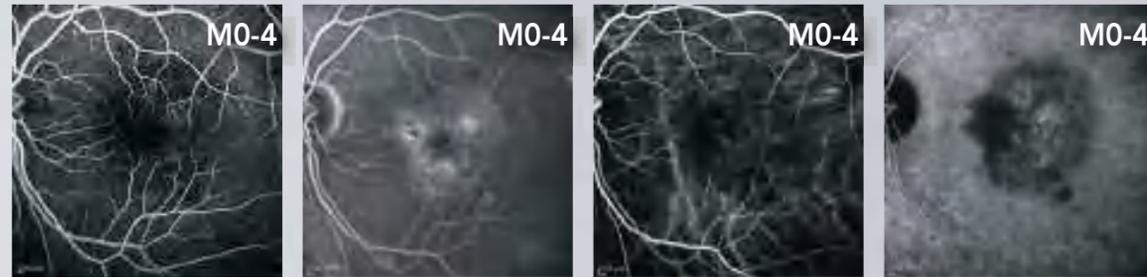
Sur 11 mois, 2 récurrences (M8 et M10) ont été traitées, sans IVT supplémentaire car il n'y a pas eu de perte de lettres lors de ces récurrences.

Dans ce type de forme résistante, seul l'OCT mensuel pourra permettre de poser l'indication de l'IVT avant la BAV et à bon escient.



2. Switch thérapeutique sur DEP résistant ayant précédemment bénéficié de 17 IVTs du précédent Anti-VEGF à 24 mois

Après 17 IVTs du précédent Anti-VEGF à 24 mois : DEP FV résistant
 → 18^e IVT et prévision contrôle 1 mois



Après 18 IVTs du précédent Anti-VEGF à 24 mois : DEP FV entraînant une BAV d'une ligne et une accentuation du DSR par rapport à l'examen précédent
 → Switch thérapeutique (M0), induction (3 IVTs : M0, M1, M2)

M0 : AV 20/50 - 64 lettres



M1, M2, évolution de l'OCT durant la phase d'induction : absence de signe d'exsudation

M1 : régression partielle du DSR

M2 : cavités DEP plus hypo réfléchives

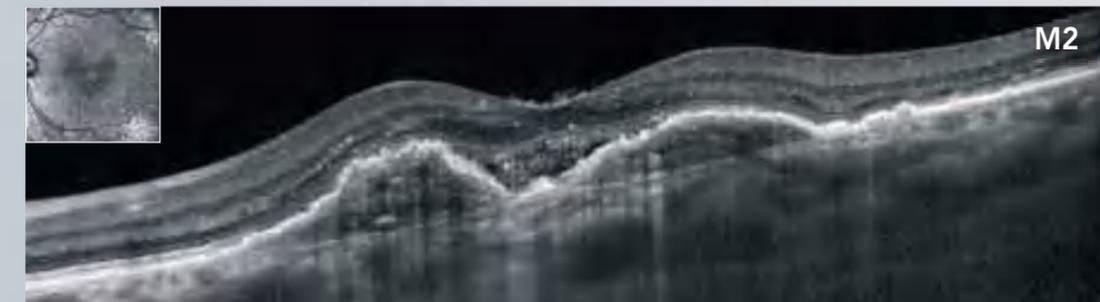
M3 : affaissement du DEP et disparition du DSR

→ Surveillance mensuelle

M1 : gain de 5 lettres, AV 20/40 - 69 lettres

M2 : AV stable à 20/40 - 69 lettres

M3 : perte de 11 lettres, AV 20/63 - 58 lettres, due à une KPS transitoire (blépharostat)





M4, antécédent 3 IVTs : 1^{re} récurrence exsudative, 2 mois après la fin de l'induction, sans perte de lettres
→ 4^e IVT

M4 : AV 20/40 - 72 lettres



M5, antécédent 4 IVTs : régression quasi complète du DSR avec accentuation de la réflectivité du DEP qui s'aplatit, associée à un gain de 2 lignes d'AV par rapport à l'AV Baseline
→ Surveillance

M5 : AV 20/32 - 74 lettres



M6, antécédent 4 IVTs : DSR et accentuation du DEP, 2^e récurrence sans perte de lettre
→ 5^e IVT avant la BAV

M6 : AV stable à 20/32 - 74 lettres



M7, antécédent 5 IVTs : persistance du DSR
→ 1 IVT supplémentaire (6^e IVT)

M7 : AV stable à 20/32 - 74 lettres



M8, antécédent 6 IVTs : absence de DSR mais perte de lettre
→ Surveillance

M8 : perte de 5 lettres AV 20/40 - 69 lettres



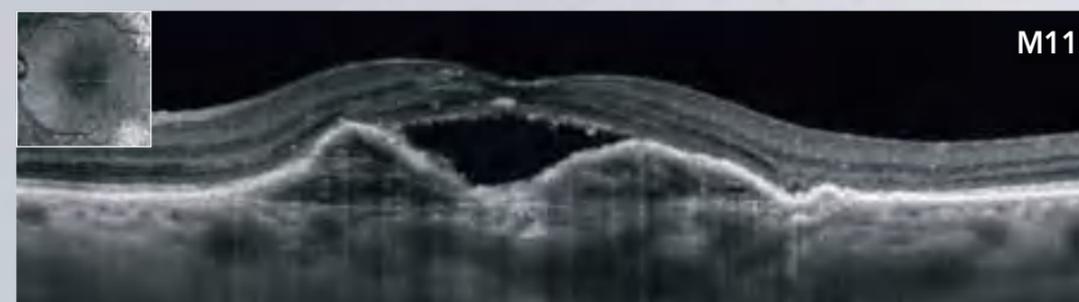
M9, antécédent 6 IVTs : 3^e récurrence avec réapparition d'un DSR, sans perte de lettres
→ 7^e IVT

M9 : AV 20/40 - 70 lettres



M11, antécédent 7 IVTs : persistance du DSR avec perte d'une lettre d'AV
→ 8^e IVT

M11 : AV 20/40 - 69 lettres





M13 : le DSR reste inchangé mais l'AV chute de 3 lignes, perte de 14 lettres non ressentie par le patient
→ 9^e IVT

M13 : AV 20/80 - 55 lettres



M14 +2S début T&E : à 6 semaines, persistance du DSR mais récupération des 14 lettres perdues à M13
→ 10^e IVT, prochain contrôle à 5 semaines

M14 +2S : 20/40 - 69 lettres



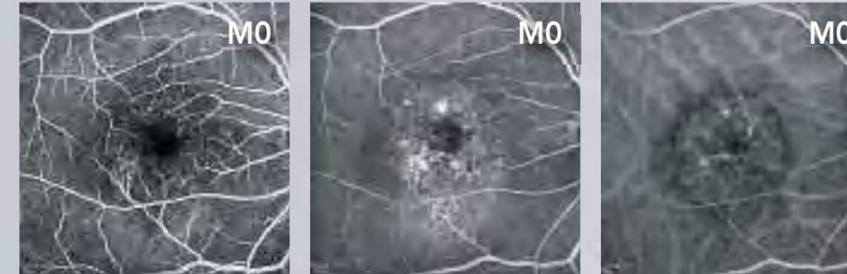
Gain d'une ligne d'AV depuis baseline, après une phase d'induction, puis 5 IVTs d'entretien (1 supplémentaire) la première année. La seconde année, passage en « Observe & Plan », le rythme de récurrence est recherché, le DSR étant toujours présent.

Il devra être suivi sur la base AV et rétino-OCT afin de conserver le meilleur gain possible.

3. Switch thérapeutique sur un petit DEP récidivant après 9 IVTs du précédent Anti-VEGF sur 12 mois

Après 9 IVTs du précédent Anti-VEGF sur 12 mois : DEP FV, entraînant aucune modification d'AV, du DEP et du DSR
→ Switch thérapeutique (M0), induction (3 IVTs : M0, M1, M2)

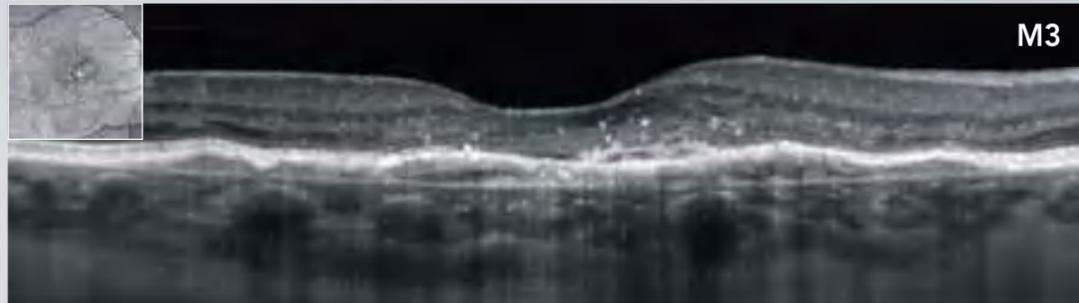
M0 : AV 20/32 - 74 lettres



M1, M2 : évolution de l'OCT durant la phase d'induction
M3 : surveillance, gain d'une ligne d'AV, minime exsudation
→ 4^e IVT sera prévue à M4

M3 : gain de 5 lettres, AV 20/25 - 79 lettres





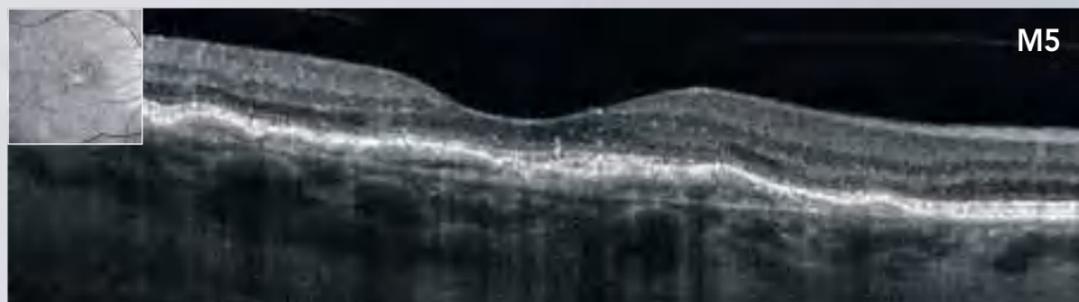
M4, antécédent 3 IVTs : 1^{re} récurrence avec reprise du DSR et des PHR (apparus avant toute BAV)
 → Phase d'entretien avec 4^e IVT (1^{re} IVT d'entretien)

M4 : AV 20/25 - 80 lettres



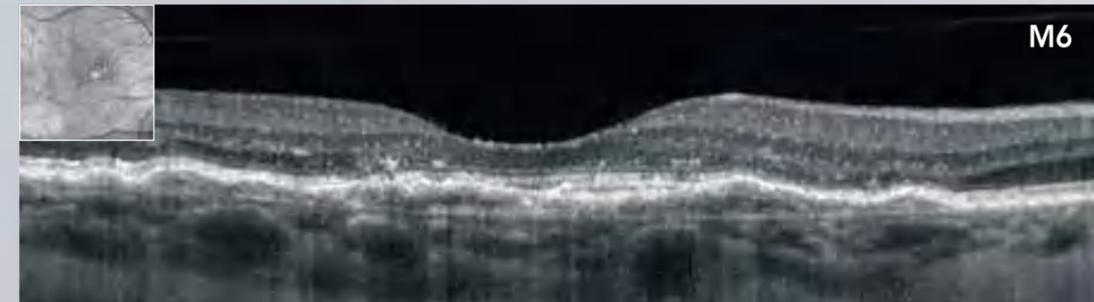
M5 : le contrôle à 5 mois montre la disparition du fluide
 → Surveillance mensuelle et poursuite de la phase d'entretien d'IVTs bimestrielles

M5 : AV stable à 20/25 - 80 lettres



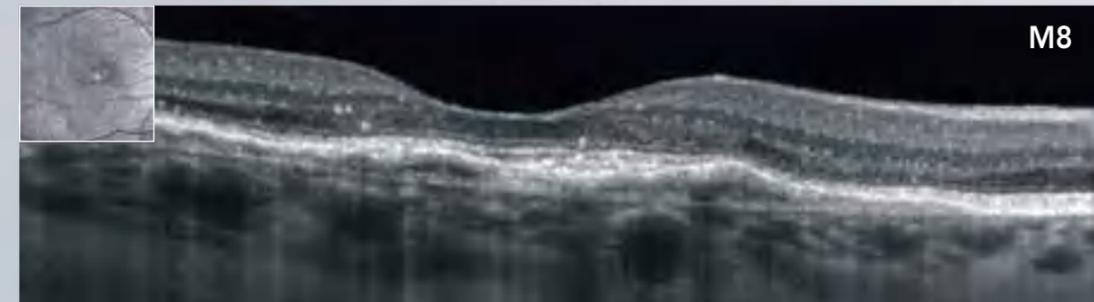
M6 : pas de récurrence morphologique, gain de 5 lettres
 → 5^e IVT (2^e IVT d'entretien), surveillance à M7

M6 : AV 20/20 - 85 lettres



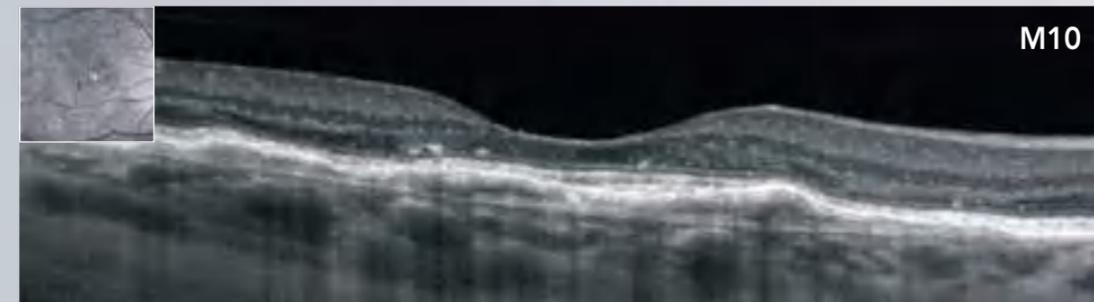
M8 : perte de 4 lettres avec élévation minime du DEP
 → 6^e IVT (3^e IVT d'entretien)

M8 : AV 20/25 - 81 lettres



M10 : IVT sans récurrence morphologique avec perte de 4 lettres en 2 mois, gain de 3 lettres par rapport à Baseline
 → 7^e IVT (4^e IVT d'entretien)

M10 : AV 20/32 - 77 lettres



Ce cas illustre une réponse rapide et satisfaisante au traitement la première année, associant un gain visuel, la **disparition de l'exsudation et un intervalle de 2 mois respecté**, chez un patient ayant au switch une bonne AV.

Passage en T&E la seconde année.



4. Switch thérapeutique sur VPC associée à une DMLA après 11 IVTs du précédent Anti-VEGF et 2 PDT

Après 11 IVTs du précédent Anti-VEGF : VPC de type II, AV à 20/25 - M⁺
 → 12^e IVT (précédent Anti-VEGF)

M0-1 : AV 20/25 - 79 lettres



Après 12 IVTs du précédent Anti-VEGF : BAV à 20/40 - M⁺, accentuation du DSR et augmentation des polypes

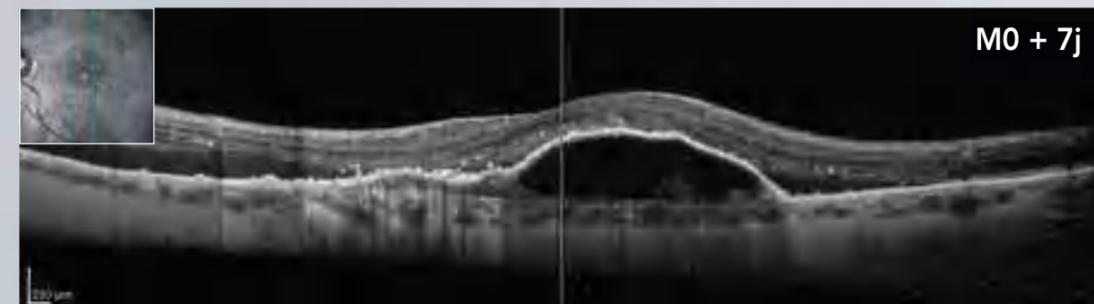
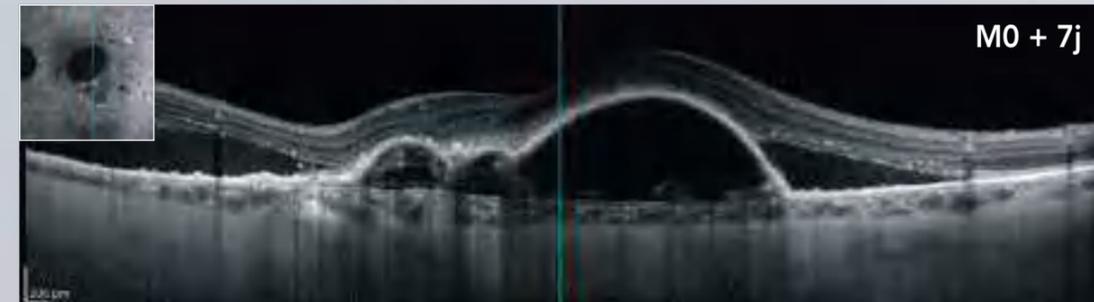
→ Switch thérapeutique (M0) avec phase d'induction (3 IVTs : M0, M1, M2) contrôlée avant chaque IVT

M0 : AV 20/40 - 69 lettres



7 jours après 1^{re} IVT de switch sur la coupe passant par le polype : disparition du DSR et du polype affaissement du DEP

M0 + 7 J : AV 20/32 - 74 lettres

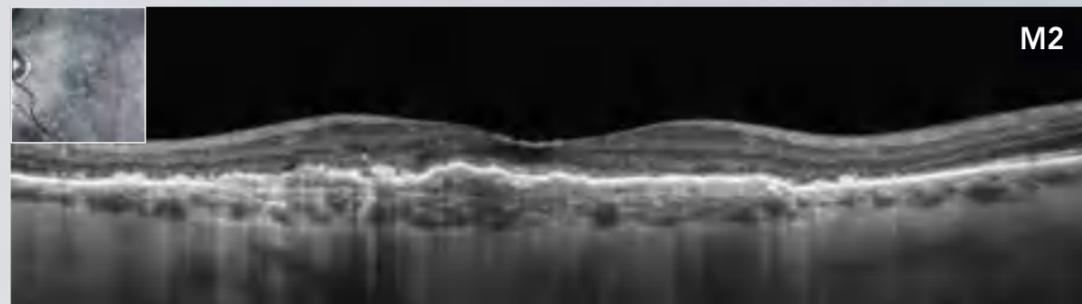
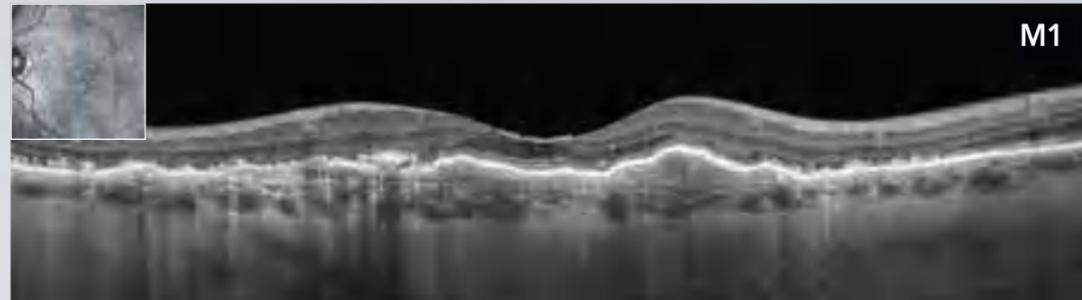




M1, M2 évolution en OCT durant la phase d'induction : gain de 2 lignes, disparition du polype et affaissement rapide et marqué du DEP

M3 : surveillance, EP à plat

M3 : gain de 2 lignes, AV 20/25 - 80 lettres

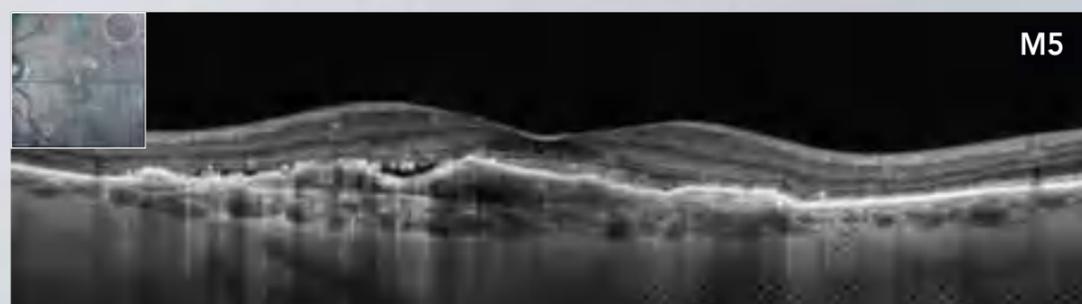


M5 : réapparition du DSR et du DEP, PHR+, sans BAV avec gain de 4 lettres

→ 4^e IVT (1^{er} IVT d'entretien) à M5

→ Début phase entretien avec IVTs bimestrielles fixes sans récurrence intercurrente

M5 : gain de 4 lettres, AV 20/20 - 84 lettres



M6 : contrôle satisfaisant

M6 : AV stable à 20/20 - 84 lettres



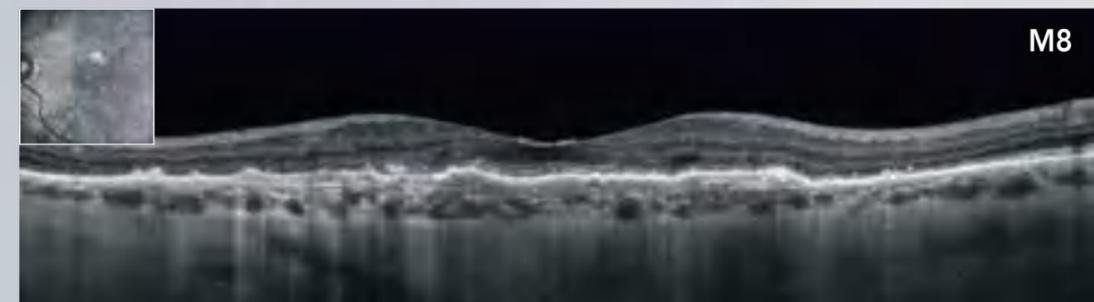
M7 : 1^{re} vraie récurrence morphologique et fonctionnelle avec DSR et BAV de 5 lettres
→ 5^e IVT (2^e IVT d'entretien)

M7 : perte de 5 lettres, AV 20/25 - 79 lettres



M8 : contrôle satisfaisant

M8 : AV 20/25 - 80 lettres



M9 : micro récurrence avec DSR et perte d'une lettre
→ 6^e IVT (3^e IVT d'entretien)

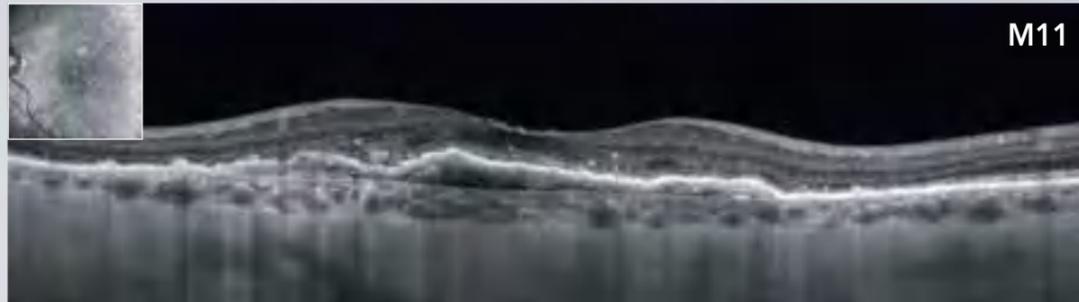
M9 : AV 20/25 - 79 lettres





M11 : disparition du DSR
→ 7^e IVT (4^e IVT d'entretien)

M11 : AV 20/25 - 79 lettres



M13 : micro récidence morphologique avec DSR et PHR sans BAV
→ 8^e IVT (5^e IVT d'entretien)

M13 : AV stable à 20/25 - 80 lettres



1 an après un traitement respectant strictement les dates de ré-injections sans IVT supplémentaire, OG - AV : 20/25 (+80), M^r, gain de + 2 lignes (baseline à 20/40 - 69 lettres).

Ce cas illustre l'efficacité du traitement sur un an sans récidence intercurrente, sans complication néovasculaire et /ou atrophique, avec récidence vraie à M7.

Il semble crucial de respecter les délais entre chaque IVT et de vérifier le risque de récidence avec un contrôle AV-rétino OCT à 1 mois de la phase d'induction.

Le patient doit être informé que le gain d'AV est lié à la régularité des examens et donc des traitements.

La seconde année, le suivi peut se faire sur un mode T&E. L'IVT sera effectuée en fonction des paramètres fonctionnels et morphologiques.

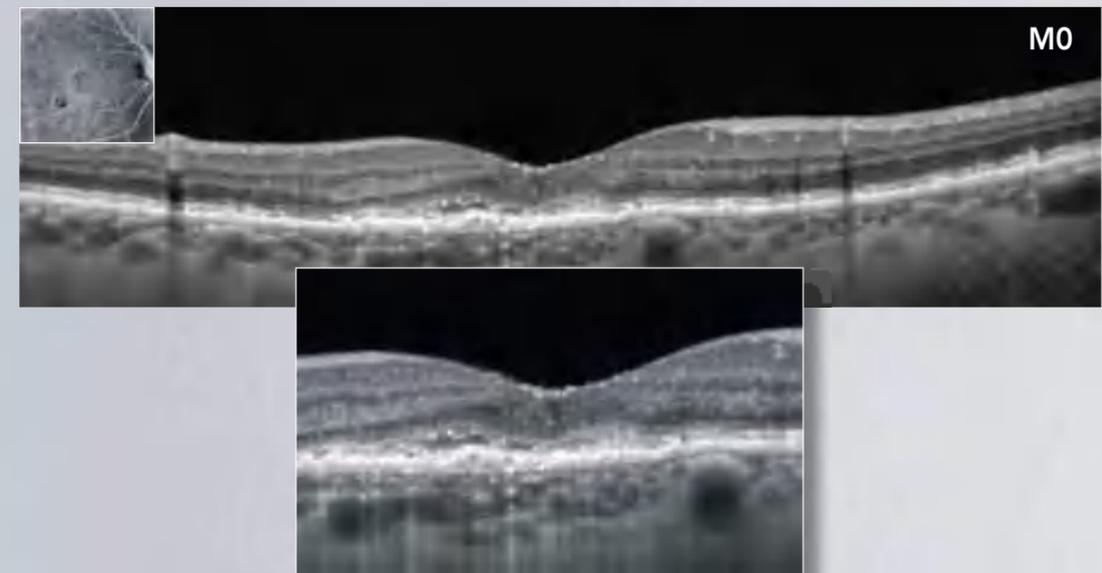
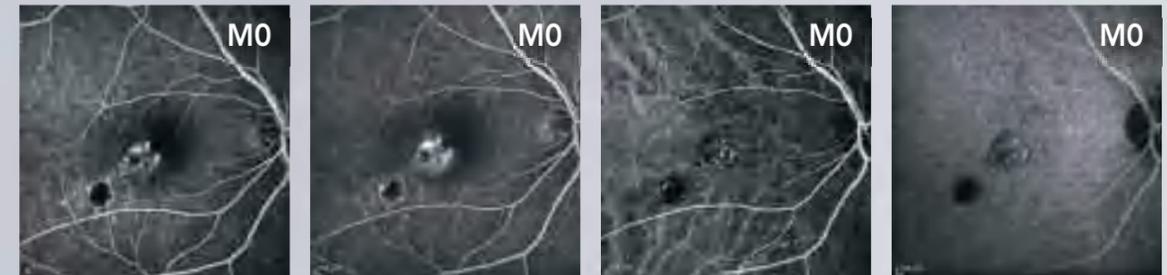
B. NVC naïfs

1. NVV naïfs récents

M0 : NVV avec hémorragie et diffusion en AF, sans autre signe en ICG, avec ADHR et fin DSR en OCT, AV 20/63 - M⁺⁺

→ Induction switch thérapeutique (3 IVTs : M0, M1, M2)

M0 : AV à 20/63



M1 : amélioration de l'AV - M^r, disparition de l'ADHR et du DSR

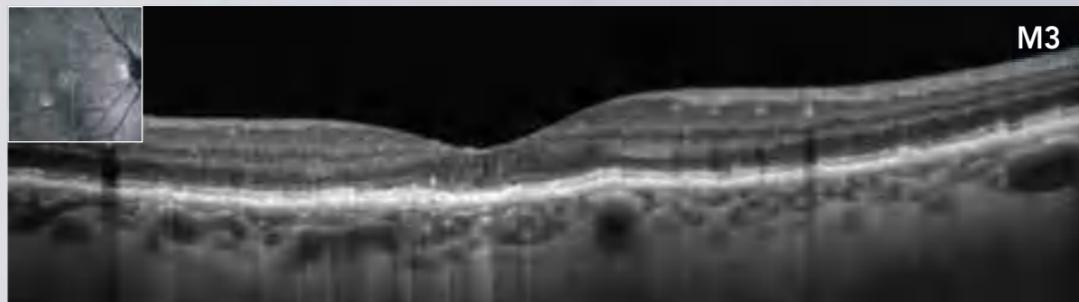
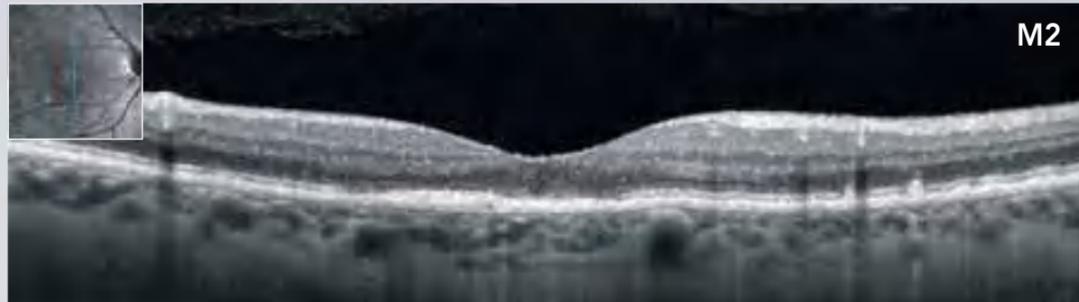
M1 : AV 20/40 - 69 lettres





M2 à M3 : AV stable et normalisation de la dépression fovéale

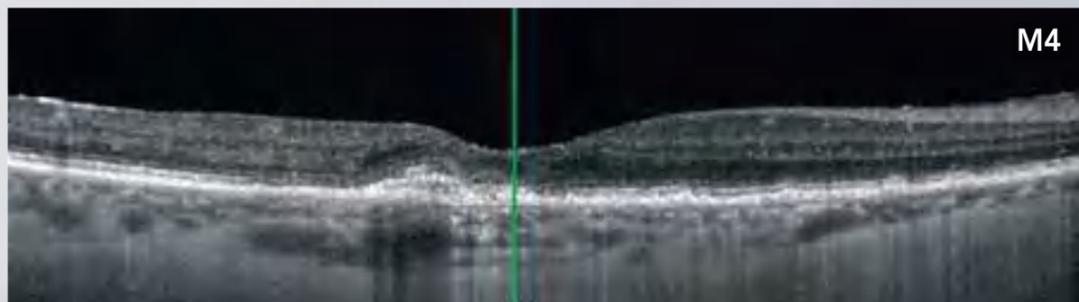
M3 : AV 20/40 - 69 lettres



M4, antécédent 3 IVTs : perte de 2 lettres et réapparition minime d'une ADHR

→ IVTs bimestrielles (4^e IVT à M4) et surveillance mensuelle

M4 : AV 20/50 - 67 lettres



M5, antécédent 4 IVTs : perte d'une lettre et disparition de l'ADHR, fibrose discrète de l'EP, interruption rétrofovéale de l'ellipsoïde

→ Surveillance

M5 : AV 20/50 - 66 lettres



M6, antécédent 4 IVTs : perte de 2 lettres mais dépression fovéale à plat sans fluide ni ADHR en avant de l'EP

→ 5^e IVT

M6 : AV 20/50 - 64 lettres



M8, antécédent 5 IVTs : gain de 9 lettres d'AV, récupération durable d'un tableau fonctionnel et morphologique normal

→ Poursuite des IVTs bimestrielles (6^e IVT)

M8 : AV 20/40 - 73 lettres



M10, antécédent 6 IVTs : pas de persistance ni de récurrence

→ 7^e IVT

M10 : AV 20/40 - 71 lettres



Ces NW naïfs récemment décompensés, réagissent rapidement et efficacement aux IVTs avec une récupération retardée à M8, mais durable, sans récurrence supplémentaire et sans apparition d'autre complication néovasculaire ou atrophique.

La seconde année, un protocole T&E sera instauré chez un patient (ayant une atteinte du second œil) coopératif et rigoureux sur les dates d'exams.

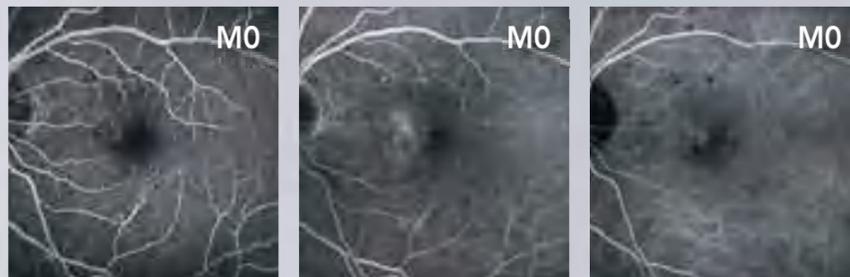


2. DEP naïf, débutant

M0 : DEP en nasal de la fovéa en AF, rétro fovéal en ICG, exsudatif en OCT, AV 20/25 - M⁺

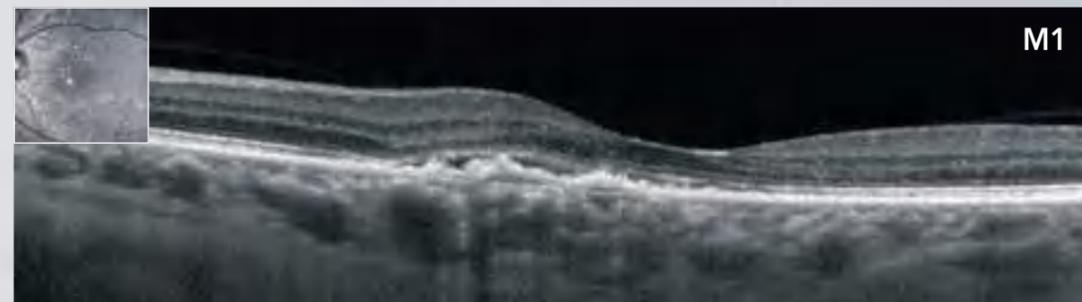
→ Phase d'induction (3 IVTs : M0, M1, M2) avec contrôle mensuel

M0 : AV 20/25 - 79 lettres



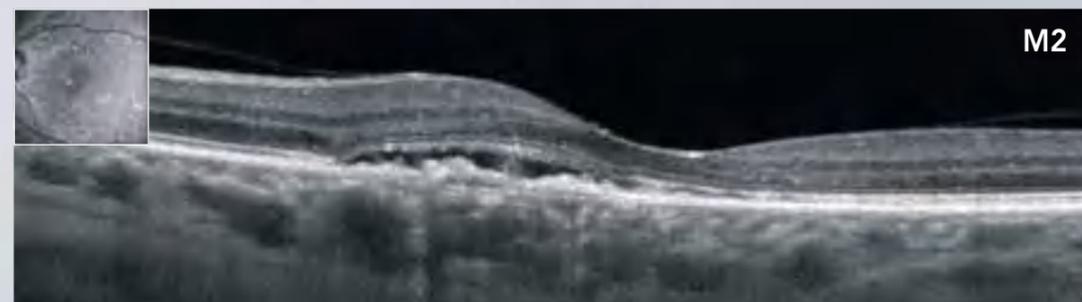
M1 : perte de 2 lettres - M⁻, régression du DSR
→ Poursuite des IVTs (2^e IVT à M1)

M1 : perte de 2 lettres, AV 20/32 - 77 lettres



M2 : DSR débutant, perte de 3 lettres
→ Poursuite de l'induction (3^e IVT à M2)

M2 : AV 20/32 - 74 lettres



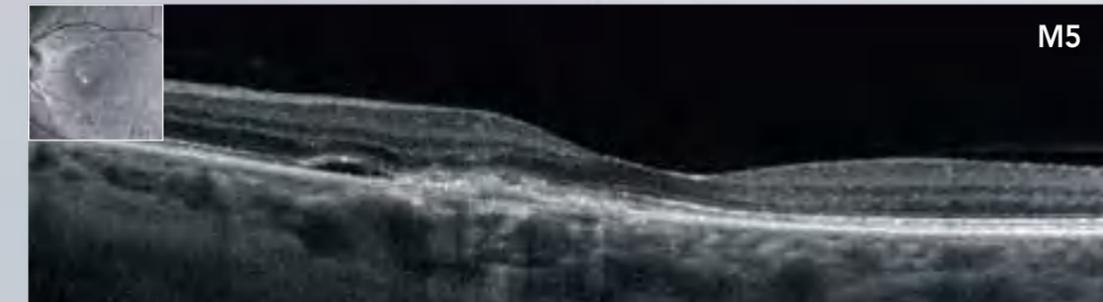
M3 à M7 : suivi en eye tracking, conservation d'une excellente AV, arrêt de l'activité exsudative 9 mois après le début de la prise en charge, ayant nécessité 1 IVT supplémentaire à M5.

M3 : surveillance AV 20/25 - 80 lettres / **M4** : 4^e IVT / **M5** : AV 20/32 - 78 lettres, IVT supplémentaire (5^e) / **M6** : surveillance AV 20/25 - 80 lettres / **M7** : 6^e IVT

M3 : AV 20/25 - 80 lettres



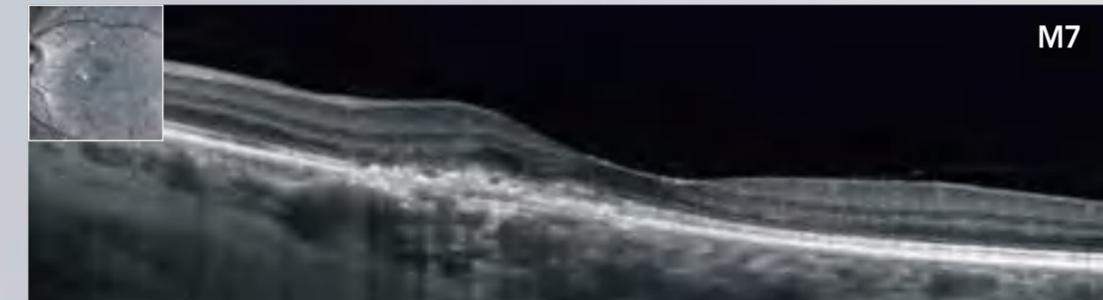
M5 : AV 20/32 - 76 lettres



M6 : AV 20/25 - 80 lettres



M7 : AV 20/25 - 79 lettres



Évolution favorable avec une récurrence à M5 nécessitant une IVT supplémentaire. AV stable avec des altérations de l'ellipsoïde et un discret DEP résiduel, à 7 mois. Poursuite de la phase d'entretien avec contrôle bimestriel. La visite à M9 confirme la conservation de l'AV, AV à 20/25 - 80 lettres.



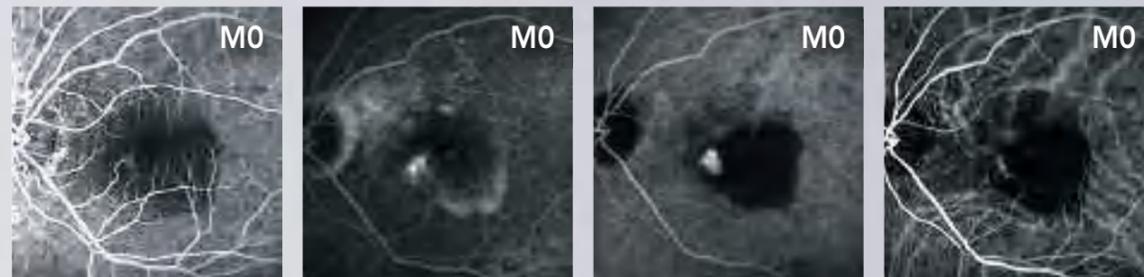
3. DEP par ACR, second œil

i. ACR constituée naïve

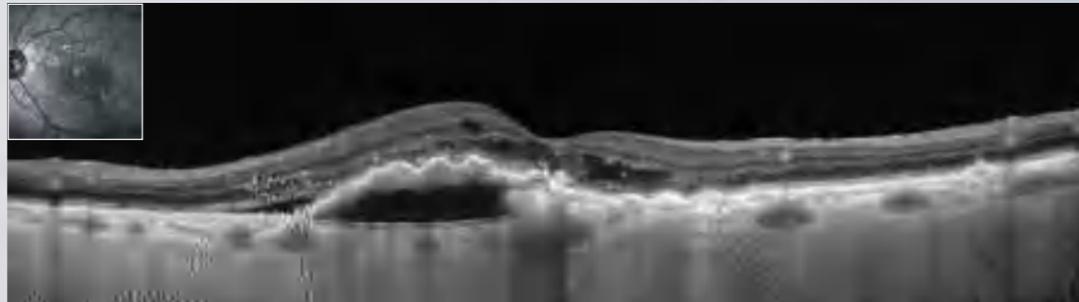
M0 : ACR avec diffusion, remplissage inhomogène du DEP, logettes cystoïdes en AF, présence de NVC associés en ICG, effraction de l'EP et bandeau hyper réfléchif sous l'EP décollé dont le reste de la cavité est hypo réfléchif (+PHR, DSR, Logettes), AV 20/160 - M⁺

→ Induction switch thérapeutique (3 IVTs : M0, M1, M2) et contrôle mensuel

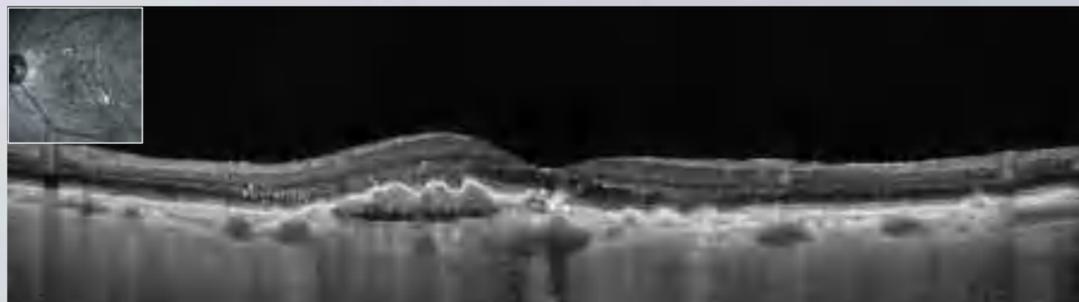
M0 : AV 20/160 - 42 lettres



À 1 jour : discrète diminution des fluides



À 7 jours : disparition du DSR, des logettes cystoïdes, affaissement du DEP plus hyper réfléchif

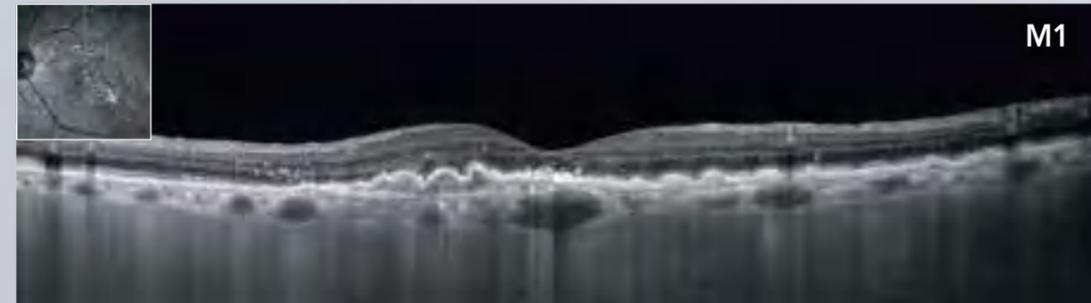


M1, M2 évolution de l'OCT durant la phase d'induction : absence de signe d'exsudation

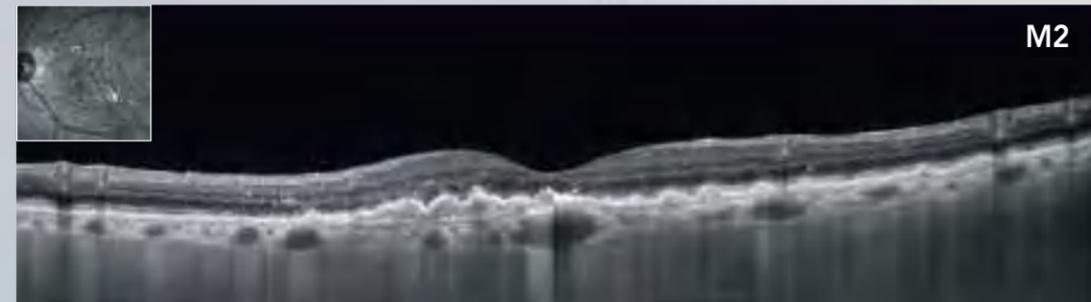
M3 : très discret DEP hyper réfléchif

→ Surveillance mensuelle

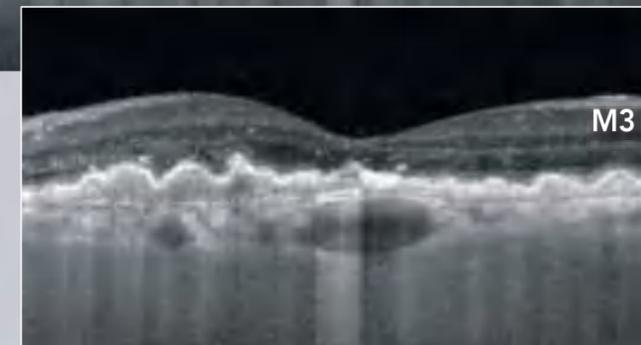
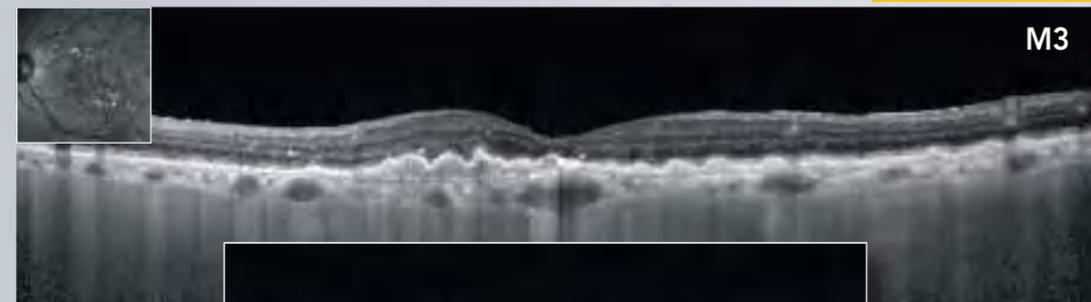
M1 : AV 20/125 - 46 lettres



M2 : AV 20/125 - 44 lettres



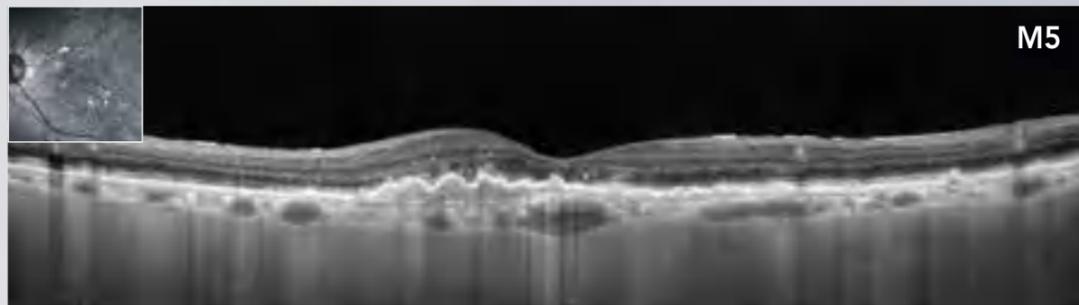
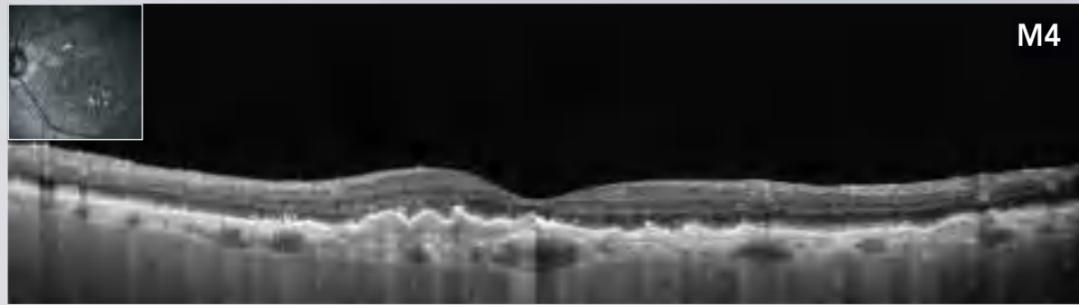
M3 : AV 20/160 - 42 lettres





M4 à M7 : eye tracking
 → IVTs bimestrielles sans IVT supplémentaire
 → Gain d'AV stabilisé à 20/80 depuis M4

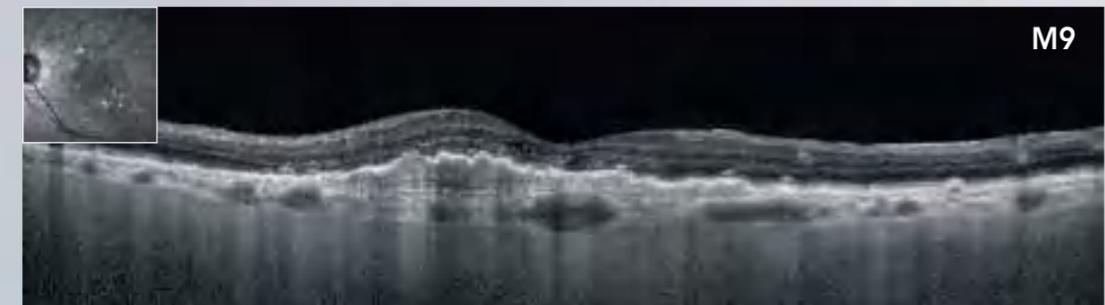
M7 : récurrence exsudative après 3 mois PDV, sans BAV
 → 5^e IVT M7 : AV stable à 20/80 - 53 lettres



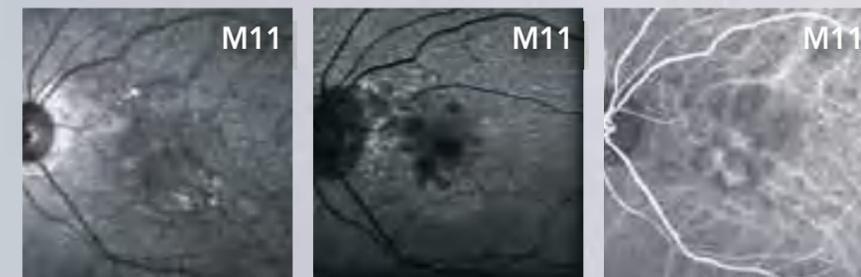
M8 : surveillance, aspect sans récurrence ni persistance M8 : 20/80 - 54 lettres



M9 : discrète augmentation DEP sans fluide
 → 6^e IVT M9 : AV stable à 20/80 - 54 lettres



M11 : situation stable
 → 7^e IVT M11 : AV stable à 20/80 - 54 lettres





M13 : pas de reprise évolutive ni de récurrence, gain supplémentaire à 13 mois de 4 lettres

M13 : AV 20/80 - 58 lettres

stabilisation du gain de 3 lignes depuis Baseline (+ 16 lettres M)



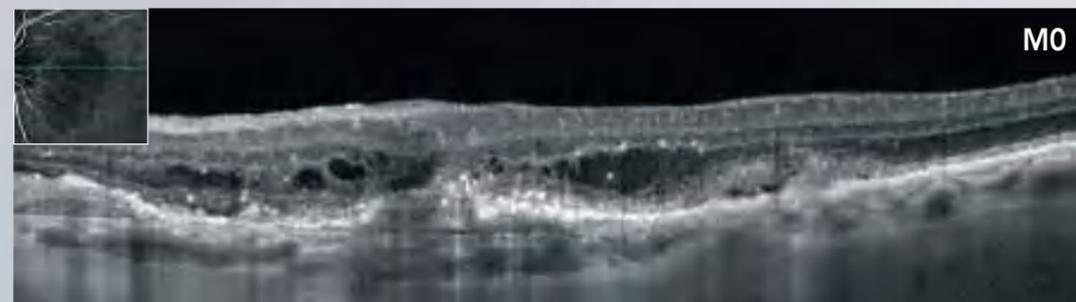
Cette ACR avec DEP constitué d'emblée, a bien répondu au traitement sans complication néovasculaire, ni déchirure de l'EP, ni majoration de la composante atrophique, avec un gain total de 16 lettres (en deux temps : à M4 puis à M13). Un protocole T&E est mis en place la seconde année.

ii. ACR débutante naïve, décompensée

M0 : ACR débutante et décompensée avec diffusion, logettes cystoïdes et hémorragie juxtra-fovéale en AF, chorio rétinienne en ICG, exsudative en OCT- AV : 20/50

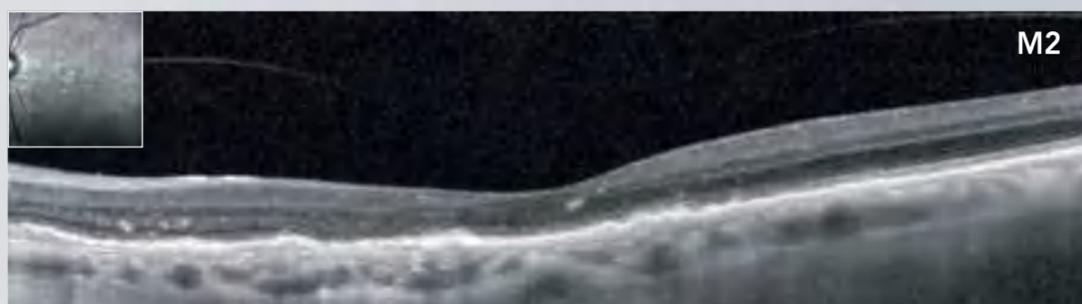
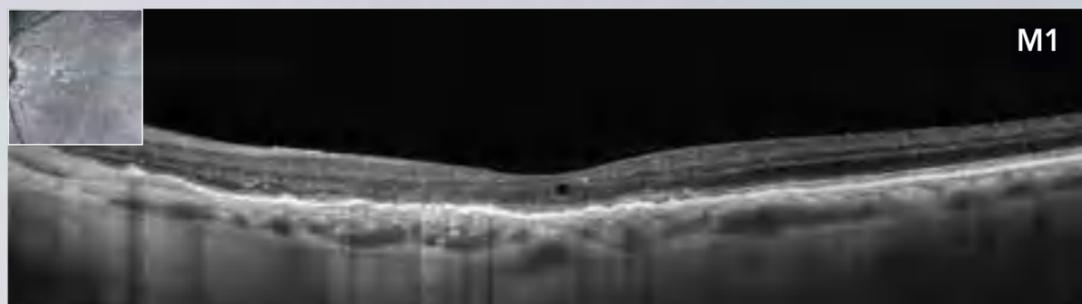
→ Phase d'induction (3 IVTs : M0, M1, M2)

M0 : AV 20/50 - 64 lettres





M1, M2 : évolution de l'OCT durant la phase d'induction
M3 : surveillance, gain de 3 lettres, absence d'exsudation
→ Prévion de la 4^e IVT à M4



M3 : AV 20/50 - 67 lettres



M4 : démarrage de la phase d'entretien
→ 4^e IVT

M4 : AV stable à 20/50 - 67 lettres



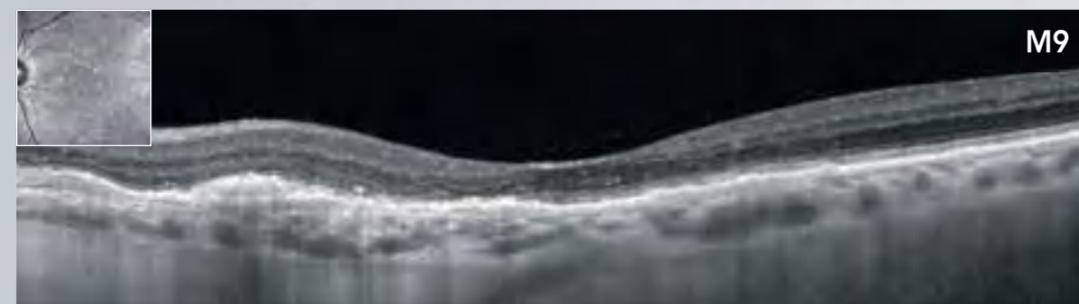
M5, M6, M7 : patient absent pour cause d'hospitalisation (traumatologie)
M8 : reprise évolutive exsudative, avec hémorragie, DEP, logettes cystoïdes,
PHR et SHE, perte de 18 lettres
→ 5^e IVT

M8 : AV 20/100 - 49 lettres



M9 : l'IVT du 8^e mois a permis la résorption complète des fluides
avec un gain de 11 lettres

M9 : AV 20/63 - 60 lettres

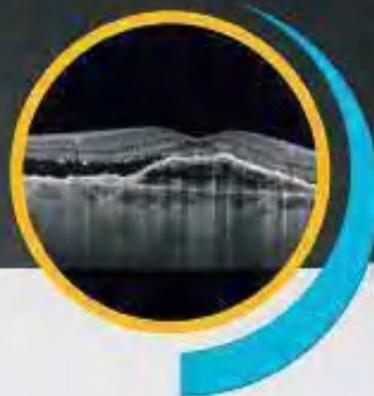


Cette ACR est bonne répondeuse, malgré une absence prolongée du patient ayant causée une récurrence au 8^e mois.

Ce fait illustre la nécessité d'examiner en rétino OCT tous les patients pour connaître leur taux et fréquence de récurrence.

LES INDICATIONS DE TRAITEMENT PAR ANTI-VEGF

A. Diagnostic initial	146
B. Surveillance ophtalmologique	147
C. Les stratégies thérapeutiques	148
1. Le traitement « dans la vraie vie » en France	149
2. Le traitement « dans la vraie vie » dans le monde	149
D. Possibilité de switch	150
E. Conclusion	151
<i>Bibliographie</i>	152



La DMLA exsudative rétrofovéolaire nécessite la mise en place d'un traitement par Anti-VEGF, la HAS recommande de l'instaurer dans les 10 jours suivant le diagnostic⁽¹⁾. Les deux molécules Anti-VEGF non sélectives ayant l'AMM pour la DMLA et actuellement utilisées en France, sont utilisées en première intention⁽²⁾.

A. Diagnostic initial

AVIS D'EXPERT*

Le diagnostic initial se fait après relevé de l'AV en EDTRS et fond d'œil, sur l'AF, sur l'ICG et sur l'OCT⁽¹⁾.

1. Le fond de l'œil peut montrer un DEP, un DSR, des logettes cystoïdes, une hémorragie sous rétinienne et plus rarement, des exsudats signant une décompensation ainsi que des signes de DMLA pré existante (drusen, AEP, plages d'atrophie, migrations pigmentaires visibles sur les différents clichés sans IVT).
2. L'AF évalue la diffusion, donc l'activité de la lésion initiale et sa différenciation en NVV, NVO ou en ACR^{**}.
3. L'ICG matérialise la vascularisation, la néovascularisation et/ou la vascularisation anormale de la choroïde. Elle détermine la localisation rétrofovéale et permet l'évaluation des complications, et les diagnostics différentiels initiaux.
4. L'OCT va déterminer le degré d'exsudation et d'inflammation, l'épaisseur de la rétine neuro sensorielle et participer à l'établissement de la forme clinique, du niveau de gravité, du dépistage de complications et de pathologies intriquées^{**}. Ces explorations peuvent être couplées entre elles, assurant une optimisation du diagnostic initial⁽³⁾.

* Docteur Florence Coscas, Service hospitalo universitaire de Créteil, Paris Est / Centre Ophtalmologique de l'Odéon.

** Pour plus d'informations, vous pouvez vous référer à l'Atlas n° 1 de la collection « La DMLA en images » : Dr Florence Coscas avec la collaboration du Dr Stéphane Dumas, du Dr Valérie Krisovic et de l'équipe de Créteil sous la direction du Pr Eric Souied. *La Dégénérescence Maculaire liée à l'âge. Aspects cliniques, surveillance et suivi multimodal*. 2013.

B. Surveillance ophtalmologique

AVIS D'EXPERT*

La surveillance ophtalmologique repose sur les signes fonctionnels et l'évolution des paramètres qualitatifs et quantitatifs fournis par les examens complémentaires (mesure de l'AV par ETDRS, examen du fond de l'œil et/ou rétinophotographie, OCT et angiographie si nécessaire)^(1; 4).

1. L'AV peut s'améliorer, se stabiliser ou baisser. Elle s'associe à la persistance ou la diminution/majoration des métamorphosies. Ces valeurs doivent s'interpréter dans le contexte propre à chaque patient.
2. Les signes OCT doivent être analysés mensuellement la première année et surveillés par des OCT obtenus aux mêmes endroits le plus souvent par le « eye tracking » en haute définition avec une sommation suffisante d'images^{**} :

• Épaisseur maculaire centrale (CMT)

Une CMT qui augmente est un des signes d'exsudation active. Par contre, une diminution peut être le signe d'un arrêt de l'activité exsudative ou bien liée à un amincissement de la rétine neurosensorielle. Dans ce cas, il faudra aussi observer les couches externes dont la disparition peut expliquer une AV stabilisée ou dégradée.

• Fluides intra rétiens et logettes cystoïdes

Les fluides intra rétiens et les logettes cystoïdes réagissent bien aux traitements Anti-VEGF et vont disparaître rapidement. Leur réapparition évoque une récurrence ou une pathologie additionnelle. Les logettes cystoïdes sont plus importantes dans le cas d'ACR et de NVV.

• Fluide sous rétinien

Le DSR hyporéfléctif, sous les couches correspondant aux photorécepteurs et en avant de l'EP, va de même disparaître sous traitement. Sa réapparition nécessite la reprise des IVTs.

• PHR

Les PHR sont associés au DSR et à une augmentation de la CMT. Ils sont disséminés dans toute la rétine neuro sensorielle et diminuent progressivement lorsque les IVTs sont efficaces⁽⁵⁾.

• DEP

Lié peu ou prou à toutes les formes de NVC par prolifération sous l'EP et/ ou par effraction de l'EP, le DEP est moins sensible aux IVTs répétées. Des formes chroniques existent avec maintien d'une AV stable sous traitement renouvelé. Les premiers résultats mais non randomisés montrent que la majorité des DEP s'affaissent rapidement avec l'aflibercept. Cependant, la durée de cet effet et le nombre de récurrences ne sont pas encore connus^(6; 7; 8; 9; 10; 11; 12).

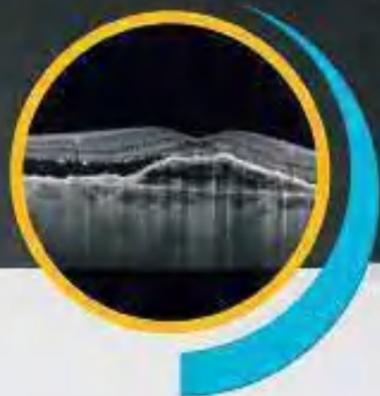
• ADHR

Ces zones en avant de l'EP correspondent à une réaction liée aux NVC en OCT. Ces aires denses peuvent être localisées ou diffuses infiltrant les couches externes. Leur disparition est un des signes de cicatrisation observée^(13; 14).

La détection de ces signes en OCT sera, tout au long de la surveillance, un des meilleurs garants de la mise en évidence d'une récurrence débutante, parfois infra clinique.

* Docteur Florence Coscas, Service hospitalo universitaire de Créteil, Paris Est / Centre Ophtalmologique de l'Odéon.

** Pour plus d'informations vous pouvez vous référer à « L'Atlas of OCT in AMD » du Dr Gabriel Coscas : Coscas G, Coscas F, Vismara S, Li Calzi C. I, Zourdari A. *ATLAS of OCT in AMD*. SPRINGER Ed Heidelberg 2009 and LAMY Ed Marseille 2008.



C. Les stratégies thérapeutiques

En pratique clinique courante, le schéma fixe mensuel du ranibizumab est peu utilisé et l'AMM demande un schéma après phase d'induction (de 3 IVTs mensuelles), en PRN puis T&E quand la rétine est asséchée, la seconde année⁽¹⁾.

C'est le **PRN** qui est le schéma le plus utilisé dès la première année. Cependant, les études « vraie vie » (cf. chapitre 1, notamment l'étude LUMIERE⁽¹⁵⁾) montrent que **la réalisation de contrôles mensuels stricts avec retraitements à la demande est souvent difficile à mettre en œuvre.**

Le **T&E**, autre schéma de personnalisation du traitement, est aussi pratiqué en clinique courante. Il a été analysé au chapitre 2. **Il a l'intérêt en recherchant le rythme de récurrence propre à chaque patient, d'être un traitement « sur mesure » préservant l'AV par des IVTs programmées.**

Le **ranibizumab** constitue actuellement le traitement de référence de la DMLA exsudative. Les résultats des études princeps^(16,17) ont montré une **amélioration moyenne de l'AV de 6,6 à 10,7 lettres après deux ans de traitement mensuel**, rompant ainsi définitivement avec la notion de perte inexorable, même moindre, de l'AV des traitements antérieurs (photocoagulation au laser, Thérapie PhotoDynamique).

La **transposition dans la « vraie vie »** de l'utilisation du ranibizumab a montré un **gain d'AV inférieur à celui obtenu avec les études Pivots**. Cette différence entre les résultats des études cliniques prospectives contrôlées et les résultats de l'utilisation du ranibizumab en clinique courante, a été mise en évidence par l'étude Horizon à trois ans, (Étude d'extension des études pivots Marina, Anchor et Focus).⁽¹⁸⁾

Dans cette étude d'extension ouverte de phase IV, 853 patients ont été suivis tous les 3 à 6 mois et retraités au besoin, avec des critères de retraitement non précisés par le protocole et laissés à l'appréciation de l'investigateur.

Trois ans après le début de l'étude Horizon, l'AV a baissé en moyenne de 9 lettres, perdant ainsi le bénéfice des 2 premières années des études pivots.

Il apparaît clairement que l'insuffisance de suivi rime avec insuffisance de traitement et avec perte d'AV.

Cette notion est étayée par de nombreuses études prospectives dont la première, **PRONTO**⁽¹⁹⁾. **Cette étude a prouvé qu'un suivi strictement mensuel assorti d'un traitement PRN pouvait résulter en un gain moyen d'AV de 11,1 lettres avec 9,9 IVTs en 2 ans.**

Ces résultats, comparables à ceux obtenus par un traitement fixe mensuel, mais avec deux fois moins d'IVTs sur deux ans, ont redonné l'espoir de voir enfin transposé dans la vraie vie, l'espoir de maintenir et d'améliorer l'AV des patients.

D'autres grandes études^(20, 21) **ont confirmé la possibilité d'obtenir à deux ans une amélioration de l'AV, dès lors que les patients sont suivis mensuellement et retraités « au besoin » (PRN) avec des critères de retraitement rigoureux.**

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

Deux études observationnelles, rétrospectives, ont permis d'établir un état des pratiques en France.

L'étude LUMIERE conduite en 2010⁽¹⁵⁾ et portant sur 551 patients de 16 centres de rétine médicale, a montré que sur 1 an, les patients avaient 8,6 visites en moyenne au lieu de 12 prévues par le schéma fixe mensuel, et que le nombre d'IVTs était de 5,1. L'AV était significativement inchangée avec un gain de 3,2 lettres à 1 an.

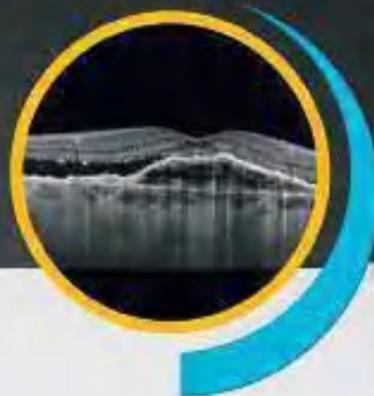
Aucun patient n'a bénéficié du suivi mensuel recommandé.

Un an plus tard, l'étude TWIN⁽²²⁾ également observationnelle, rétrospective portant sur 881 patients de 21 centres français de rétine médicale, a montré qu'il y avait une **amélioration dans le respect de la phase d'induction**, une **diminution** significative de **décalage de la première IVT**, une **augmentation du nombre d'IVT** à 5,6 IVTs par an alors que le **nombre de visites a paradoxalement diminué**. Cette diminution serait liée à la mise en place de nouvelles pratiques telles que le **PRN renforcé** (plusieurs IVTs mensuelles sont réalisées après une récurrence (à l'instar de l'étude IVAN), et du **T&E**⁽²³⁾ qui diminue forcément le nombre de visites.

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

Les résultats préliminaires de l'étude observationnelle Luminous⁽²⁴⁾ ont été présentés au World Ophthalmology Congress (WOC-2014). Cette étude multicentrique, menée dans plus de 40 pays et 600 sites, étudie **l'efficacité et la tolérance à long terme (5 ans) du ranibizumab 0,5 mg** chez 30 000 patients traités en pratique clinique courante. Au regard des données intermédiaires présentées, le ranibizumab **semble pérenniser le maintien de l'AV** (perte < 3 lettres seulement) indépendamment de la durée du traitement antérieur par le ranibizumab à l'inclusion dans l'étude.⁽²⁵⁾

Ainsi, même si la transposition dans la vraie vie a pu donner des résultats inférieurs à ceux initialement espérés⁽²⁶⁾, **les Anti-VEGF ont réduit de moitié l'incidence des cécités dans le monde**, selon des études menées au Danemark⁽²⁷⁾, en Israël⁽²⁸⁾ et en Écosse⁽²⁹⁾. En outre, Sloan et al.⁽³⁰⁾ ont rapporté une **réduction de 46 % de la probabilité de perte sévère d'AV dans la DMLA aux USA depuis l'avènement des Anti-VEGF.**



AVIS D'EXPERT*

Le traitement par les Anti-VEGF non sélectifs dans la DMLA exsudative est efficace si le suivi est adapté au patient et au praticien. L'essentiel est de guetter la récurrence et de la traiter très rapidement pour ne pas laisser s'installer le cortège de complications (hémorragie, exsudats lipidiques, fibrose) qui va inexorablement entraîner la baisse irrémédiable de l'AV. **Si le praticien peut assurer un suivi mensuel, alors le schéma PRN peut être préconisé car il a prouvé son efficacité comparée au régime fixe mensuel.** En revanche si le suivi mensuel est problématique alors **des stratégies de PRN renforcé ou de T&E sont d'excellentes alternatives**, permettant de **réduire le nombre de visites tout en maîtrisant l'évolution de la maladie par des IVTs planifiées.**

Les premières études sur des yeux naïfs retrouvent un nombre d'IVTs similaires pour les deux Anti-VEGF à 6 mois et à 1 an aux États Unis, correspondant à une impossibilité de rigueur quant aux intervalles de contrôle et de suivi⁽³¹⁾.

D. Possibilité de switch

AVIS D'EXPERT**

Le **switch d'une molécule à l'autre** peut être utilisé en pratique courante en cas de **persistance d'activité après un traitement bien conduit ou en cas de récurrence**. Un phénomène d'échappement à l'efficacité thérapeutique ou une saturation de celle-ci peuvent être un facteur explicatif de l'efficacité d'un « switch ». **Cependant, aucune étude institutionnelle, randomisée, prospective, multicentrique n'est encore publiée**^(32; 33).

Toutes les études switch (sur 3 ; 4 ; 4,5 ; 6 ou 12 mois) vers l'aflibercept, montrent une **amélioration anatomique rapide et au minimum, une stabilisation de l'AV**^(6-12, 34-37).

Quatre études ont rapporté un gain statistiquement significatif d'une ligne d'AV^(7, 11, 35, 36). La plupart de ces études ont aussi porté sur une forme clinique avec DEP considérés résistants, s'affaissant significativement après le switch⁽⁶⁻¹²⁾.

Après le switch, le nombre moyen d'IVTs variait de 2,73 à 5,6 sur 6 mois^(6-8, 34-36) (en fixe, le nombre prévu théorique est de 6 IVTs sur 6 mois).

Sur 12 mois, **l'AV est restée stable** (en moyenne 20/63) et la **CMT a significativement diminué**. Ces résultats ont aussi été retrouvés chez les patients précédemment « sous optimaux » ayant un œdème maculaire ou du fluide sous rétinien à l'induction⁽¹²⁾.

AVIS D'EXPERT*

Le fait de stabiliser l'AV et d'assécher rapidement la rétine de patients considérés jusqu'alors « sous optimaux », ayant déjà précédemment reçu un grand nombre d'IVTs, **laisse présager d'une avancée non négligeable : celle de réussir à diminuer le nombre d'IVTs nécessaires chez ces patients tout en stabilisant l'AV.**

On peut émettre l'hypothèse que l'altération des photorécepteurs serait précoce dans l'évolution de la maladie et expliquerait que l'AV se stabilise sans gain supplémentaire.

E. Conclusion

Pour éviter des rebonds de l'activité néovasculaire, des récurrences et/ou des complications extensives susceptibles de détériorer définitivement la fonction visuelle, **seul un examen complet ophtalmologique se basant sur des mesures quantifiables objectives, reproductibles et répétées selon un protocole bien établi et bien expliqué**, peut optimiser l'efficacité de ce type de traitement par Anti VEGF.

Lors du **bilan initial**, l'AV en ETDRS, l'examen du fond d'œil documenté par les clichés monochromatiques et couleurs, sont associés à ceux de l'angiographie rétinienne et choroïdienne couplés à l'OCT (Map et lignes haute résolution).

La surveillance se fait sur l'AV et les rétino-OCT des 2 yeux, sans nécessiter d'angiographie en période d'amélioration et de stabilité, avec angiographies lors de récurrences, aggravation, complications ou non réponse aux traitements.

Le second œil devra nécessiter la réalisation d'un bilan complet (cf. initial) en cas de bi latéralisation.

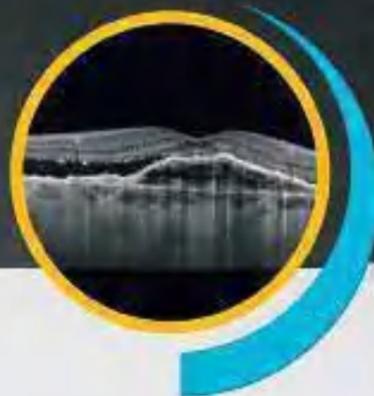
Les deux Anti-VEGF non sélectifs ont obtenu une AMM et le remboursement à 100 % en France dans l'indication des NVC rétro fovéaux décompensés liés à la DMLA et s'utilisent en première intention^(2; 38; 39).

Les premiers résultats de switch dans les DEP vascularisés montrent une réduction de la CMT rapide. Tout au long du traitement, un switch d'une molécule ou de l'autre peut être proposé pour vaincre un éventuel phénomène de tachyphylaxie. À ce jour, nous n'avons pas encore de publication sur les « switch back » qui devraient aussi montrer une certaine efficacité.

* Docteur Hassiba Oubraham - Mebroukine, Ophtalmologiste 1, rue Pougin de la Maisonneuve. 45200 Montargis.

** Docteur Florence Coscas, Service hospitalo universitaire de Créteil, Paris Est / Centre Ophtalmologique de l'Odéon.

* Docteur Florence Coscas, Service hospitalo universitaire de Créteil, Paris Est / Centre Ophtalmologique de l'Odéon.



Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé. RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE - Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique - ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE. Juin 2012.
2. Haute Autorité de Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - EYLEA®. avis 3 avril 2013.
3. Coscas F et al. Optical Coherence Tomography Identification of Occult Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007, Vol. 144, 4, pp. 592-599.
4. Combined fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography. Imaging of classic choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration before and after intravitreal ranibizumab injections. *Retina.* 2012, Vol. 32, 6, pp. 1069-76.
5. Coscas G et al. Hyper reflective dots: a new SD-OCT entity for follow up and prognosis in exudative AMD. *Ophthalmologica.* 2013, Vol. 229, 1, pp. 32-7.
6. Cho H et al. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *Br J Ophthalmol.* 2013, Vol. 97, 8, pp. 1032-5.
7. Kumar N et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age degeneration. *Retina.* 2013, Vol. 33, 8, pp. 1605-12.
8. Wykoff CC et al. Aflibercept treatment for patients with exudative age-related macular degeneration who were incomplete responders to multiple ranibizumab injections (TURF trial). *Br J Ophthalmol.* 2014, Vol. 0, pp. 1-5.
9. Ho VY et al. Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol.* 2013, Vol. 156, 1, pp. 23-28.
10. Fassnacht-Riederle H et al. Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti-VEGF therapy in neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014 open access.
11. Patel KH et al. Continuing Medical Education: Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age related degeneration refractory to bevacizumab and ranibizumab. *Eye.* 2013, Vol. 27, pp. 663-668.
12. Hall LB et al. Aflibercept in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Previously Treated Patients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014, Vol. 30, 4, pp. 346-52.
13. Shah VP et al. SUBRETINAL HYPERREFLECTIVE EXUDATION ASSOCIATED WITH NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *RETINA.* 2014, Vol. 0, pp. 1-8.
14. Ores R et al. Grey hyper-reflective subretinal exudative lesions in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2014 May 1.
15. Cohen S.Y. 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.* 2012, Vol. 0, pp. 1-8.
16. MARINA Study Group, Rosenfeld PJ et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006, Vol. 355, pp. 1419-31.
17. 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.
18. Singer MA et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012, Vol. 119, 6, pp. 1175-83.
19. 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.
20. Ho A. et al. Twenty-four-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2014, Vol. 9, 14, pp. 0429-1.
21. 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.
22. Oubraham H. et al. The TWIN Study. Changes in VA in patients with wet AMD diagnosed since 2010 and treated by ranibizumab in daily clinical practice. *ARVO.* 2013 Poster 3821.
23. 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.
24. Holz FG & LUMINOUS Steering Committee. Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. *Br J Ophthalmol.* 2013, Vol. 97, 9, pp. 1161-7.
25. LUMINOUS Study Group Mitchell P. et al. Ranibizumab in the real world clinical setting: results from the one year interim analysis of the LUMINOUS study. 2011.
26. Dhoot DS, Kaiser PK. Ranibizumab for age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther.* 12, 2012, Vol. 3, pp. 371-81.
27. Bloch SB et al. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol.* 2012, Vol. 153, 2, pp. 209-13.
28. Skaat A et al. Time trends in the incidence and causes of blindness in Israel. *Am J Ophthalmol.* 2012, Vol. 153, 2, pp. 214-21.
29. Cackett P et al. Intravitreal ranibizumab treatment of wet macular degeneration in SE Scotland – effect on blindness rates and 5 year follow up data. Presented at ARVO, Seattle WA, USA : s.n., 2013.
30. Sloan FA, Hanrahan BW. The effects of technological advances on outcomes for elderly persons with exudative age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2014, Vol. 132, 4, pp. 456-63.
31. Johnston SS et al. Retrospective analysis of first-line anti-vascular endothelial growth factor treatment patterns in wet age-related macular degeneration. *Adv Ther.* 2013, Vol. 30, 12, pp. 1111-27.
32. Forooghian F. et al. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2009, Vol. 29, pp. 723-731.
33. Salling Eghoj M. et al. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol.* 2012, Vol. 96, pp. 21 -23.
34. Bakall B et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol.* 2013, Vol. 156, 1, pp. 15-22.
35. Chang AA et al. Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2014, Vol. 121, 1, pp. 188-92.
36. Heussen F.M et al. Clinical outcomes after switching treatment from intravitreal ranibizumab to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013.
37. Yonekawa Y et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2013, Vol. 156, 1, pp. 29-35.
38. Résumé des Caractéristiques du Produit EYLEA®. 2014.
39. Résumé des Caractéristiques du Produit Lucentis. 2014.

POSTFACE

DU DOCTEUR MARTINE MAUGET-FAYSSE

Le traitement de la DMLA exsudative

évolue très vite depuis 10 ans. Les progrès sont très rapides et tellement excitants !

Dans un avenir proche, on peut déjà prévoir que la prise en charge des patients tiendra compte de nouveaux marqueurs, de mutations génétiques spécifiques, de facteurs environnementaux, du « métabolome »... : cela permettra à n'en pas douter, une médecine personnalisée, plus adaptée aux profils de chacun et donc plus performante.

La lecture de ce livre, agrémenté de Cas Cliniques, est essentielle, car elle rappelle clairement les schémas de traitement à suivre en pratique courante et servira utilement de modèle.

Ce livre, écrit par des Ophtalmologistes français très impliqués dans le traitement de la DMLA guidera l'Ophtalmologiste d'aujourd'hui et de demain, pour qu'il puisse donner le maximum de chance à son patient de conserver la meilleure acuité visuelle et de garder la meilleure qualité de vie possible malgré sa DMLA.

GLOSSAIRE



- **ACR** : Anastomose Chorio-Rétinienne
- **ADHR** : Aire Dense Hyper Réflective intra-rétinienne
- **AEP** : Altérations de l'Épithélium Pigmentaire
- **AF** : Angiographie à la Fluorescéine
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **ANCHOR** : Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization (CNV) in Age-related Macular Degeneration
- **AV** : Acuité Visuelle en EDTRS
- **BAV** : Baisse d'Acuité Visuelle
- **CATT** : Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials.
- **CMT** : Épaisseur Maculaire Centrale
- **DEP** : Décollement de l'Épithélium Pigmentaire
- **DEP FV** : Décollement de l'Épithélium Pigmentaire Fibro Vasculaire
- **DMLA** : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
- **DSR** : Décollement Séreux Rétinien
- **EP** : Épithélium Pigmentaire
- **GEFAL** : Groupe D'étude Français Avastin Versus Lucentis Dans La DMLA Néovasculaire
- **HARBOR** : phase III, double-masked, multi center, randomized, Active treatment-controlled study of the efficacy and safety of 0.5 mg and 2.0 mg Ranibizumab administered monthly or on an as-needed basis (PRN) in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **ICG** : Indocyanine Green Chorioangiography (Angiographie au Vert d'Indocyanine)
- **IVAN** : Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation.
- **IVT** : Injection Intra-Vitréenne
- **KPS** : Kératite Ponctuée Superficielle
- **LUMIERE** : Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice

GLOSSAIRE



- **M⁺** : présence de métamorphosies
- **M⁻** : absence de métamorphosies
- **MARINA** : Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab
In the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration
- **MAVC** : meilleure acuité visuelle corrigée
- **NEI-VFQ-25** : 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire
- **NVC** : Néo Vaisseaux Choroïdiens
- **NVO** : Néo Vaisseaux (choroïdiens) Occultes
- **NVV** : Néo Vaisseaux (choroïdiens) Visibles
- **OCT** : Optical Coherence Tomography (Tomographie à Cohérence Optique)
- **OD** : œil Droit
- **OG** : œil Gauche
- **PDT** : photodynamic therapy, photothérapie dynamique
- **PDV** : perdu de vue
- **PHR** : Points Hyper Réfléchis
- **PRN** : schéma d'injection Pro Re Nata (à la demande)
- **PRONTO** : Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients
with Neovascular AMD Treated with intra Ocular Ranibizumab study
- **SD-O CT** : Spectral Domain Optical Coherence Tomography
- **SLO** : Scanning Laser Ophthalmoscopy (Ophtalмосcope par balayage laser)
- **SUSTAIN** : Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab
in neovascular AMD
- **T&E** : schéma d'injection Treat & Extend
- **VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor (Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)
- **VIEW** : VEGF Trap-Eye : Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD
- **VPC** : Vasculopathie Polypoïdale Choroïdienne

