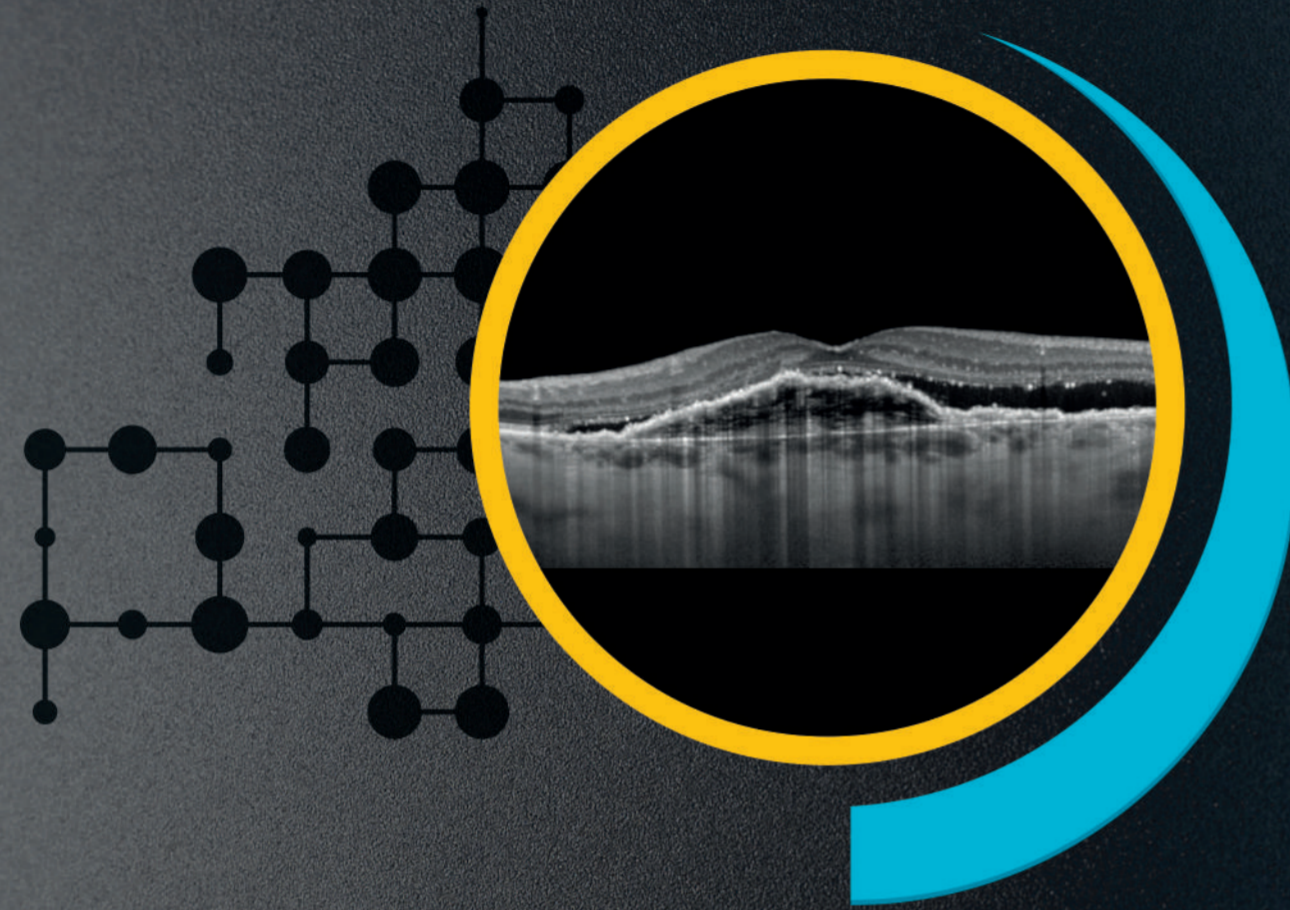


Édition spéciale :

Réflexions  
Ophtalmologiques



LA DMLA EN IMAGES

ATLAS

LA DMLA EN IMAGES

Les nouvelles possibilités stratégiques  
dans la DMLA exsudative

Dr Florence COSCAS

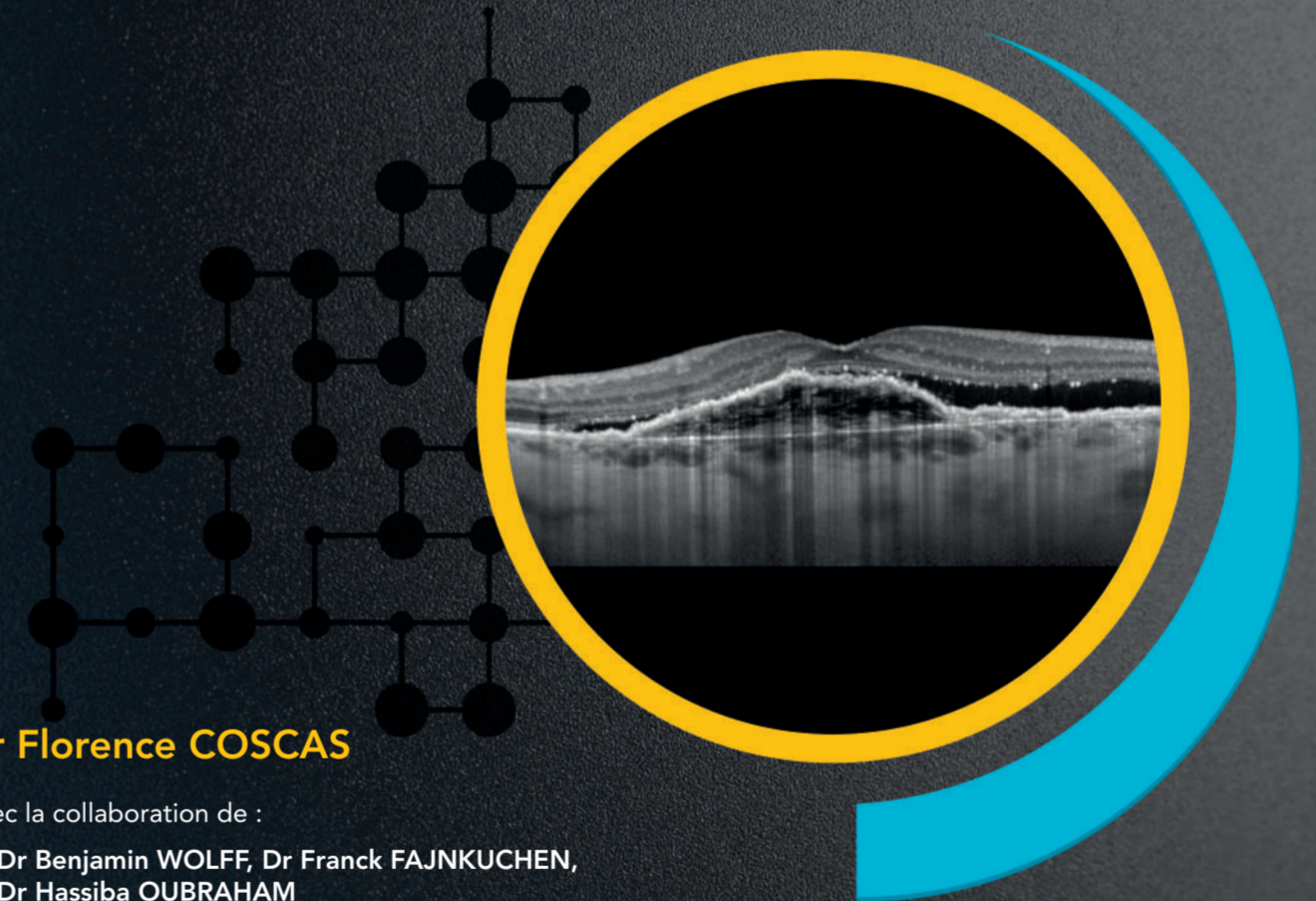
Avec la collaboration de :

Dr Benjamin WOLFF, Dr Franck FAJNKUCHEN,  
Dr Hassiba OUBRAHAM


Et la participation de :

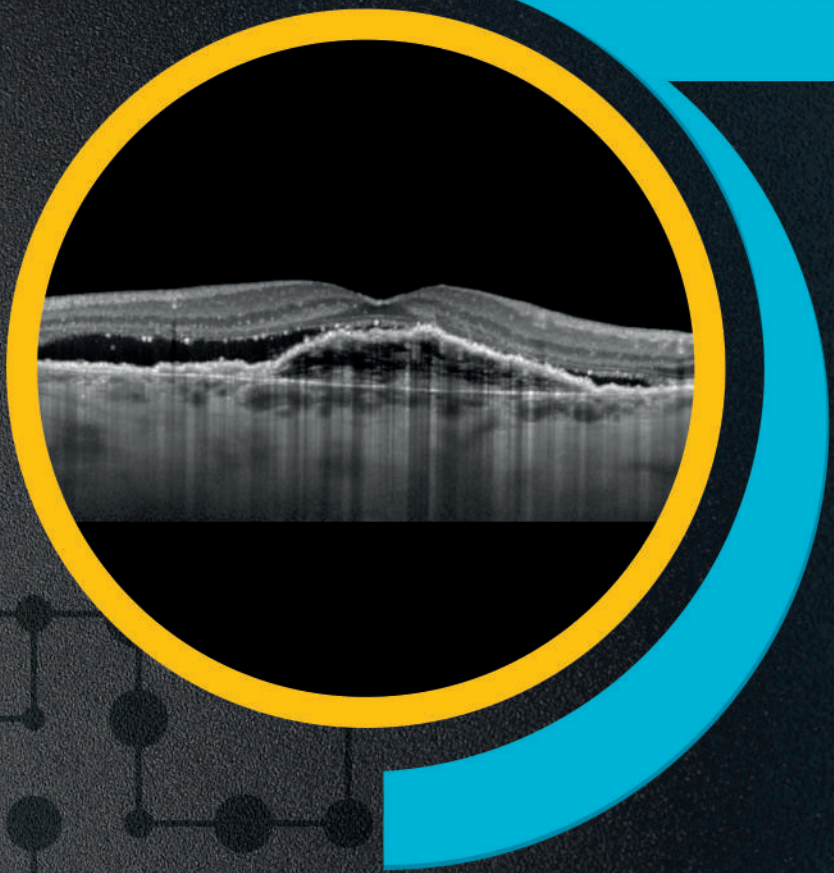
Dr Joel UZZAN, Dr Stéphane DUMAS, Dr Valérie KRIVOSIC,  
Dr Philippe KOEHRER et Dr Cyril MEILLON,  
Dr Jennyfer ZERBIB et Dr Nathanaël BENHAMOU

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  
*Uvéites* : Bahram BODAGHI  
*Neuro-ophtalmologie* : Dan MILEA  
*Ophthlmo-oncologie* : Anh Minh NGUYEN  
*Surface oculaire* : Serge DOAN,  
Antoine ROUSSEAU  
*Cornée* : Marc MURAINÉ, David TOUBOUL  
*Cataracte* : Pascal ROZOT, Patrice VO TAN,  
Hervé ROBIN  
*Contactologie* : Evelyne 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<sup>er</sup> 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

6

### 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

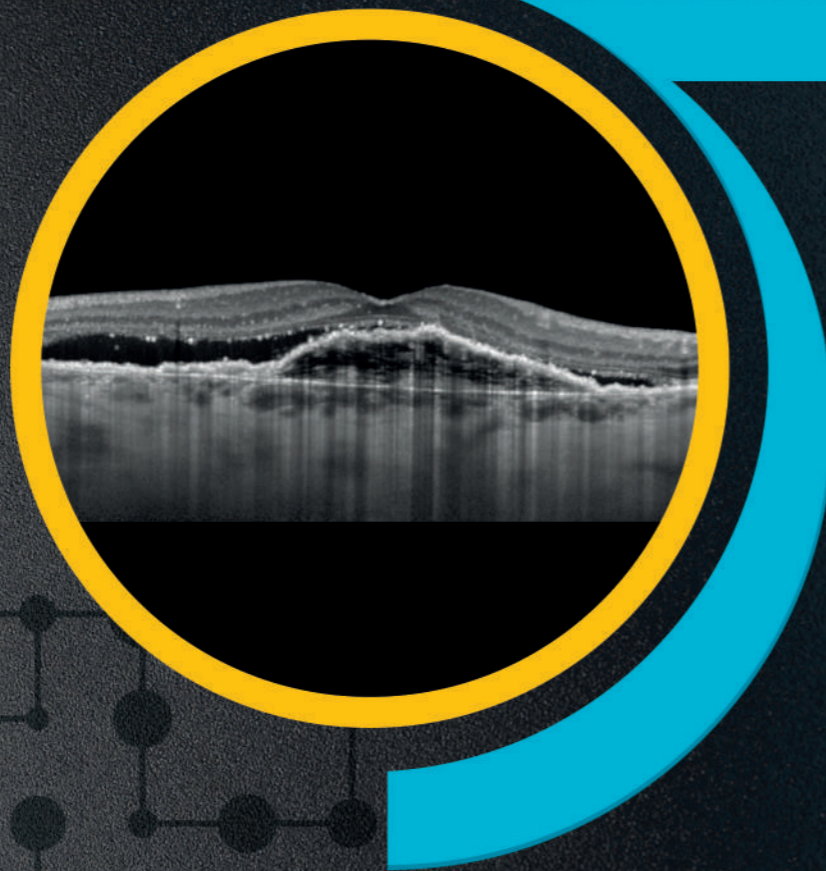
#### Les indications de traitement par Anti-VEGF

- 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. Mauguet-Faysse Glossaire

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.

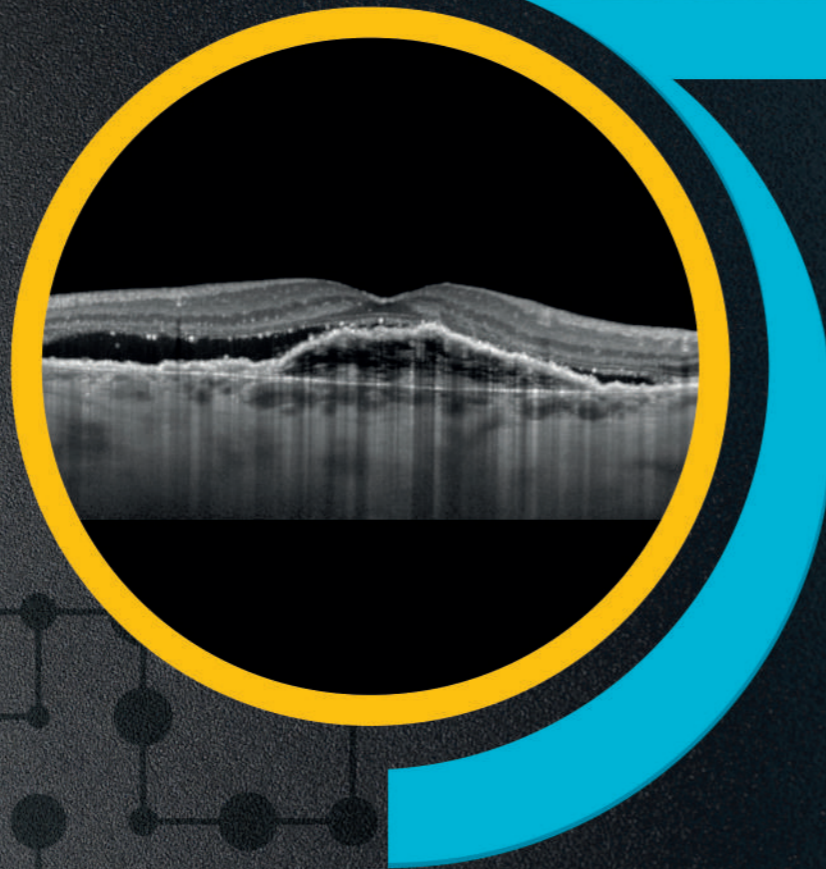
Le deuxième Atlas, qui est aujourd'hui présenté par les Auteurs Florence COSCAS, Benjamin WOLF, Franck FAJNKUCHEN, Hassiba OUBRAHAM, avec la collaboration de Joël UZZAN, Stéphane DUMAS, Valérie KRIVOSIC, Philippe KOEHRER et Cyrik MEILLON, Jennyfer ZERBIB et Nathanaël BENHAMOU, sous l'égide d'Éric SOUIED, 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.*



## 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<sup>(1, 2)\*</sup>.

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<sup>(3)</sup>. 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<sup>(2, 4)</sup>. 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<sup>(5)</sup>.

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'Age : prise en charge diagnostique et thérapeutique - argumentaire scientifique. Juin 2012.

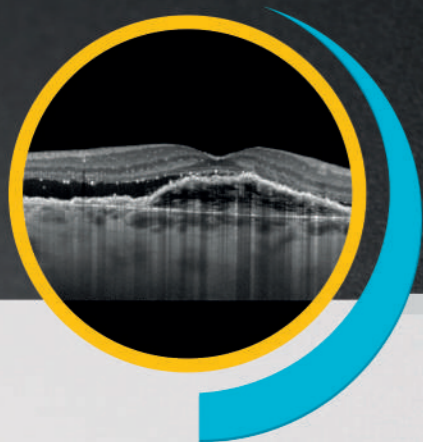
5. Avis de la commission de la transparence - Avastin. Décembre 2012.



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

<b>A. Méthode Protocoles PRN</b> .....	14
<b>1.</b> Les études avec un protocole de traitement strictement similaire à PRONTO .....	15
<b>2.</b> Protocoles PRN avec une seule injection lors de l'induction .....	15
<b>3.</b> Protocoles PRN « renforcé » et « capé » .....	16
<b>B. Passage d'un protocole mensuel à un protocole PRN</b> .....	17
<b>C. Le PRN en pratique clinique courante</b> .....	17
<b>D. Discussion</b> .....	17
<b>E. Conclusion</b> .....	18
<i>Bibliographie</i> .....	19





## 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<sup>(1-3)</sup> (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)<sup>(4)</sup> 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.

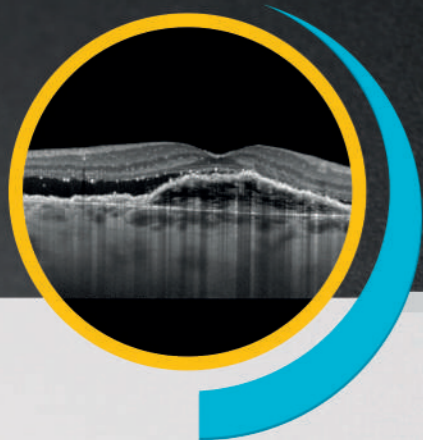
### 1. Les études avec un protocole de traitement strictement similaire à PRONTO

- L'étude SUSTAIN<sup>(5)</sup> 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<sup>(6)</sup> 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<sup>(7)</sup> 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<sup>(8)</sup> (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 Ophtalmologique Rothschild, 25-29 Rue Manin, Paris 19.



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

- L'équipe de Créteil<sup>(9)</sup> 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<sup>(10)</sup>. 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<sup>(11)</sup> ont introduit le concept d'un « traitement des récurrences » 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 récurrences 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 récurrence 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<sup>(12)</sup> (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<sup>(13)</sup> 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<sup>(14)</sup> (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<sup>(8)</sup>, 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

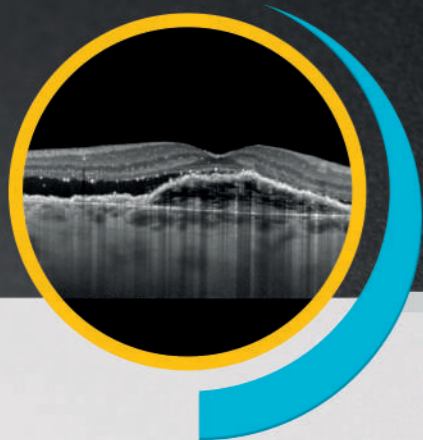
En pratique clinique courante, la réalisation de contrôles mensuels stricts avec retraitements à la demande est souvent difficile à mettre en œuvre.

- Cohen et al<sup>(15)</sup>, 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)<sup>(16)</sup> 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<sup>(17)</sup> (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



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<sup>(6,8)</sup> 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.**

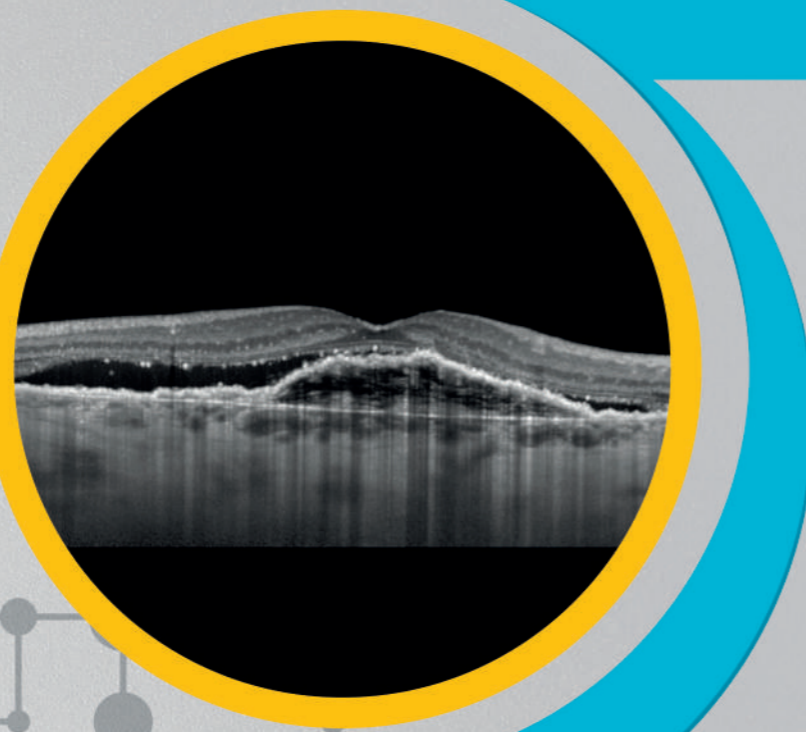
La sensibilisation de la population âgée au traitement de la DMLA montre une nette amélioration de la compliance des patients qui s'investissent de plus en plus pour conserver leur vision, et acceptent d'autant mieux une surveillance rapprochée.

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

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

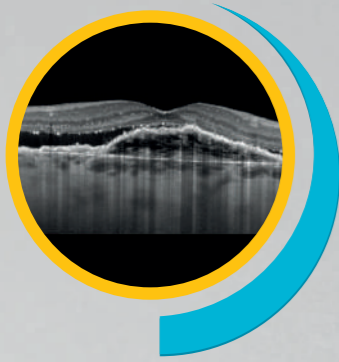
1. DEP FV bon répondeur : exemple de PRN mensuel<sup>(a)</sup>
2. DEP résistant par extension des NVC au sein d'un DEP FV : exemple de PRN renforcé<sup>(a)</sup>
3. DEP FV plus évolué d'emblée, réactif aux Anti-VEGF mais dont la cicatrisation est de mauvaise qualité<sup>(a)</sup>
4. DEP bon répondeur,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

### C. Anastomose Chorio Rétinienne (ACR)

1. ACR, bon répondeur<sup>(a)</sup>
2. ACR, bon répondeur 36 mois<sup>(a)</sup>

(a) Cas cliniques présentés par le Docteur Florence Coscas

(b) Cas clinique présenté par le Dr Stéphane Dumas



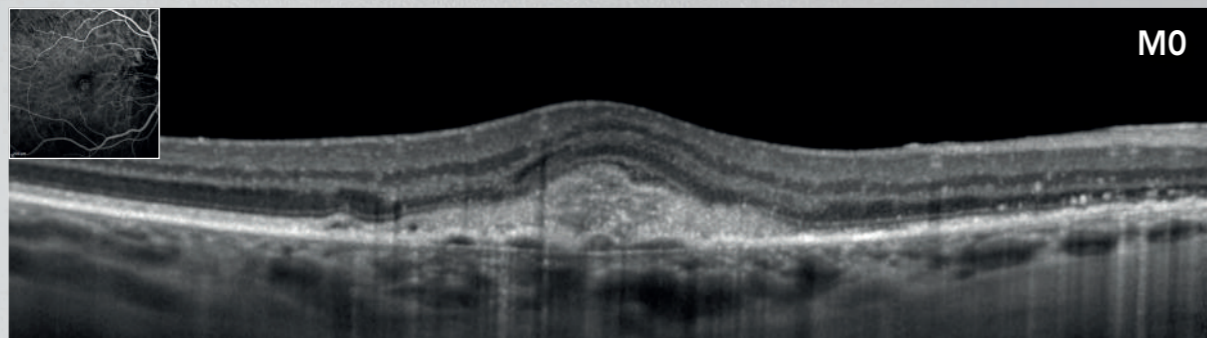
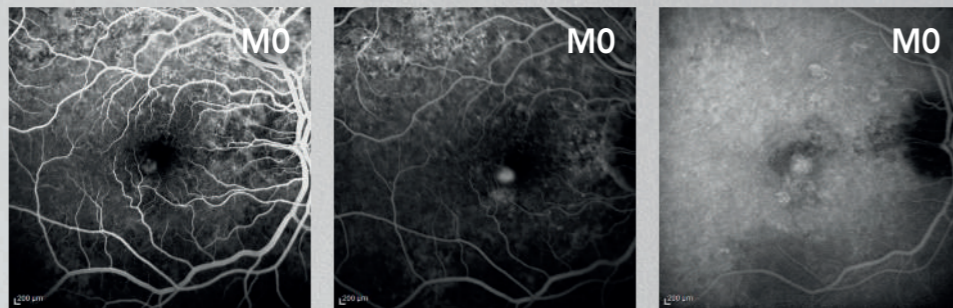
## CAS CLINIQUES SCHÉMA « PRN »

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

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

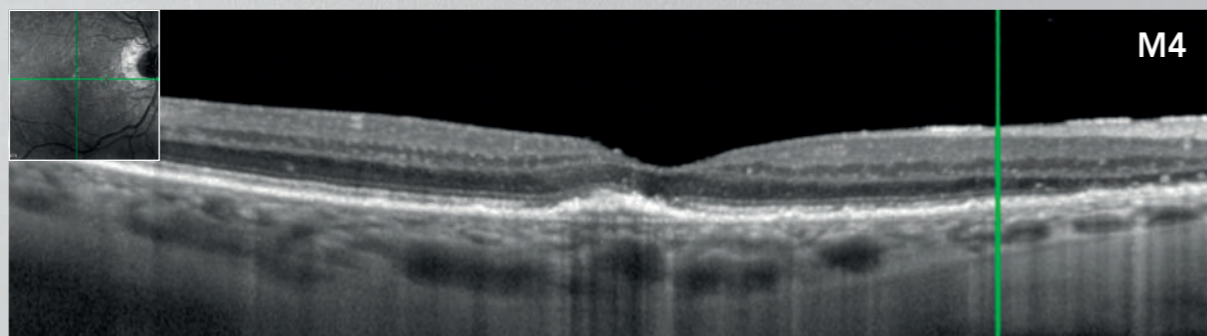
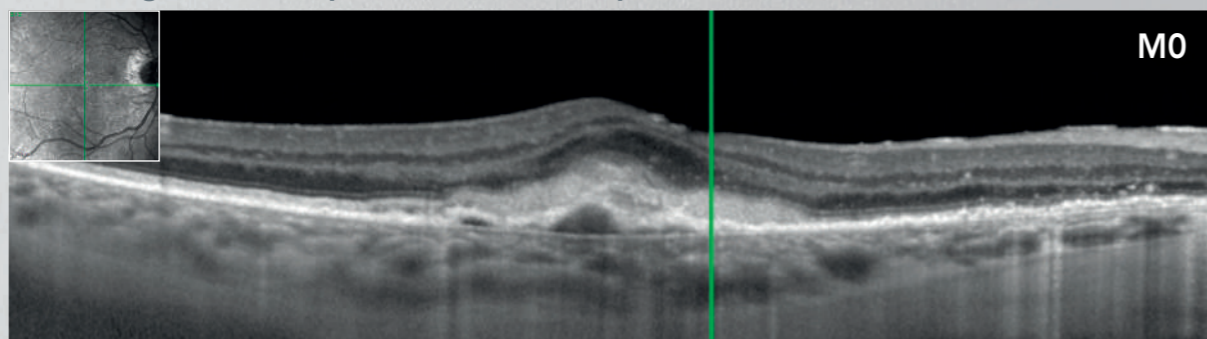
À l'inclusion (M0) : AV 20/125 - présence de métamorphosies (M<sup>+</sup>)  
 → Induction Anti-VEGF (3 IVT : M0, M1, M2)

M0 : AV 20/125



Eye tracking M0 - M4 après induction unique

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

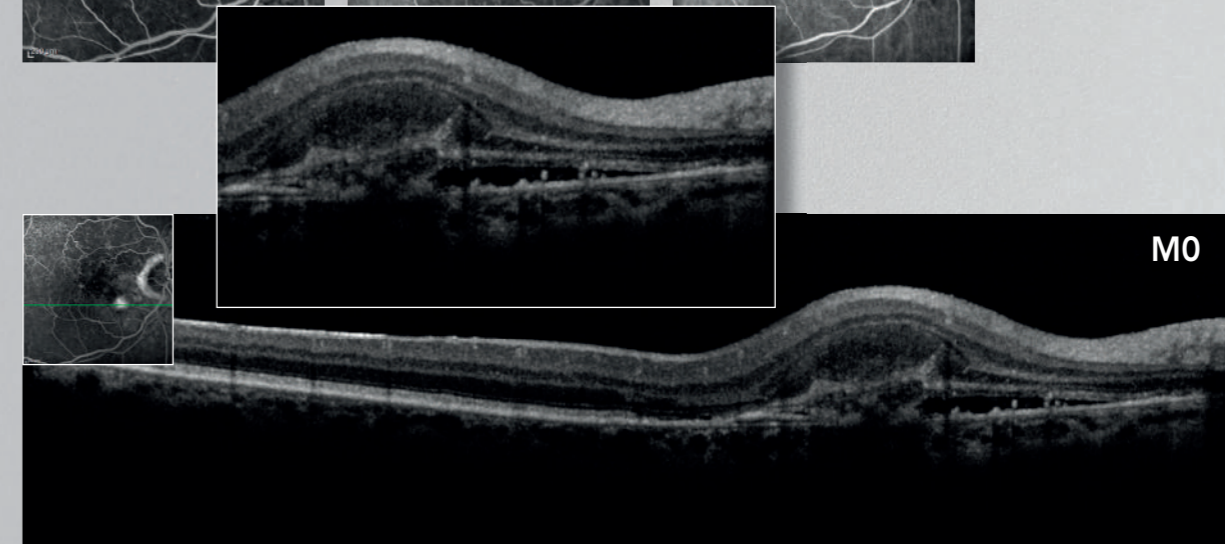
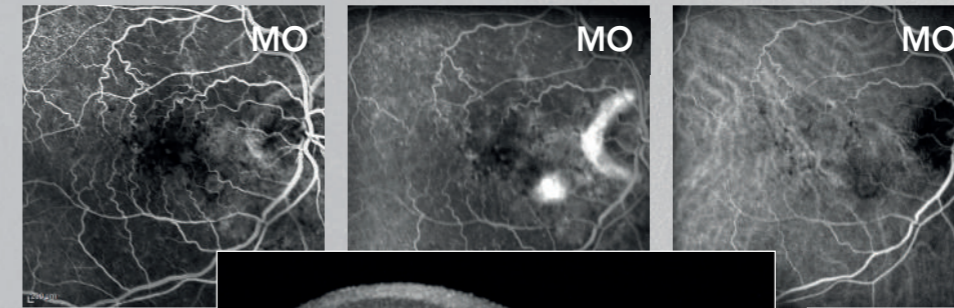


Ces NVV ont cicatrisé d'emblée après la seule phase d'induction  
 Sans récurrence ni fibrose extensive, avec un gain d'1 ligne d'AV.

#### 2. NVV bons répondeurs avec 2 récurrences sur 4 ans

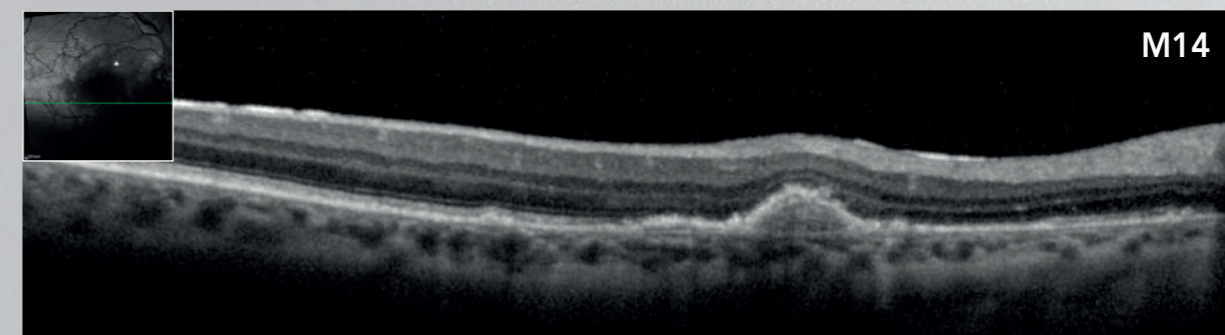
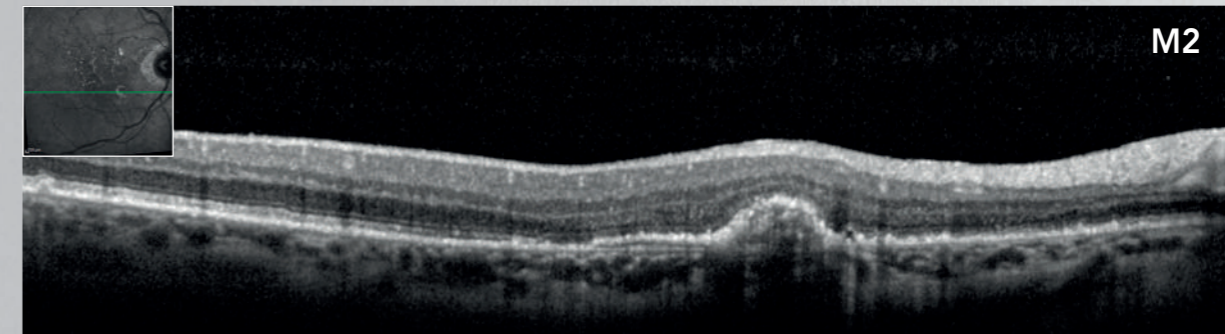
Inclusion (M0) : NVV diffusant en AF, juxta fovéaux en angiographie au vert d'Indocyanine (ICG), exsudatifs en OCT, AV 20/32  
 → Induction Anti-VEGF (3 IVT : M0, M1, M2)

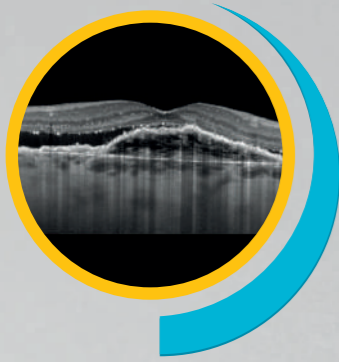
M0 : AV 20/32



M2 à M15 : surveillance mensuelle sans récurrence, fibrose sous l'Épithélium Pigmentaire (EP)

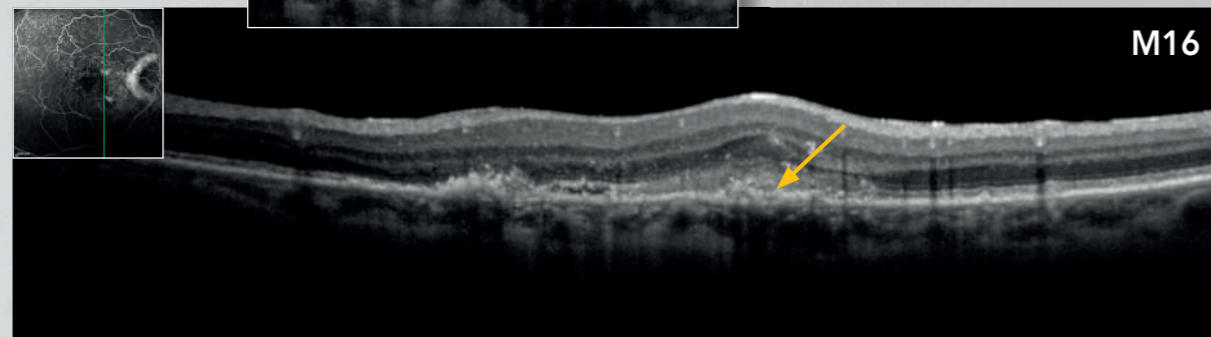
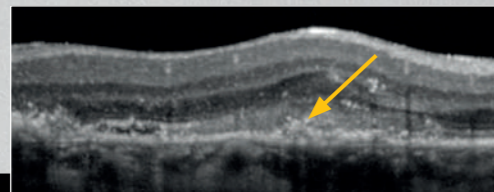
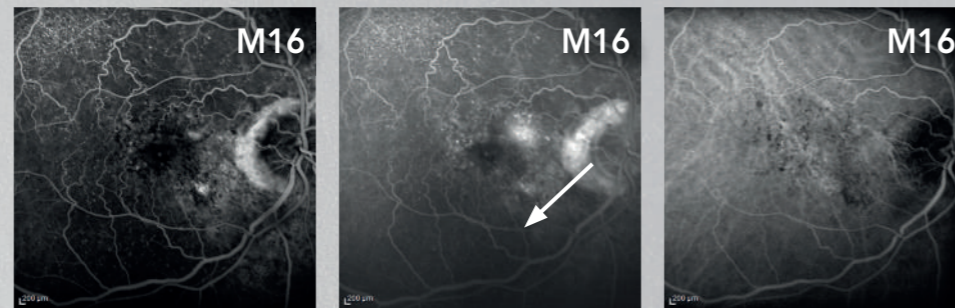
M15 : AV 20/25 - 79 lettres





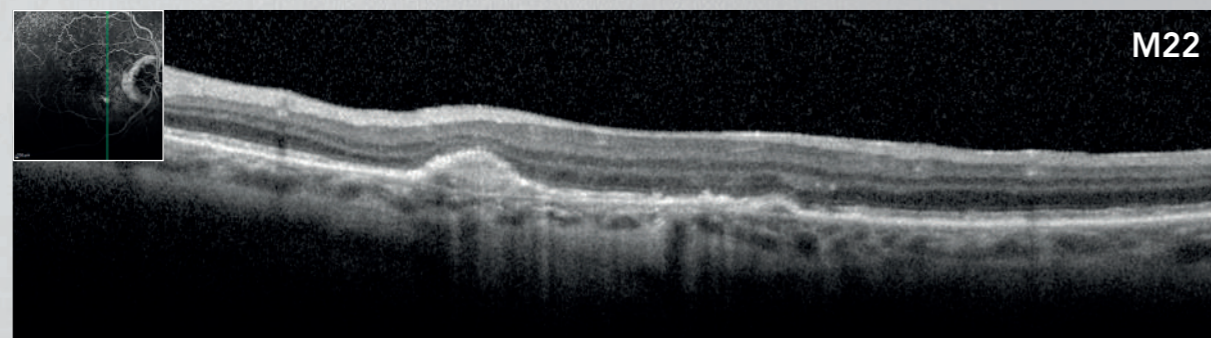
**M16** : récurrence d'un second bouquet NVV supérieur (flèche blanche) extra fovéale en AF  
 → 3 nouvelles IVTs (M16 à M18)  
 jusqu'à disparition du fluide et de l'Aire Dense Hyper Réflective intra-rétinienne (ADHR) (flèche jaune)

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



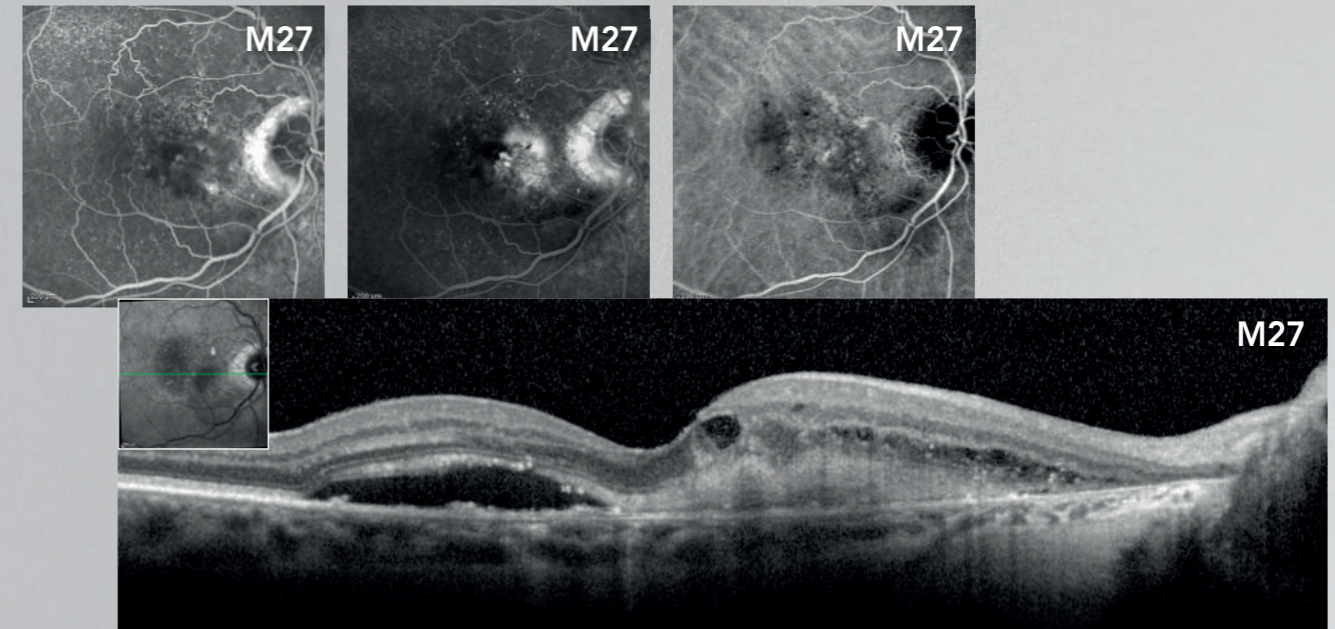
**M19 à M26** : surveillance seule durant 8 mois, AV stable, fibrose du bouquet inférieur plus marquée

**M22** : AV 20/25 - 83 lettres



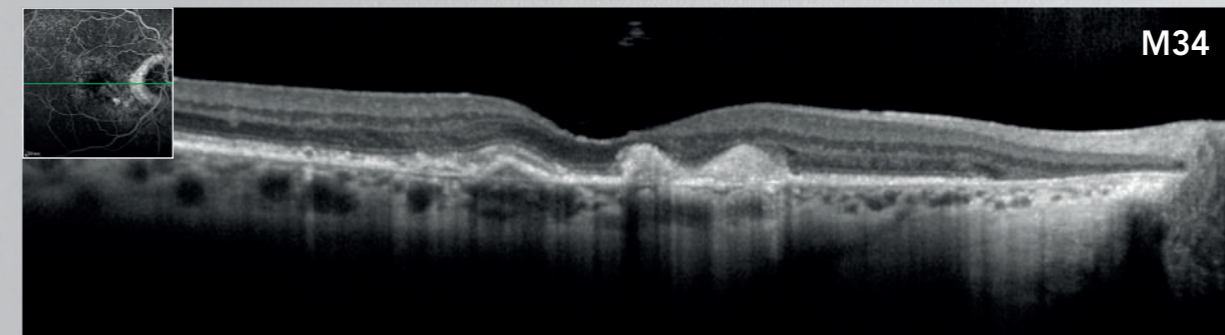
**M27**, antécédent de 6 IVTs : 2<sup>e</sup> Récidive, rétro fovéale, AV 20/63 et exsudation  
 → 5 IVTs mensuelles (M27 à M31, total de 11 IVT à M31)

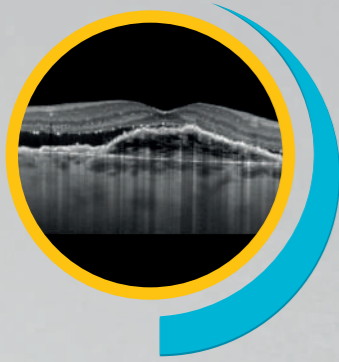
**M27** : perte de 24 lettres, AV 20/63 - 59 lettres



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

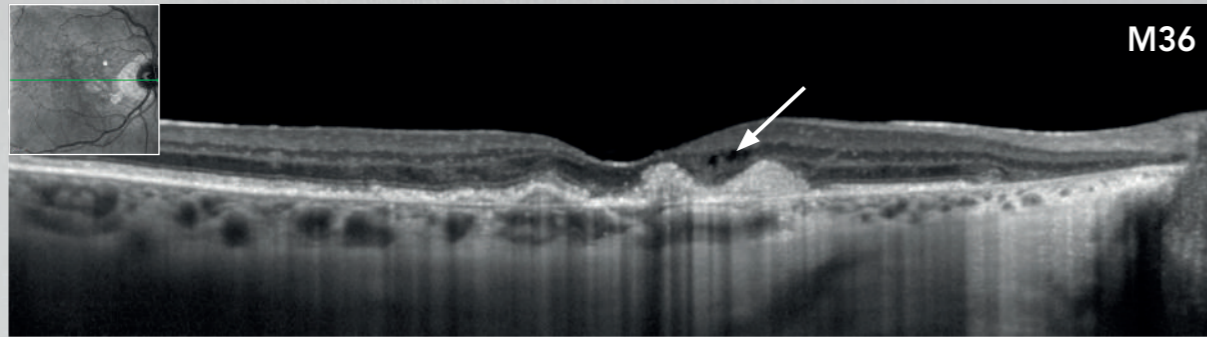
**M34** : gain de 10 lettres, AV 20/40 - 69 lettres





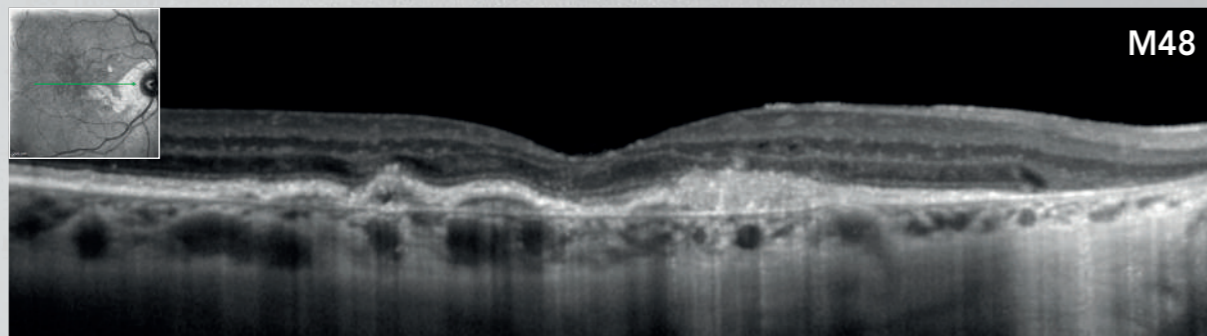
M36 : apparition de micro logettes (flèche blanche), AV 20/50  
 → 1 IVT (12<sup>e</sup> IVT) puis surveillance mensuelle sans récurrence

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 récurrence  
 → Surveillance mensuelle puis régulière

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

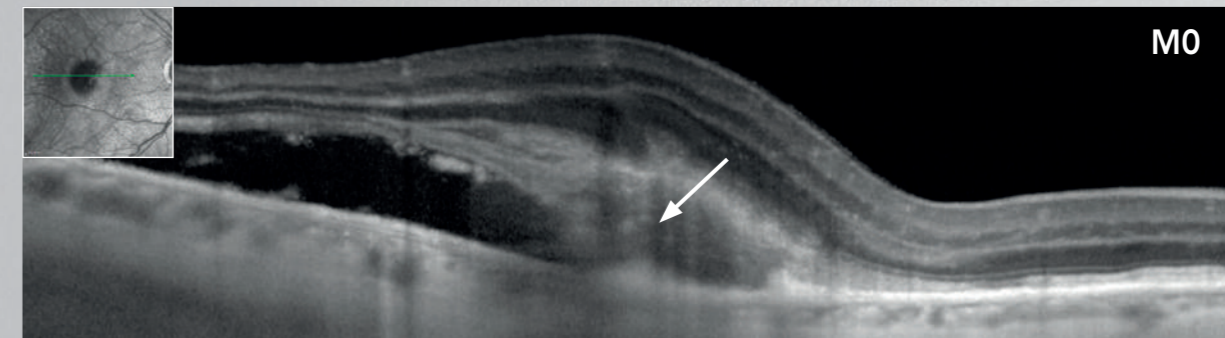
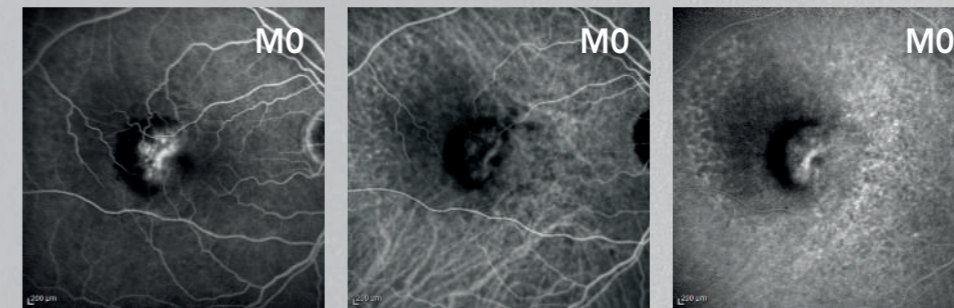


NVW bons répondeurs ayant bénéficié de 12 IVTs sur 4 ans mais avec une perte finale de 3 lignes d'AV par rapport à baseline, liée à la perte des couches externes maculaires.

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

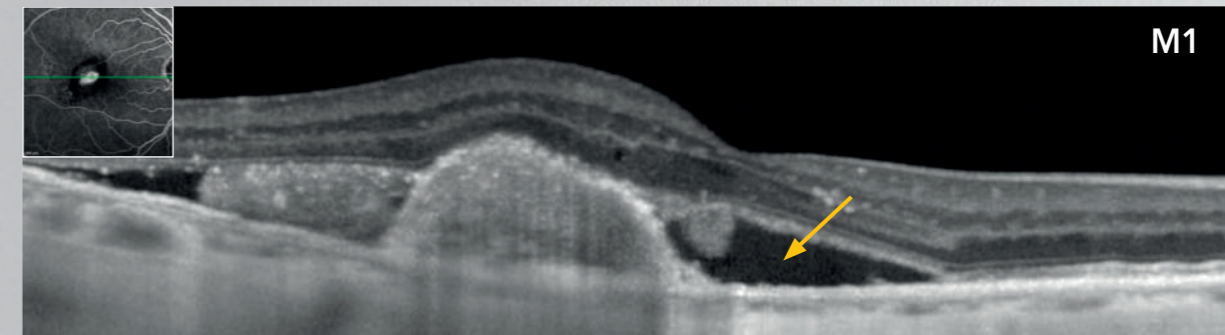
Inclusion (M0) : AV 20/80 - M<sup>+</sup>, DEP visible en OCT (flèche blanche)  
 → Induction Anti-VEGF (M0, M1, M2)

M0 : AV 20/80



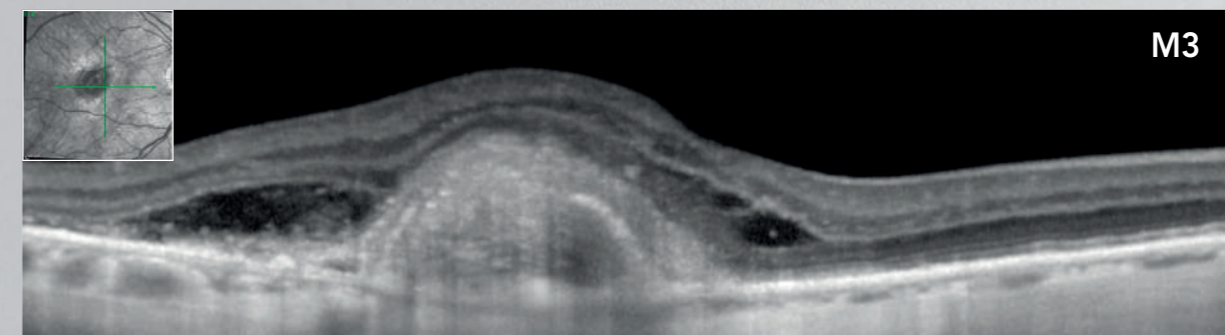
M1 : persistance du Décollement Séreux Rétinien (DSR) (flèche jaune) et ADHR  
 → Programmation d'IVTs mensuelles

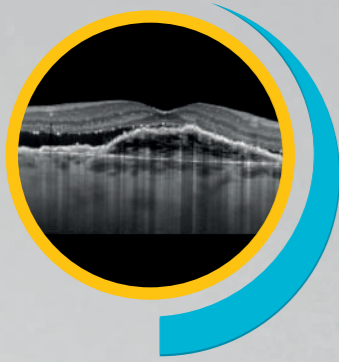
M1 : perte de 2 lignes, AV 20/125



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

M3 : AV stable à 20/125

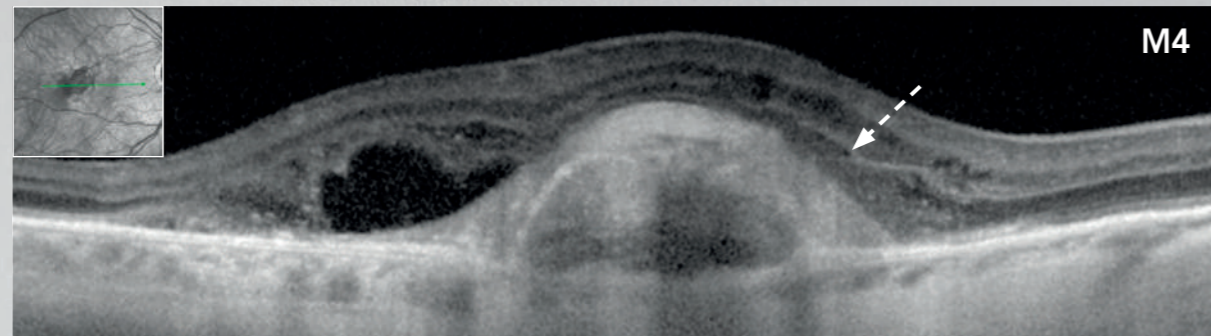




**M4** : persistance de fluide sous rétinien et du DEP partiellement réfléchif

→ Poursuite des IVTs mensuelles

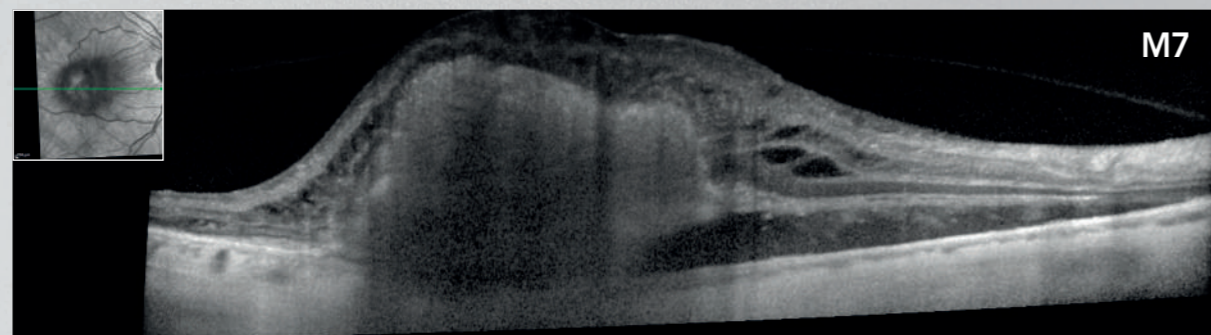
**M4** : perte de 2 lignes AV 20/200



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

→ 1 IVT si fluide et surveillance mensuelle

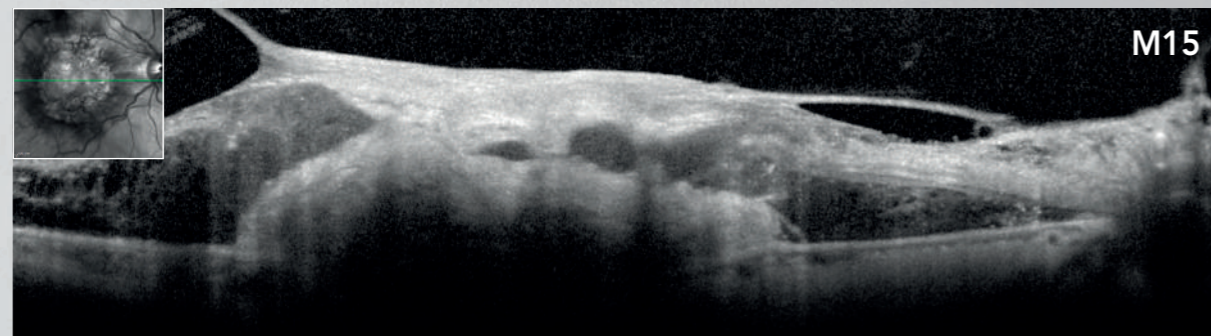
**M7** : perte majeure de 6 lignes AV 20/800



**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.

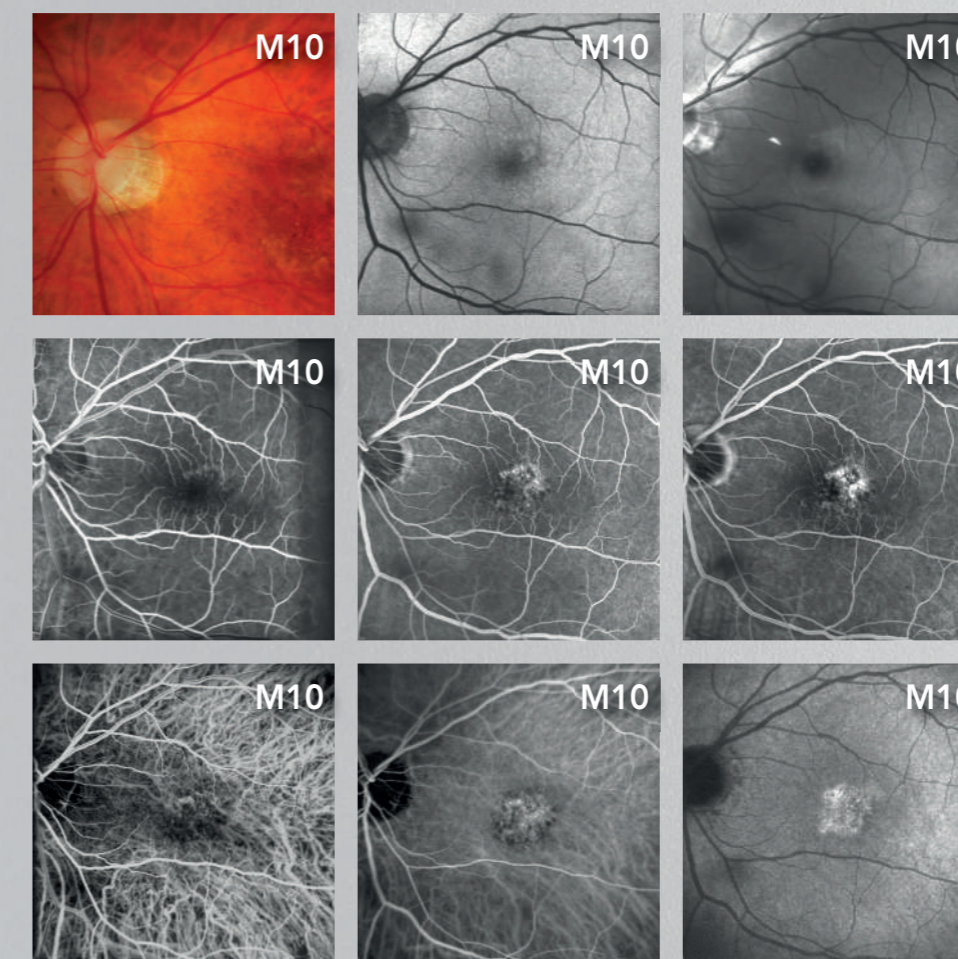
→ Induction avec un ranibizumab non sélectif (3 IVTs : M0, M1, M2)

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

→ 6<sup>e</sup> IVT d'Anti-VEGF + 1<sup>re</sup> PhotoThérapie Dynamique (PDT) à fluence et irradiance réduites.

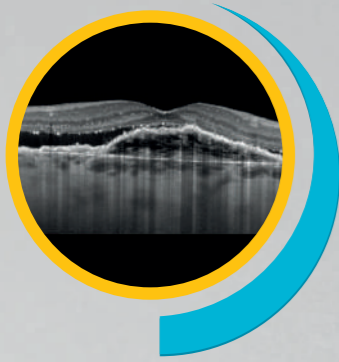
**M0** : AV 20/25 - 78 lettres

**M10** : AV stable

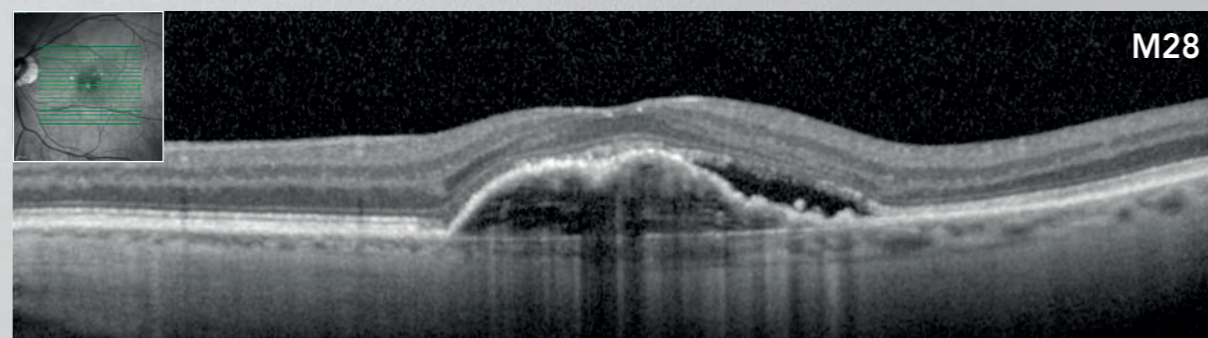
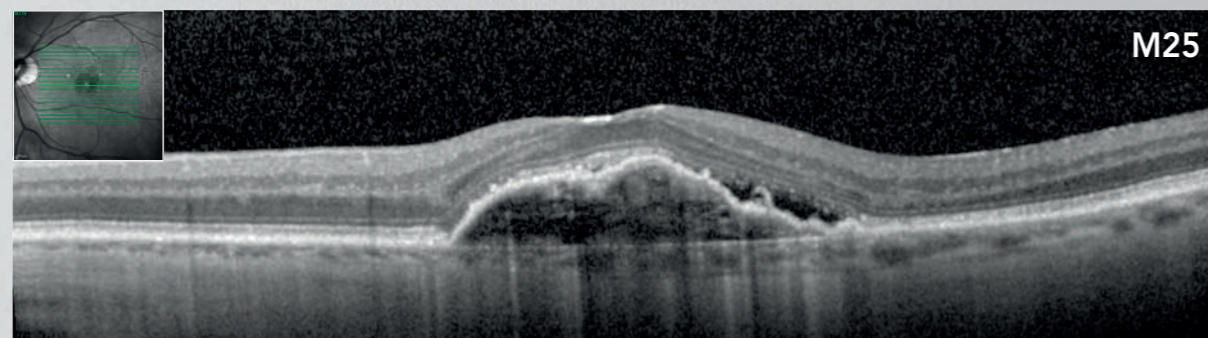
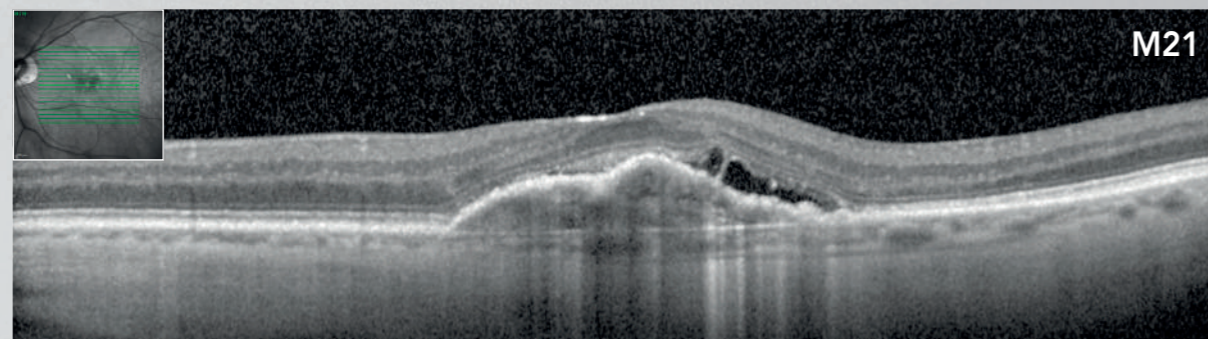
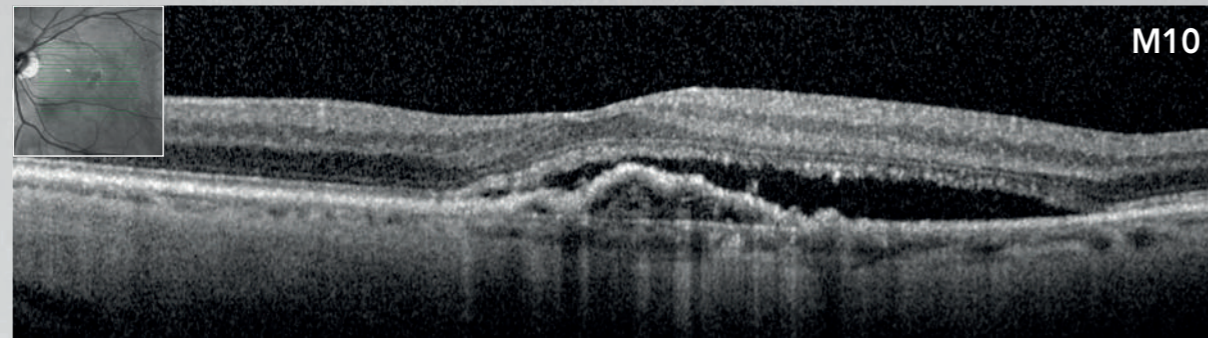


\* Cas clinique présenté par le Dr Dumas Stéphane.

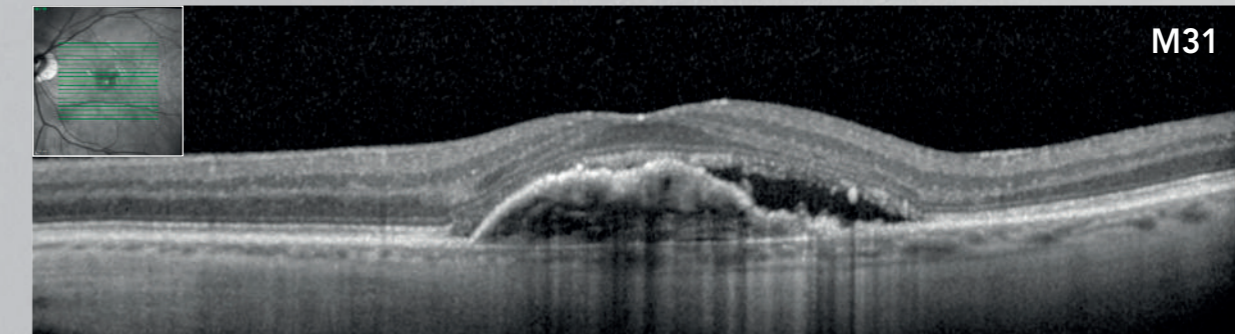




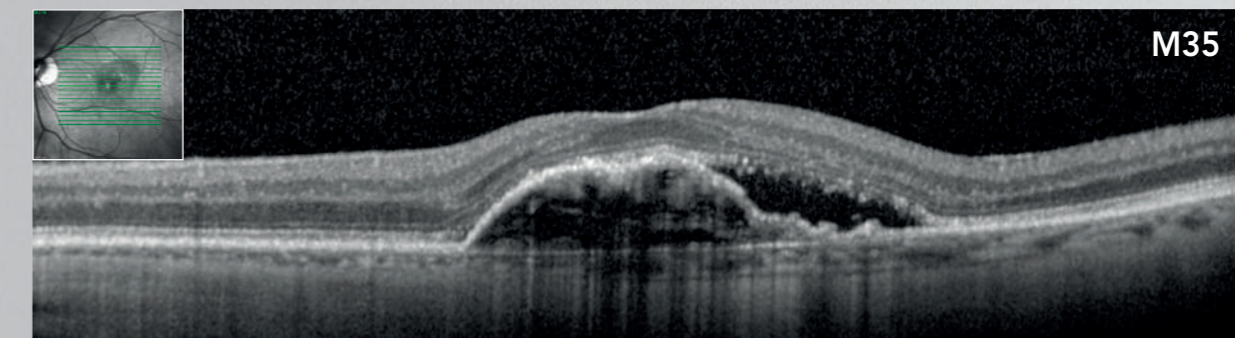
Évolution de M10 à M28 : IVT à M21, M25, M28, réponse anatomique non satisfaisante



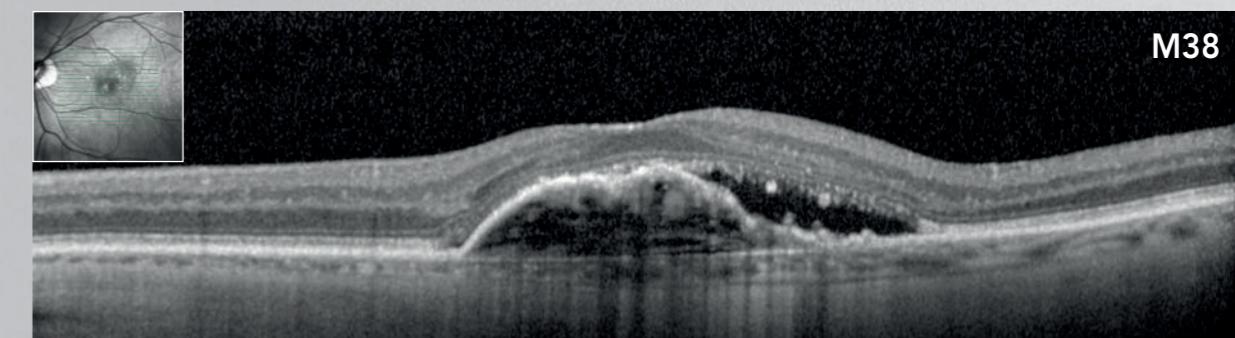
M31 : antécédent de 9 IVTs, aucune réponse anatomique n'est mise en évidence  
→ Mise en place d'un schéma de type Treat & Extend (T&E) capé à 3 mois  
→ Nouveau traitement combiné réalisé : 10<sup>e</sup> IVT d'Anti-VEGF + 1<sup>re</sup> IVT d'un corticoïde « off label »

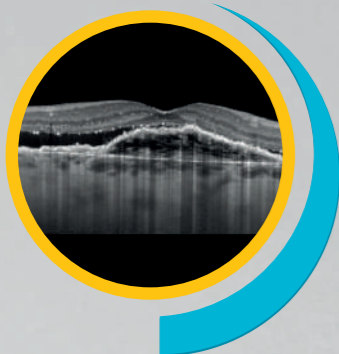


M35 : après le traitement combiné de M31, le patient reste réfractaire  
→ Une autre classe d'Anti-VEGF (Anti-VEGF sélectif) est employée sans plus de succès, retour à l'Anti-VEGF précédemment employé

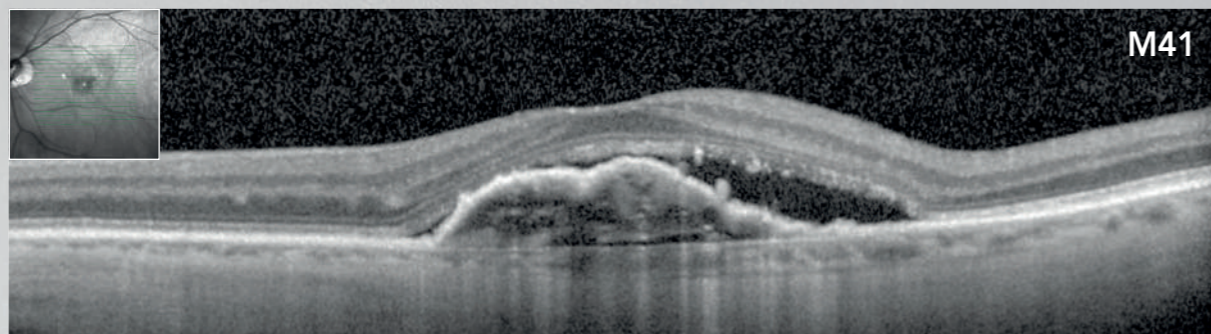


M38 : après le traitement combiné de M35, le patient reste réfractaire  
→ 11<sup>e</sup> IVT du ranibizumab non sélectif employé

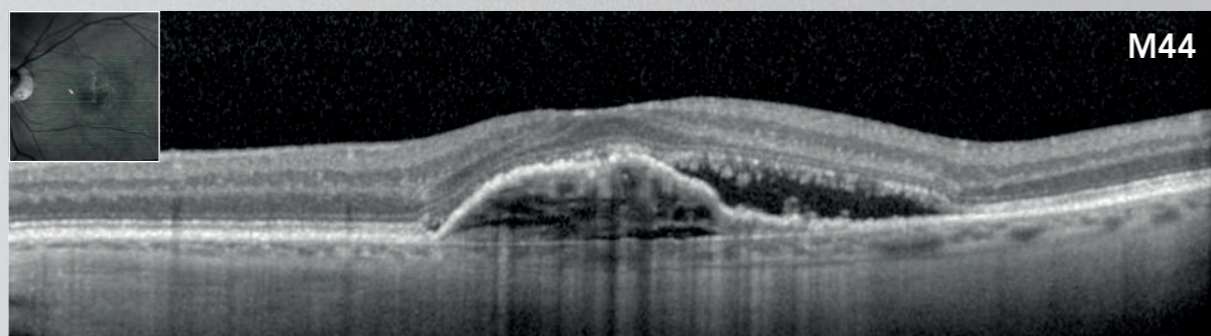




M41 : 12<sup>e</sup> IVT d'Anti-VEGF non sélectif

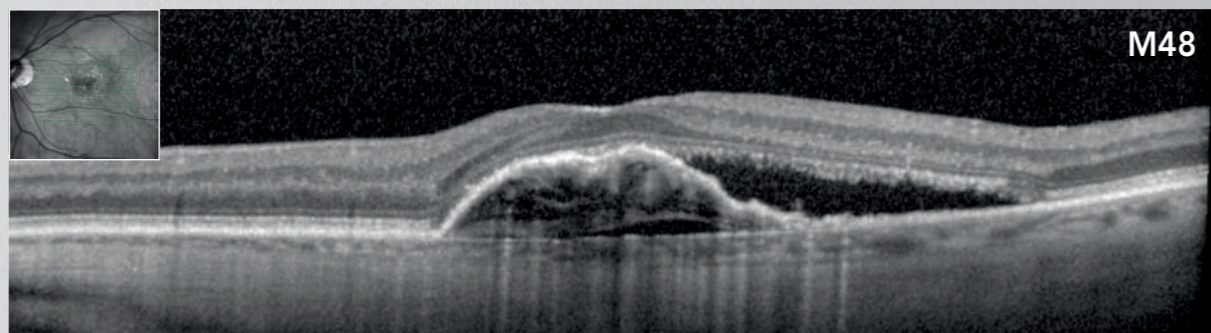


M44 : 13<sup>e</sup> IVT d'Anti-VEGF non sélectif

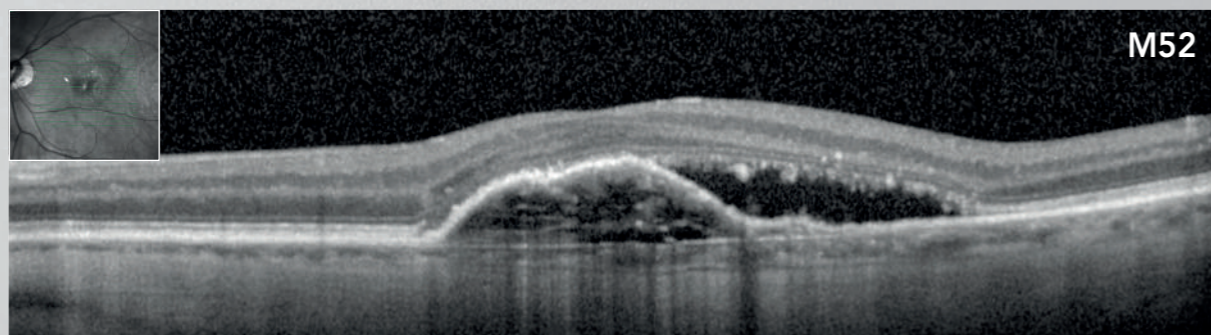


M48 : 14<sup>e</sup> IVT d'Anti-VEGF non sélectif

M48 : AV 20/32 - 73 lettres

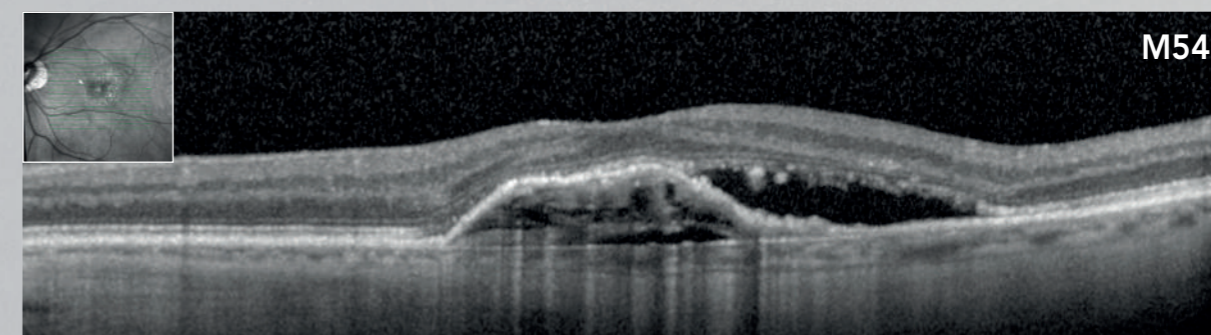


M52 : 15<sup>e</sup> IVT d'Anti-VEGF non sélectif

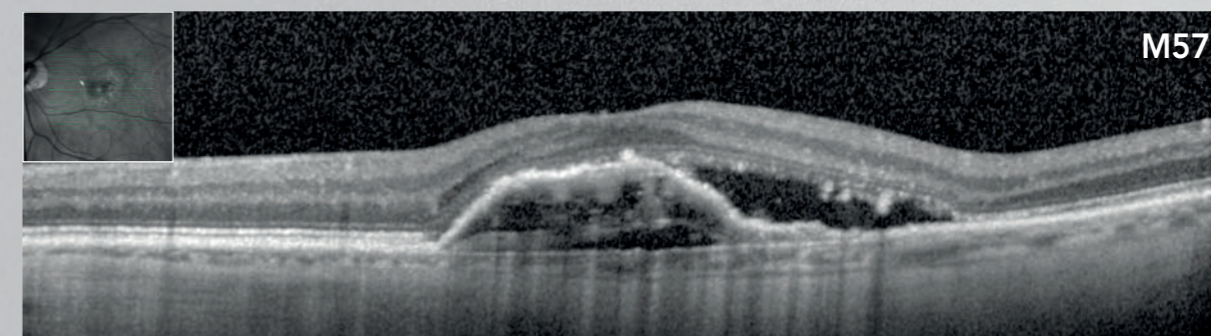


M54 : 16<sup>e</sup> IVT d'Anti-VEGF non sélectif

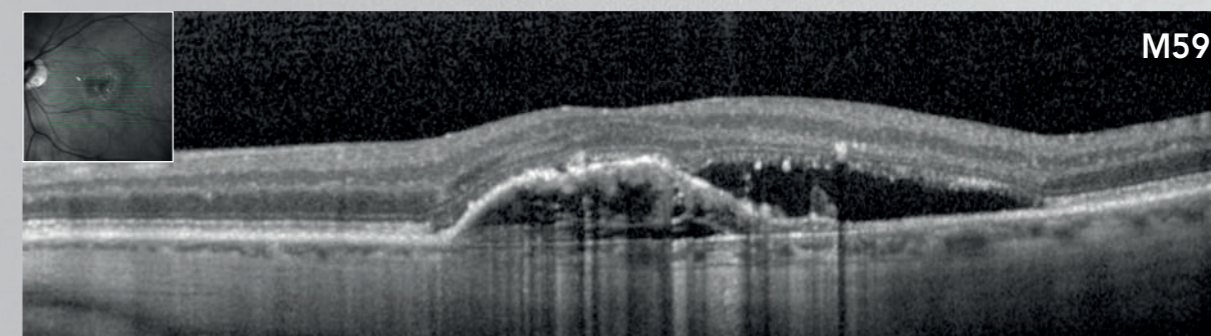
M54 : AV 20/40 - 72 lettres



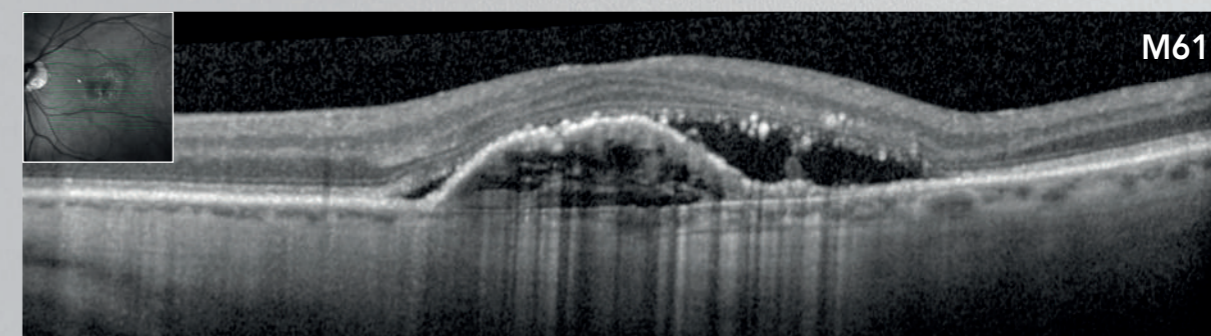
M57 : 17<sup>e</sup> IVT d'Anti-VEGF non sélectif

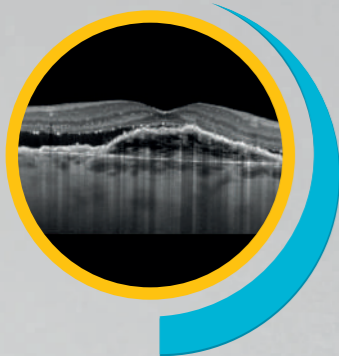


M59 : 18<sup>e</sup> IVT d'Anti-VEGF non sélectif

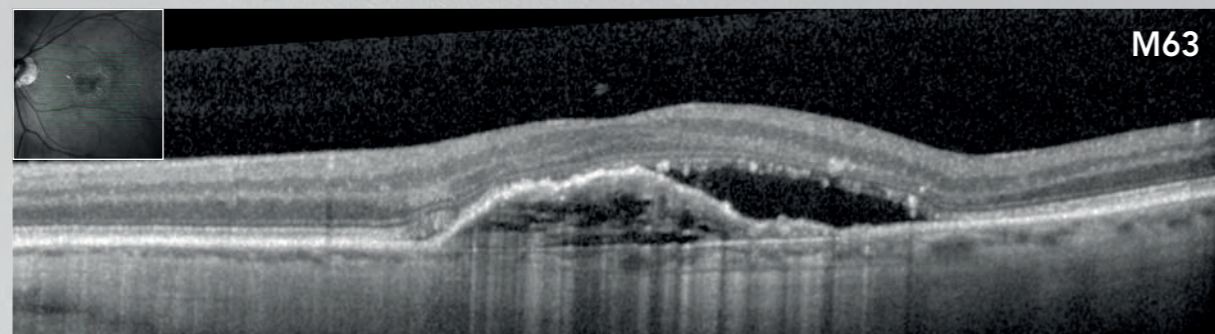


M61 : 19<sup>e</sup> IVT d'Anti-VEGF non sélectif



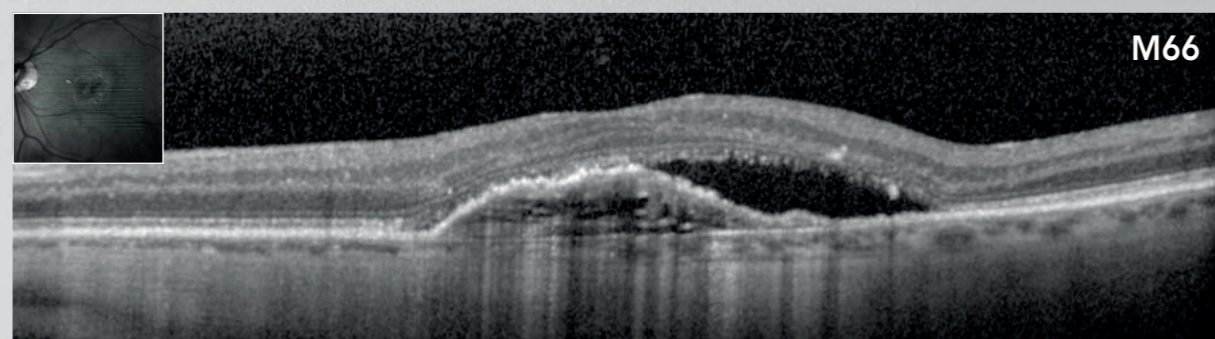


M63 : 20<sup>e</sup> IVT d'Anti-VEGF non sélectif



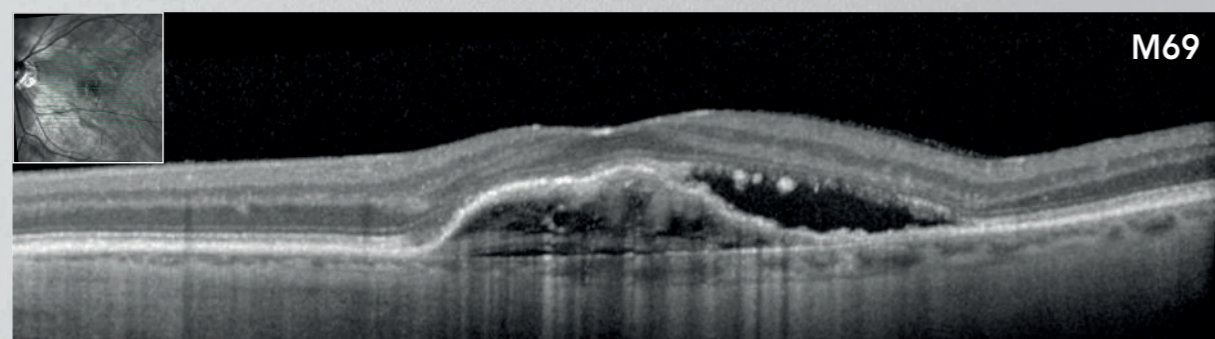
M66 : 21<sup>e</sup> IVT d'Anti-VEGF non sélectif

M66 : AV 20/50 - 65 lettres



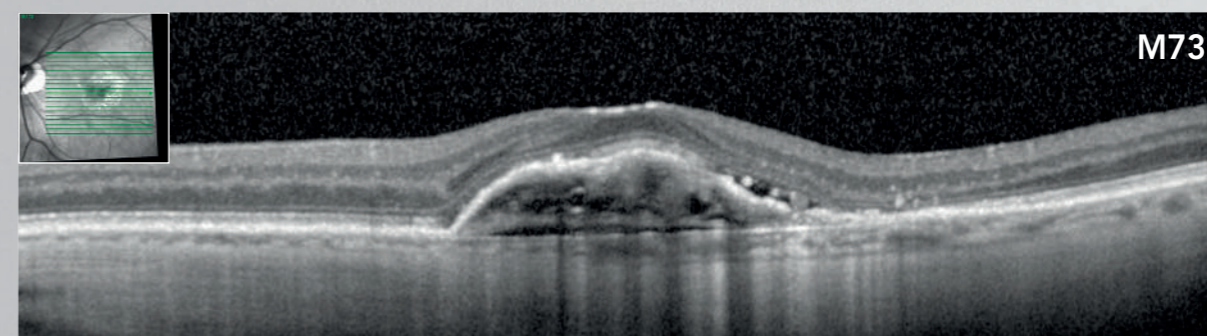
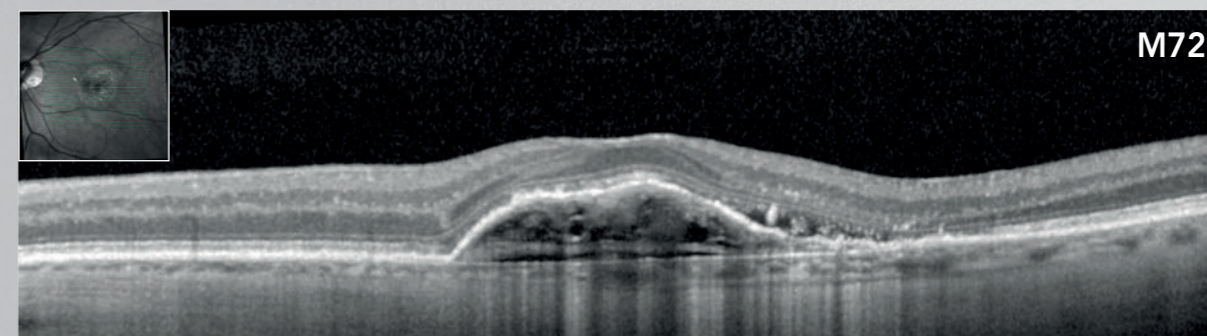
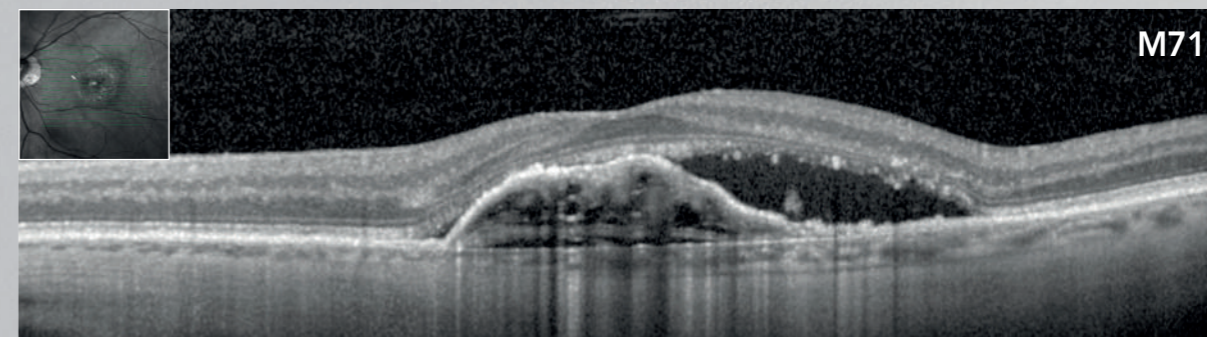
M69 : 22<sup>e</sup> IVT d'Anti-VEGF non sélectif

M69 : AV 20/50 - 65 lettres



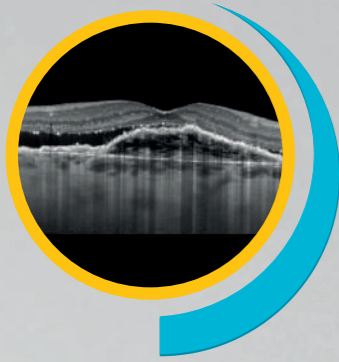
M71 : après 22 IVTs d'un ranibizumab non sélectif, le patient bénéficie d'un switch thérapeutique vers un autre Anti-VEGF non sélectif  
→ Induction d'un second Anti-VEGF non sélectif (3 IVTs : M71, M72, M73)

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.



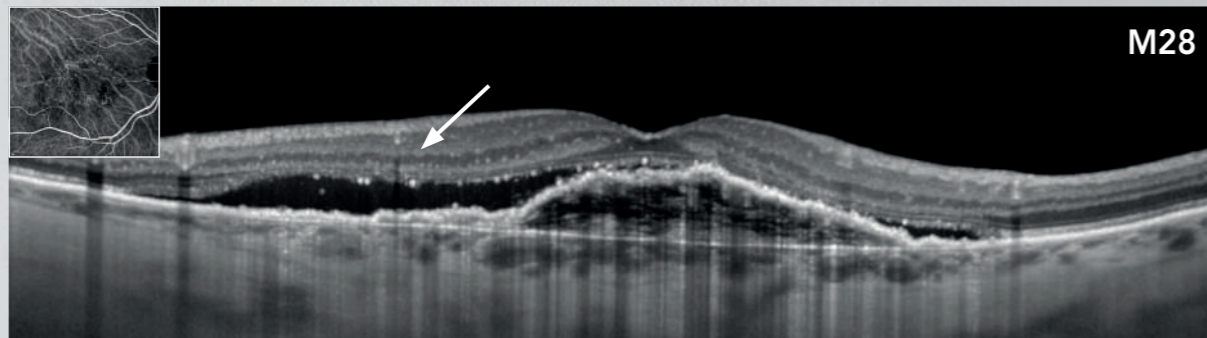
## B. NéoVaisseaux choroïdiens « Occultes » (NVO), mal définis, sous épithéliaux, décompensés

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

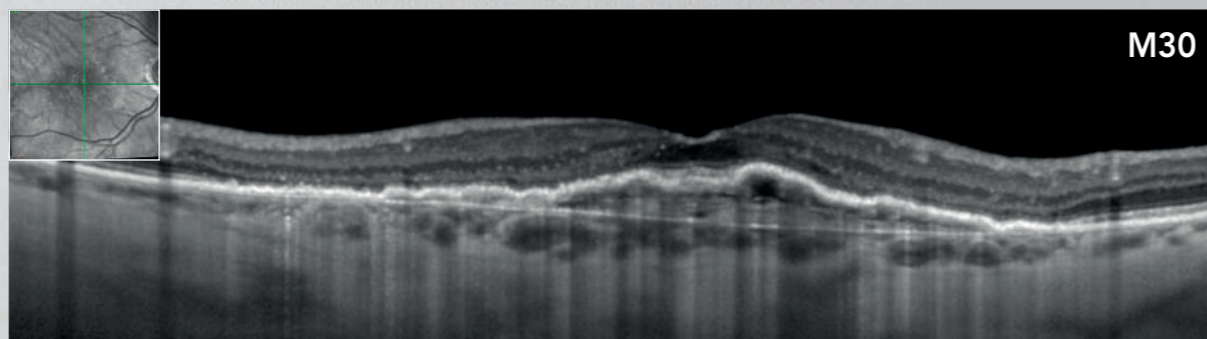
M28, après un antécédent de 25 IVTs d'Anti-VEGF : persistance d'un DEP FV exsudatif avec Points Hyper Réflectifs (PHR) (flèche blanche), AV 20/63 - M<sup>+</sup> → 26<sup>e</sup> IVT

M28 : AV 20/63



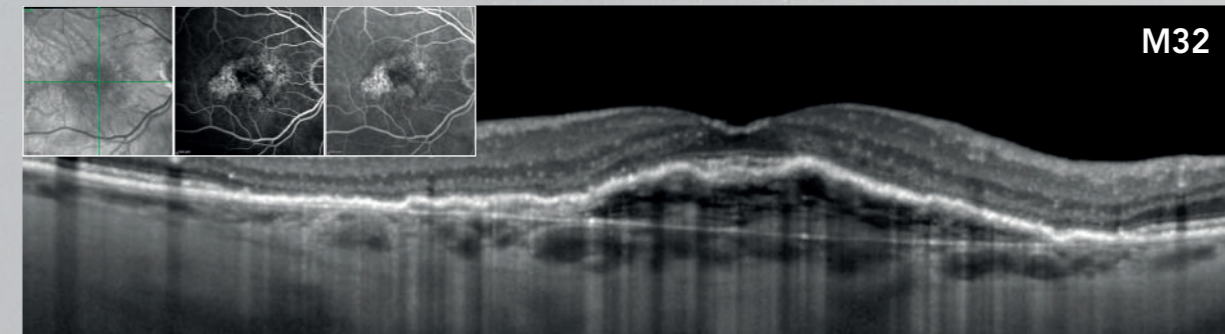
M30 : après 2 IVTs supplémentaires (27 IVTs à M29), DEP fibrosé, « plat » (hyper réflectif) sans diffusion en AF, AV 20/40 → Surveillance

M30 : gain de 2 lignes AV 20/40



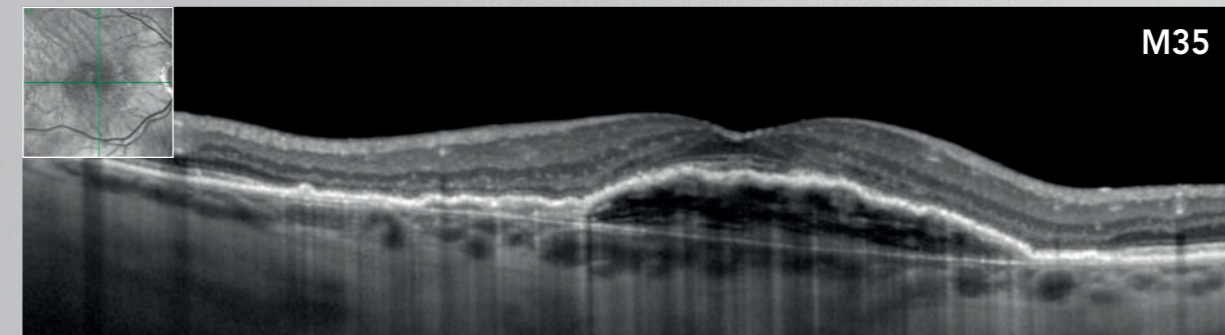
M30 à 34 : pas de DSR mais DEP plus saillant et plus hypo réflectif sans variation AV, ni signe fonctionnel → Surveillance

M30-34 : AV stable à 20/40



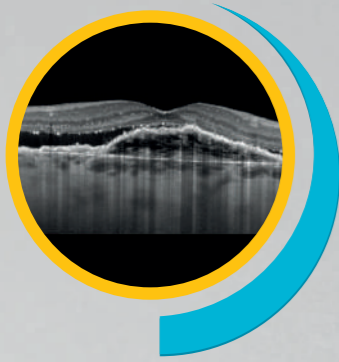
M35 : pas de DSR mais accentuation de l'hypo réflectivité de la cavité du DEP sans variation AV

M35 : AV stable à 20/40



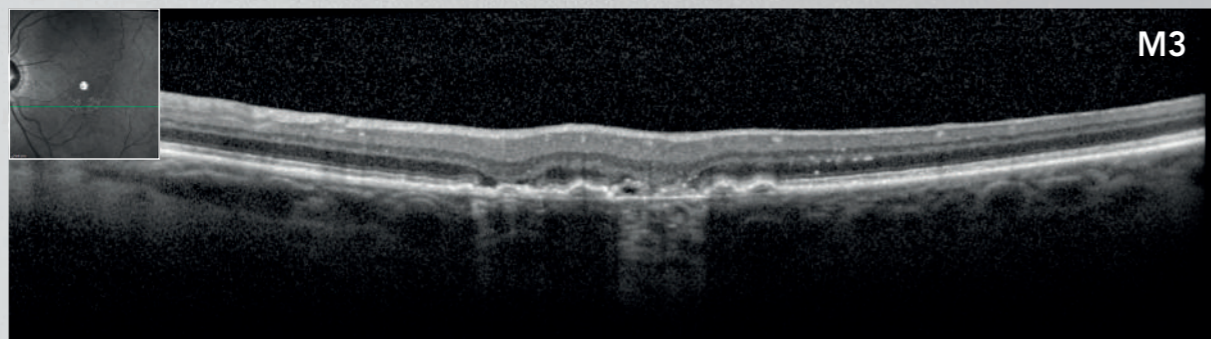
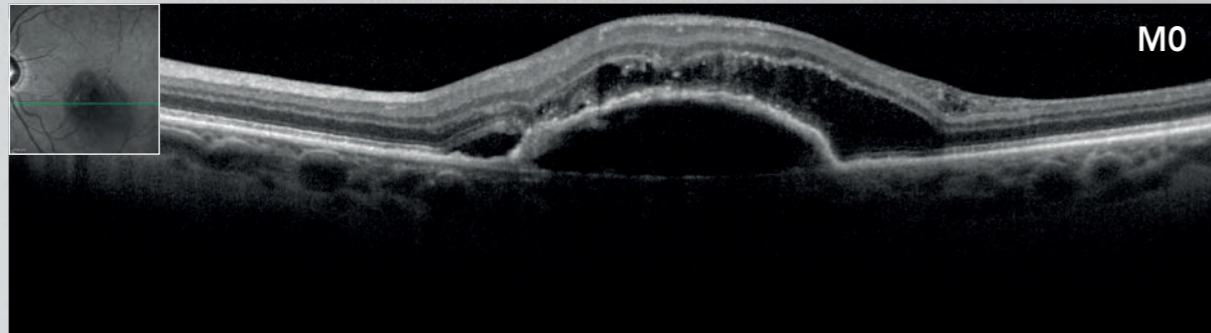
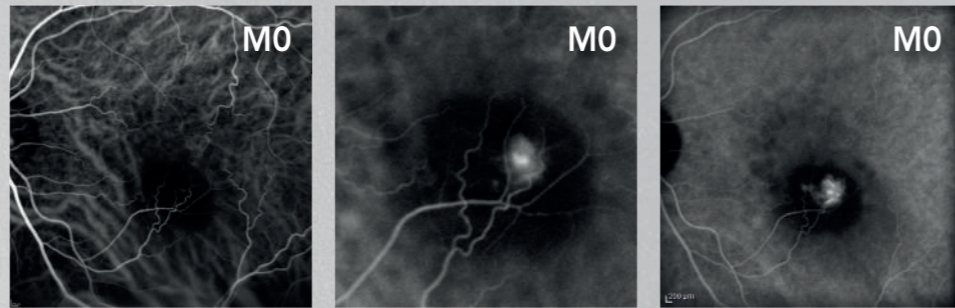
Suivi sur 35 mois d'un DEP FV décompensé dont l'activité exsudative a cessé (27 IVTs) sans Baisse d'Acuité Visuelle (BAV) et dont l'observation précise montre une variation du fluide sous l'EP à surveiller pour poser l'indication de nouvelles IVTs.

- 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.

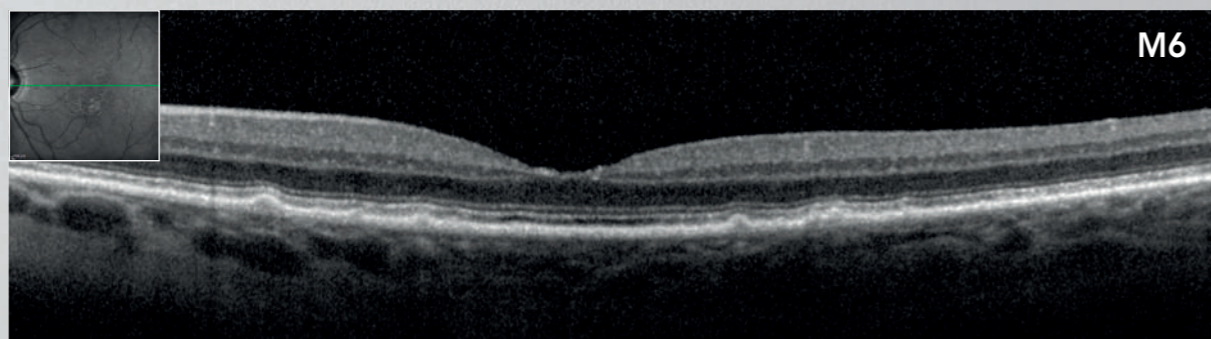


**2. DEP résistant par extension des NVC au sein d'un DEP  
FV : exemple de PRN renforcé**

*Inclusion M0 : AV 20/50 - M<sup>+</sup>*  
 → Induction Anti-VEGF (3 IVTs : M0, M1, M2) et surveillance mensuelle  
 M0 : AV à 20/50 - 67 lettres

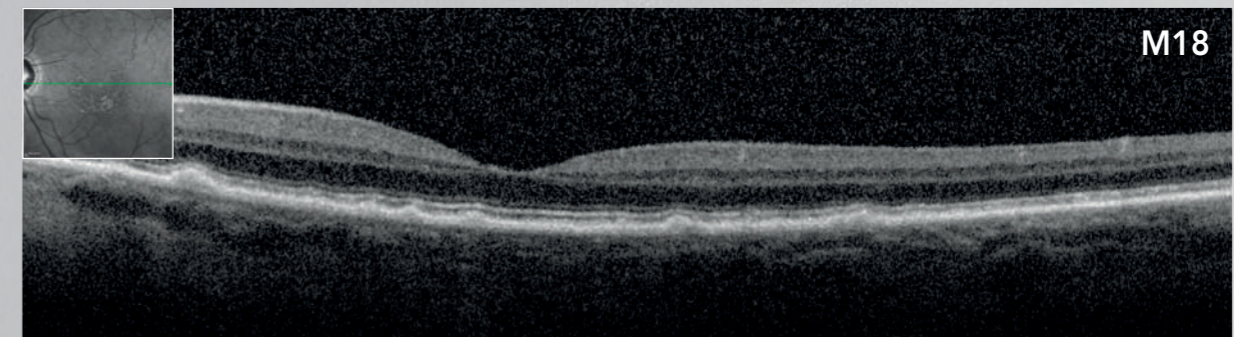
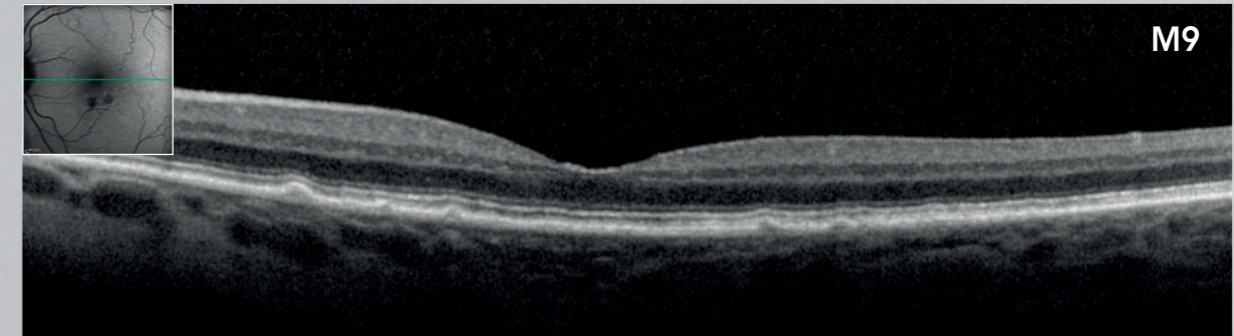


*M6 : AV 20/25 « macula à plat »*  
 → Surveillance mensuelle  
 M6 : gain de 3 lignes AV à 20/25



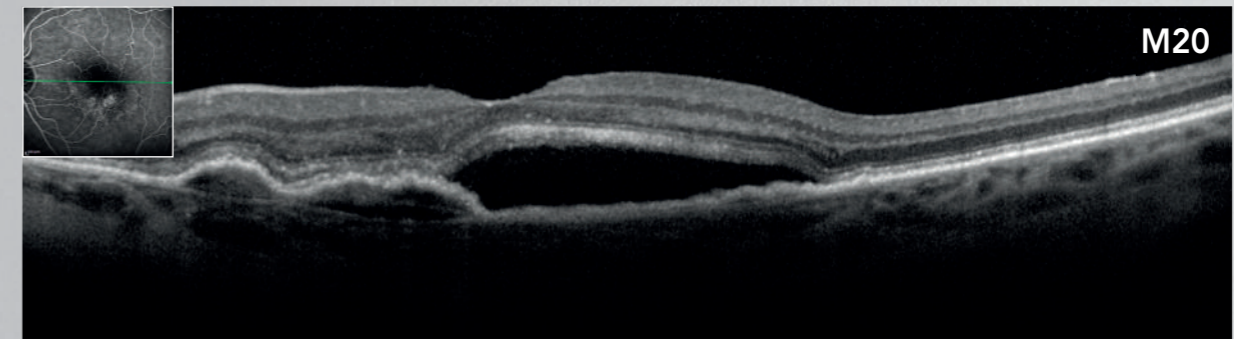
*M7 à M19 : en rétro fovéal aspect « plat »*  
 → Absence de récurrence, surveillance mensuelle

M19 : AV 20/25 - 80 lettres



*M20, antécédent de 3 IVTs : AV 20/32 - M<sup>+</sup>, récurrence exsudative*  
 → 1<sup>er</sup> PRN renforcé de 3 IVTs (M20, 21, 22), total 6 IVTs

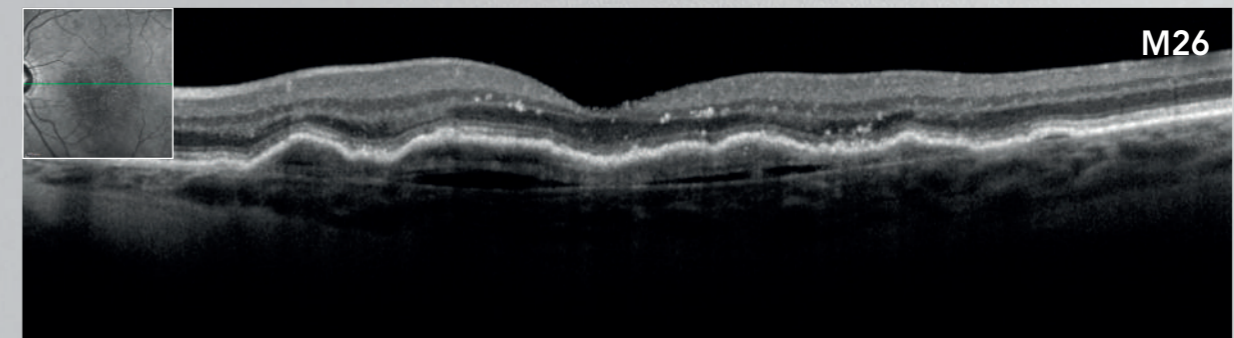
M20 : perte de 4 lettres AV à 20/32 - 76 lettres

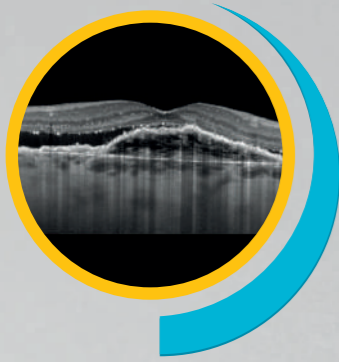


*M23, fin du 1<sup>er</sup> PRN renforcé : disparition de toute exsudation en angio et en OCT*  
*M25, antécédent de 6 IVTs : récurrence sans BAV → 7<sup>e</sup> IVT*  
*M26 : surveillance, gain de 5 lettres d'AV*

M23-25 : AV 20/32 - 74 lettres

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

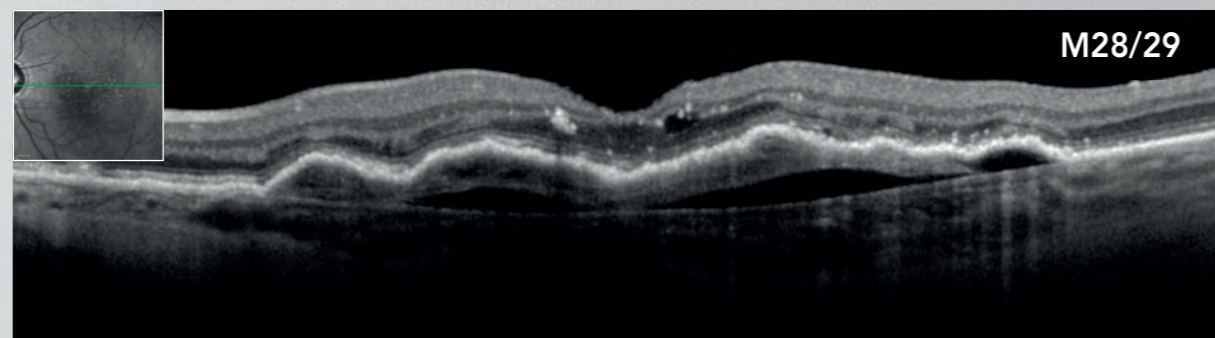
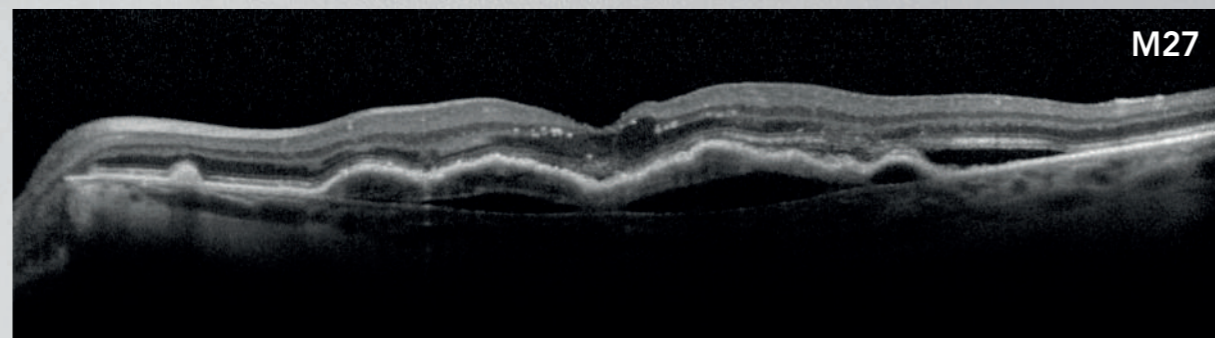
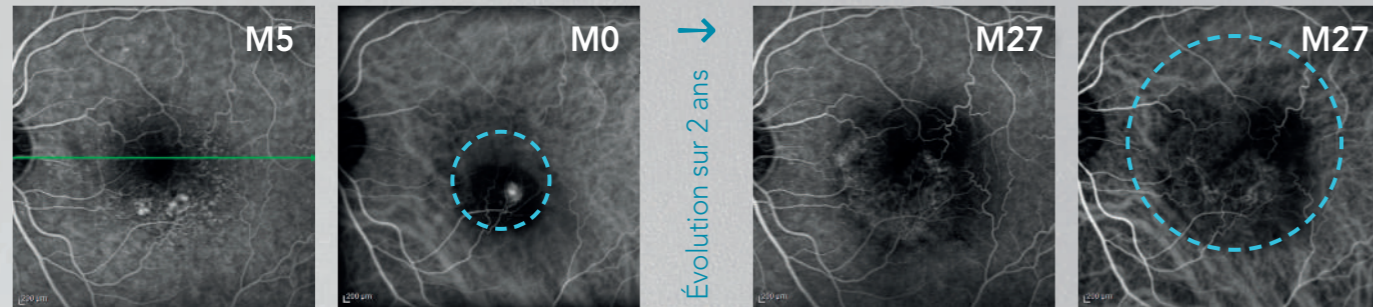




**M27, antécédent de 7 IVTs** : majoration des logettes cystoïdes, des PHR et du DEP  
 → 2<sup>e</sup> PRN renforcé (3 IVTs M27 à M29) total de 10 IVTs à M29

M27 : AV 20/25 - 79 lettres

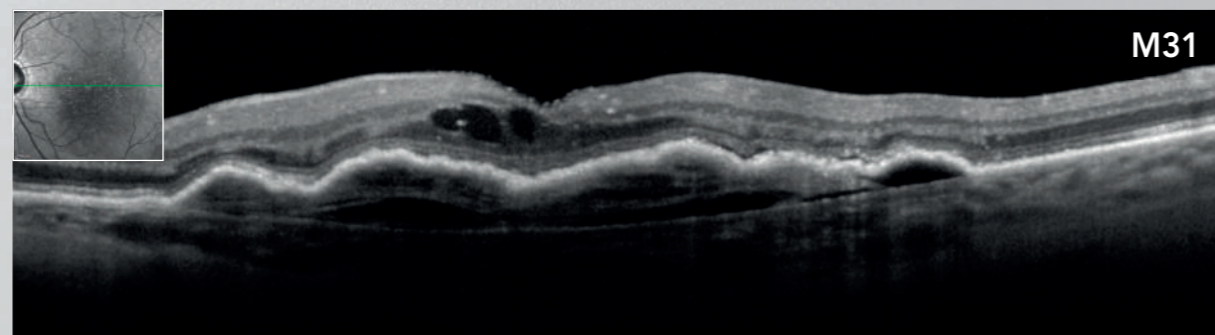
M28/29 : AV 20/25 - 80 lettres



**M30, fin du 2<sup>e</sup> PRN renforcé, antécédent de 10 IVTs** : accentuation de l'exsudation avec perte de 9 lettres

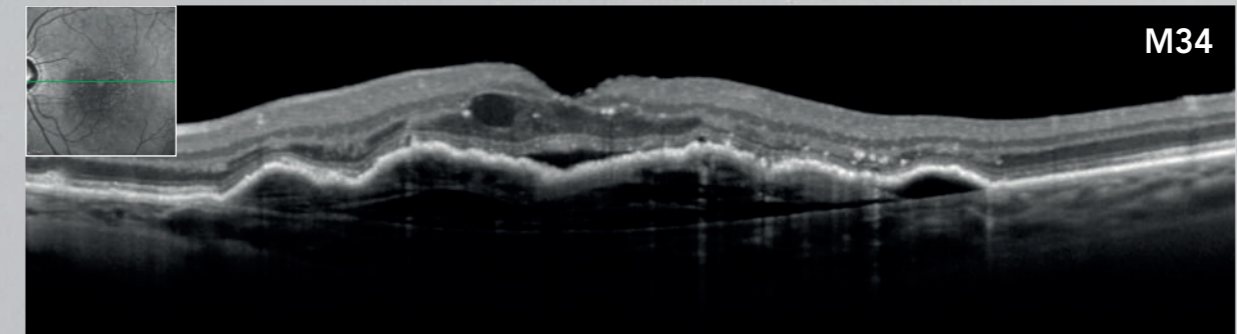
→ 3<sup>e</sup> PRN renforcé (3 IVTs M30, 31, 32) total de 13 IVTs

M31 : AV 20/40 - 71 lettres



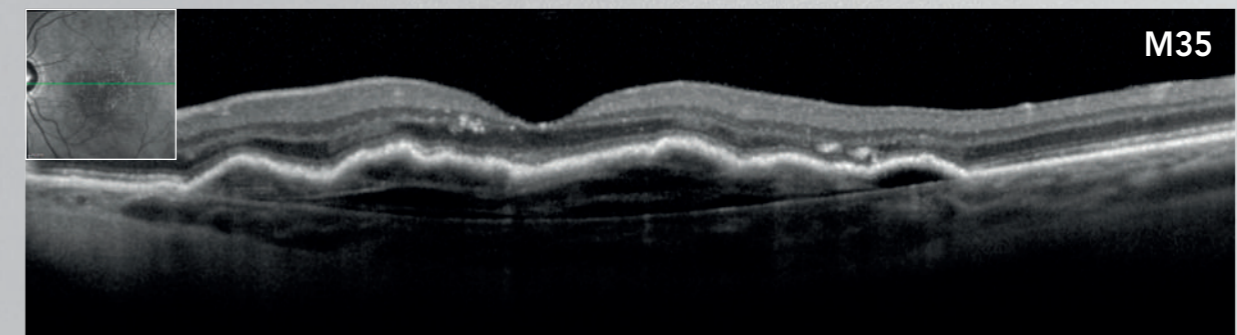
**M33, fin du 3<sup>e</sup> PRN renforcé, antécédent de 13 IVTs** : réapparition du DSR, présence de PHR -DEP plus saillant et hypo réfléchif  
 → IVT sans interruption M33, M34 (15 IVTs)

M34 : AV 20/40 - 72 lettres



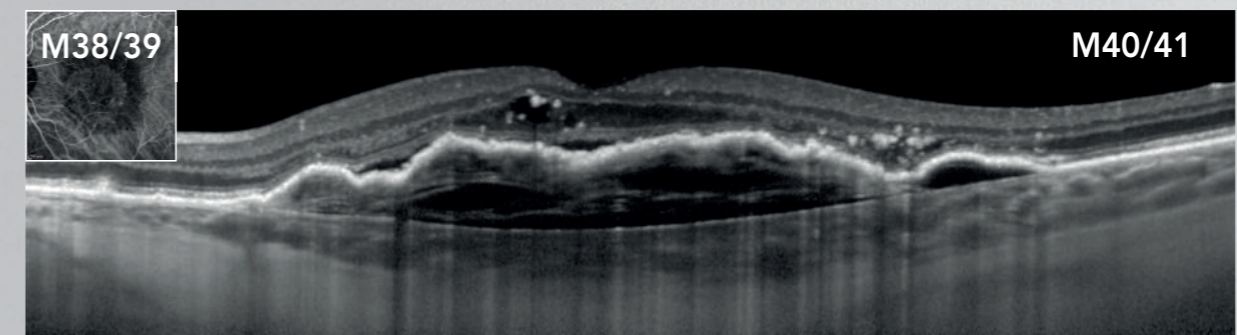
**M35, antécédent de 15 IVTs** : AV 20/40 - absence de métamorphosies (M), régression du DSR et des logettes mais DEP encore hypo réfléchif  
 → Poursuite d'une IVT (16 IVTs)

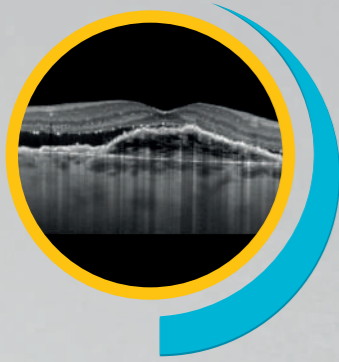
M35 : AV 20/40 - 72 lettres



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

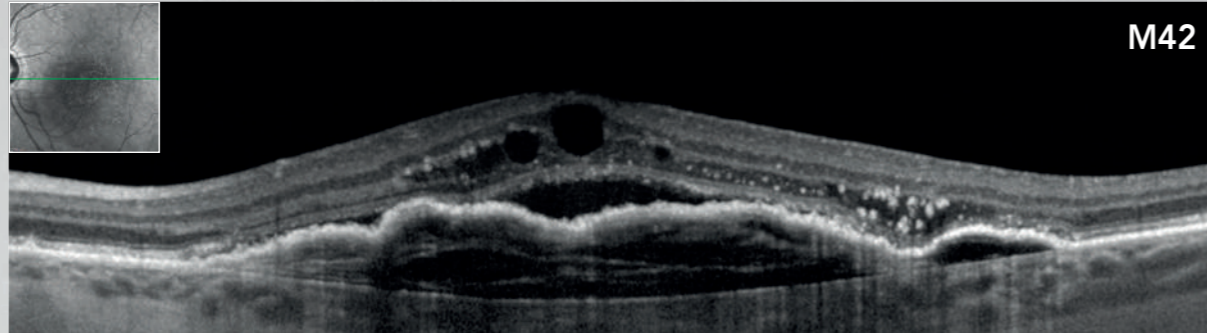
M40/41 : AV 20/40 - 74 lettres





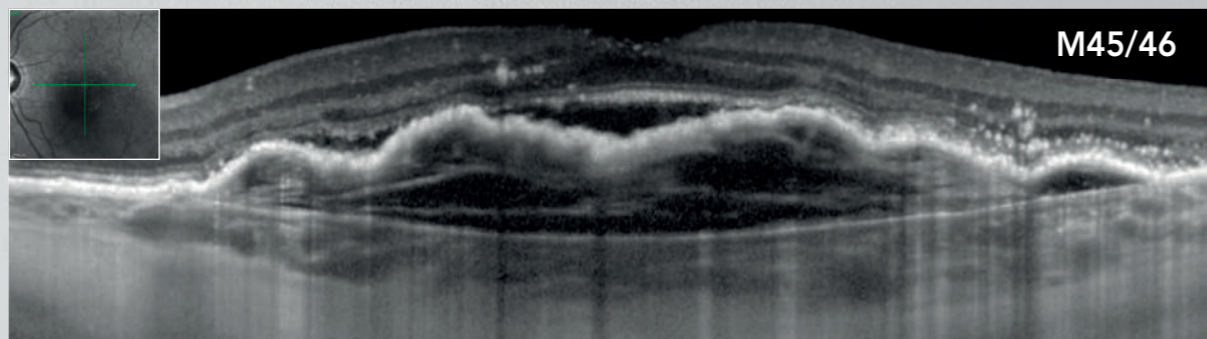
M41/42, antécédent de 21 IVTs : récurrence sans hémorragie ni déchirure, AV 20/40 - 70 lettres - M<sup>+</sup>, perte de 4 lettres  
 → 4<sup>e</sup> PRN renforcé (M41/42 à M43/44) total de 24 IVTs

M41/42 : AV 20/40 - 70 lettres

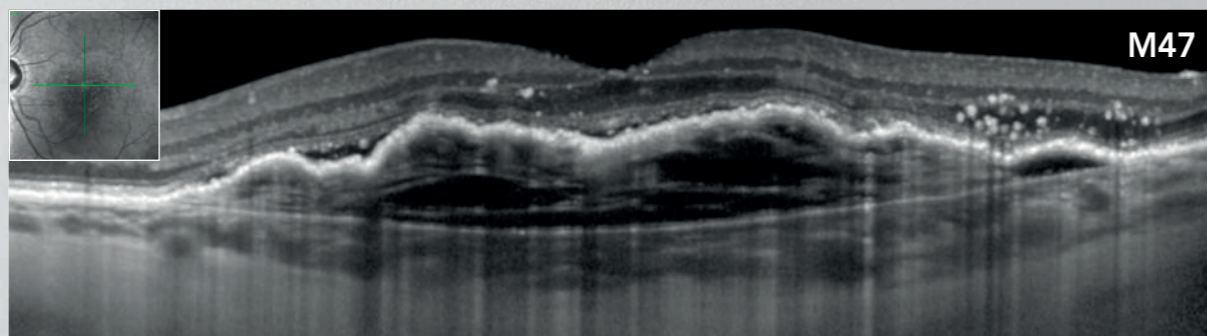


M45/46, fin du 4<sup>e</sup> PRN renforcé, antécédent de 24 IVTs : persistance exsudative avec un DEP qui s'étend  
 → IVT en PRN mensuel (M45/46, M47, M48) total de 27 IVTs

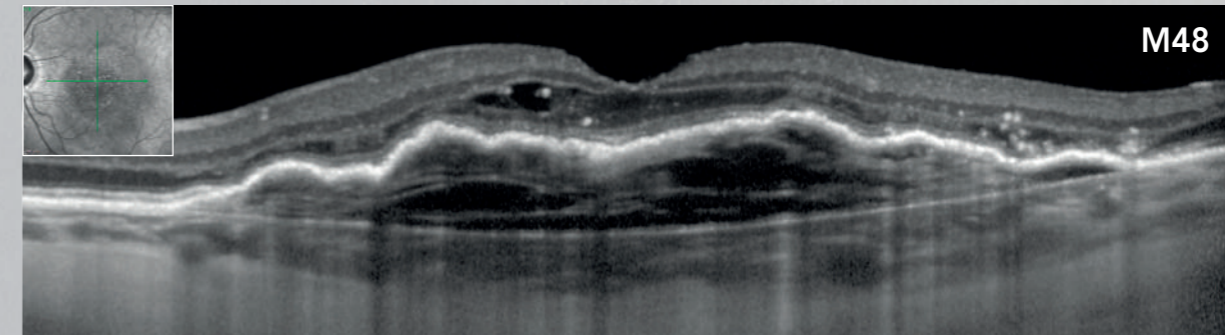
M45/46 : AV 20/40 - 69 lettres



M47 : AV 20/63 - 62 lettres

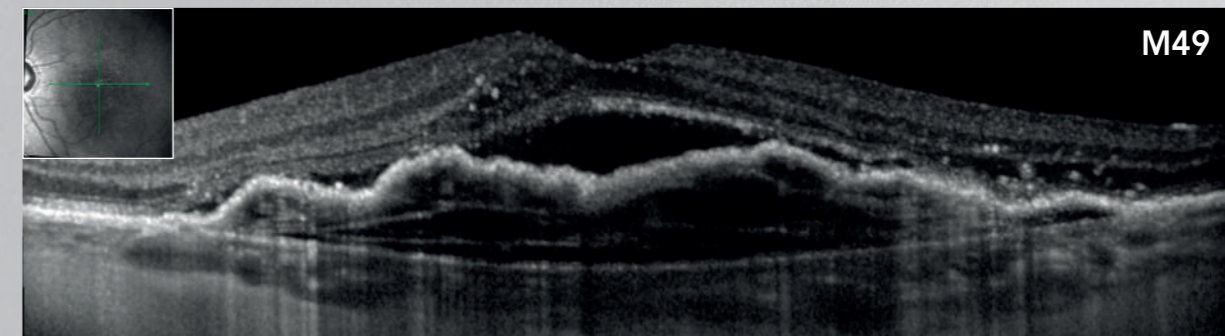


M48 : AV 20/40 - 70 lettres

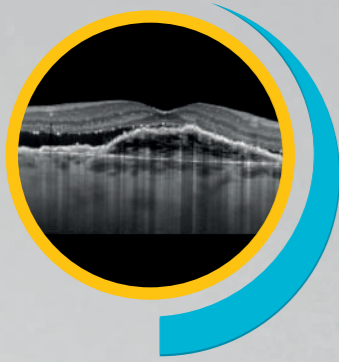


M49, après 27 IVTs : majoration de la persistance exsudative  
 → 5<sup>e</sup> PRN renforcé de 3 IVTs supplémentaires total de 30 IVTs

M49 : AV 20/40 - 70 lettres



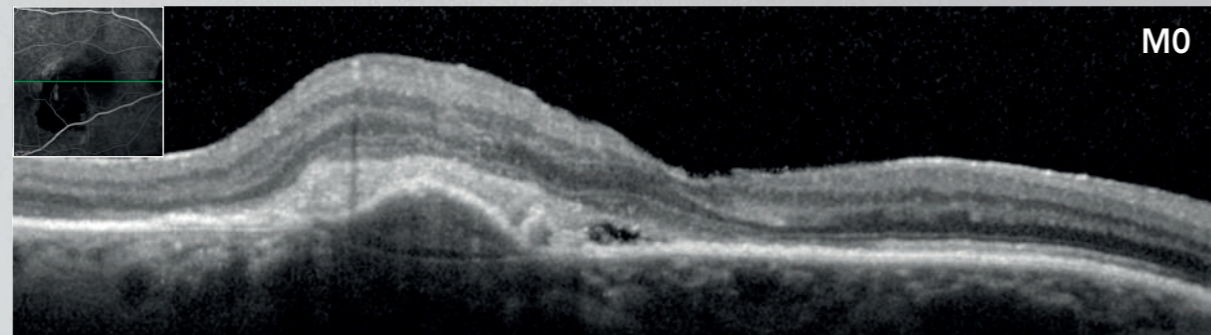
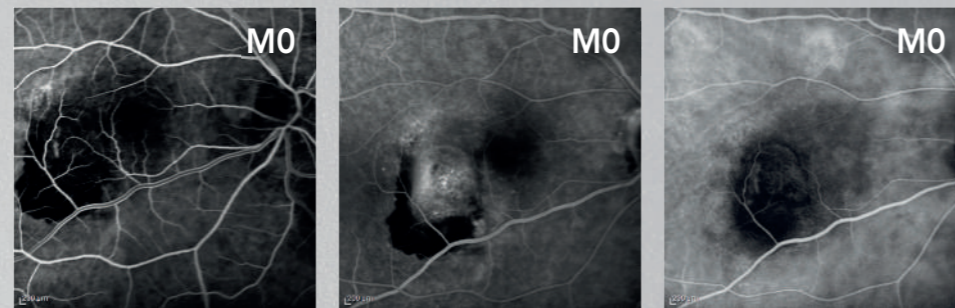
Ce DEP FV a bénéficié de 30 IVTs sur plus de 4 ans, il s'est étendu, est encore actif avec une AV maintenue entre 20/40 et 20/50 grâce à un contrôle ophtalmologique mensuel. Sa chronicité entraîne la nécessité d'IVTs mensuelles.



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

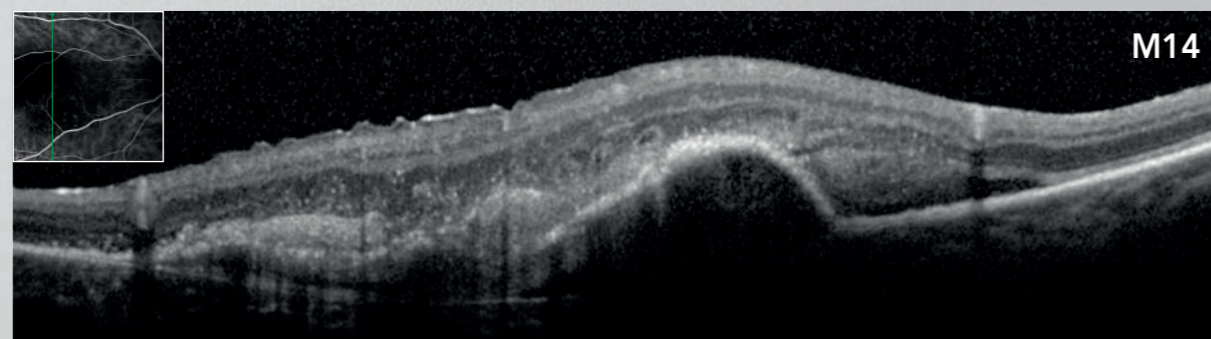
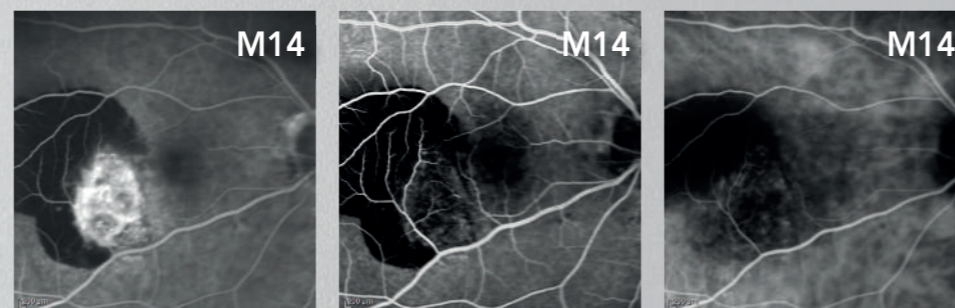
*Inclusion (M0) : DEP FV avec hémorragie inférieure, AV 20/63  
→ Induction Anti-VEGF (3 IVTs : M0, M1, M2)*

**M0 : AV 20/63 - 59 lettres**



*À M14 ATCD de 6 IVTs : récurrence hémorragique supérieure, AV 20/100  
→ 7<sup>e</sup> IVT*

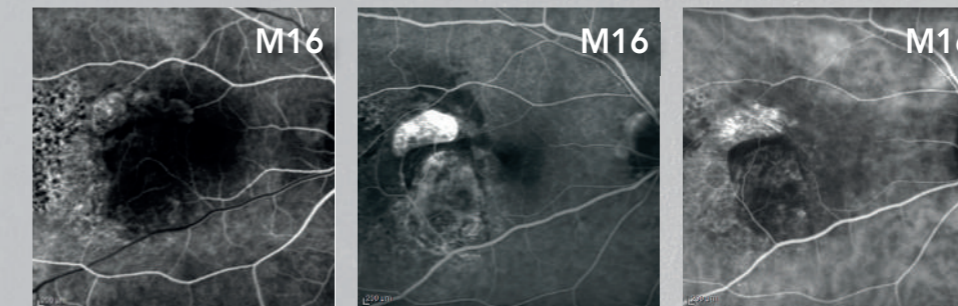
**M14 : perte de 6 lettres, AV 20/100 - 53 lettres**



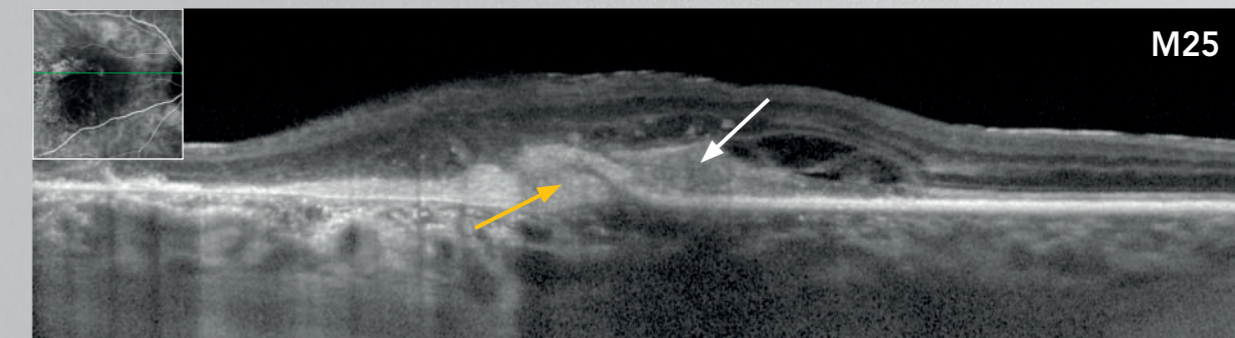
*Contrôle à M25 : mauvaise cicatrisation avec fibrose pré épithéliale (flèche blanche) et sous épithéliale (flèche jaune), AV 20/200*

*→ Surveillance trimestrielle*

**M16 : AV stable 20/100 - 53 lettres**

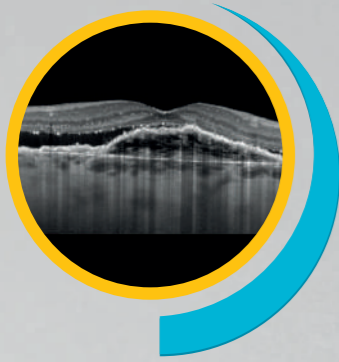


**M25 : perte de 18 lettres, AV 20/200 - 35 lettres**



**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.**



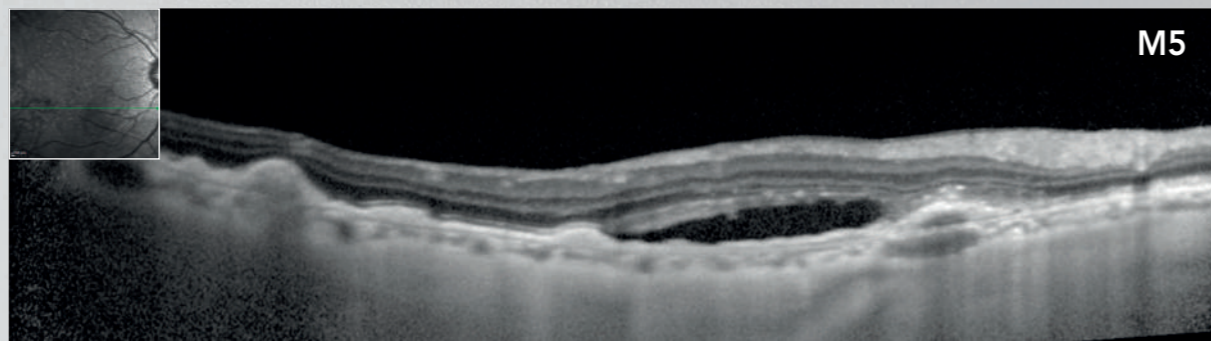
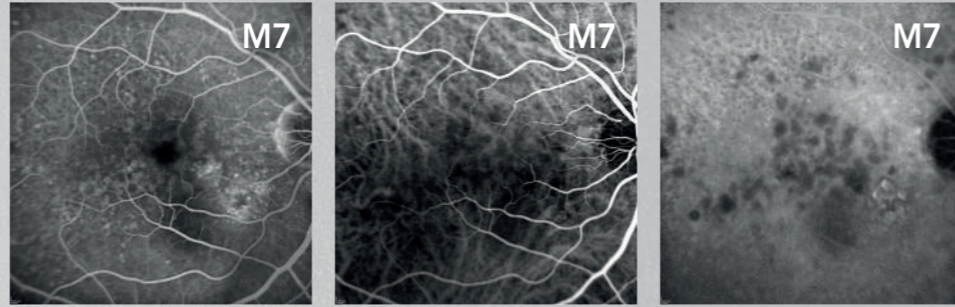


**4. DEP bon répondeur, bien que récidivant avec décompensation d'un polype périphérique**

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

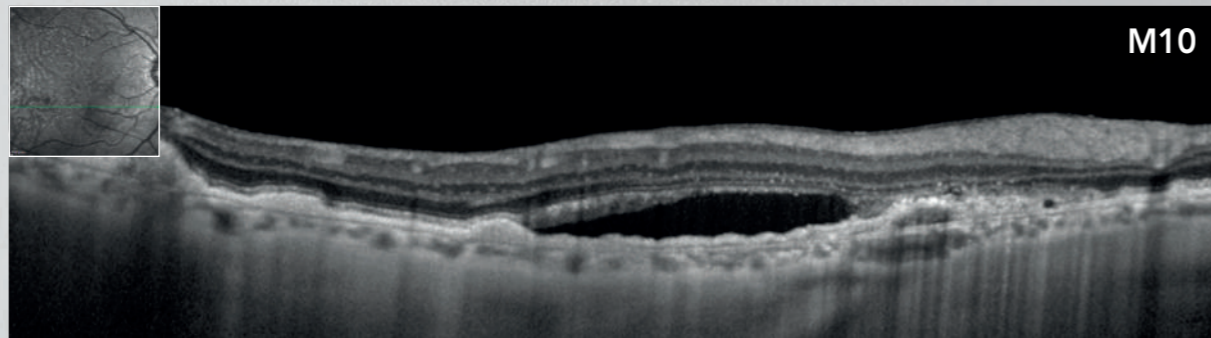
De M0 à M9 : induction Anti-VEGF puis 7 IVTs, total de 10 IVTs à M9, AV inchangée

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

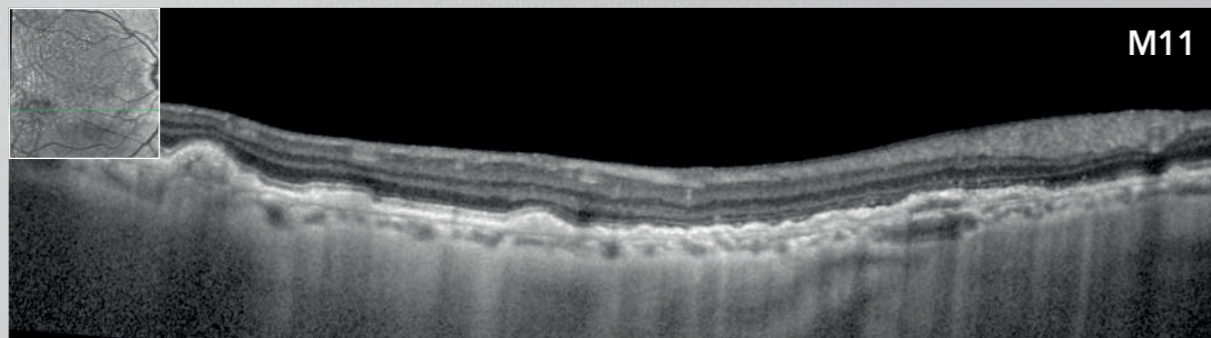


M10, antécédent de 10 IVTs : persistance du DSR  
→ 11<sup>e</sup> IVT

M10 : 20/40 - 73 lettres

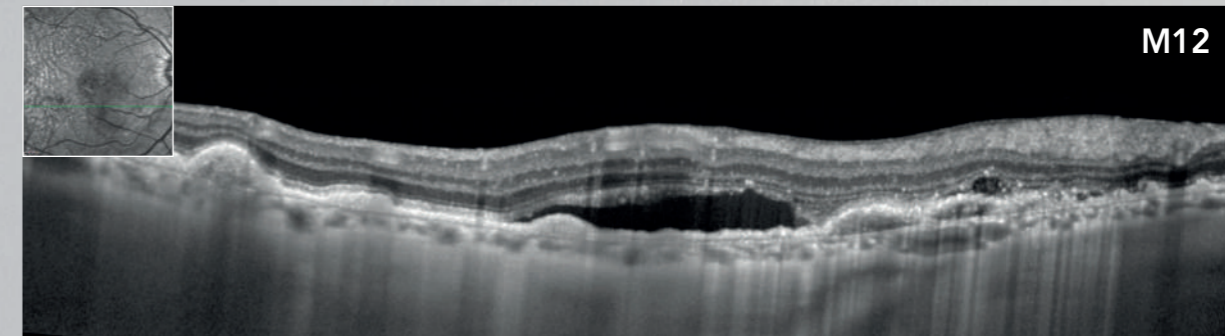


M11 : 20/32 - 74 lettres



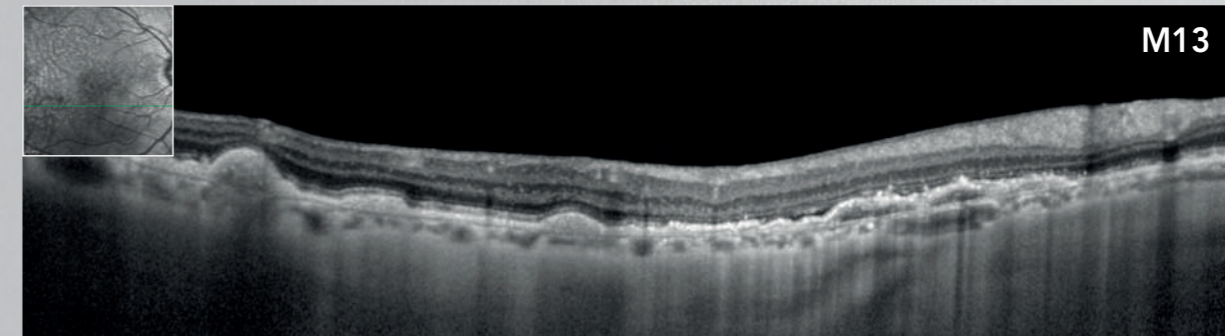
À 1 an (M12), antécédent de 11 IVTs : reprise du DSR, AV 20/32  
→ 12<sup>e</sup> IVT

M12 : AV stable 20/32 - 74 lettres



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

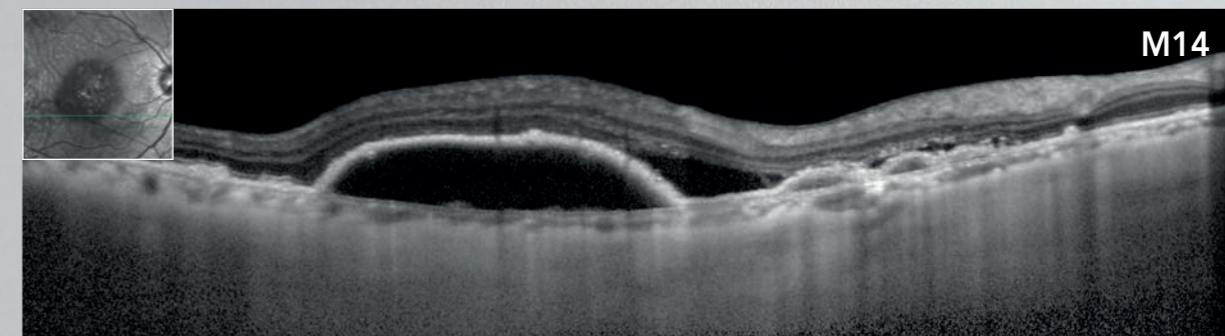
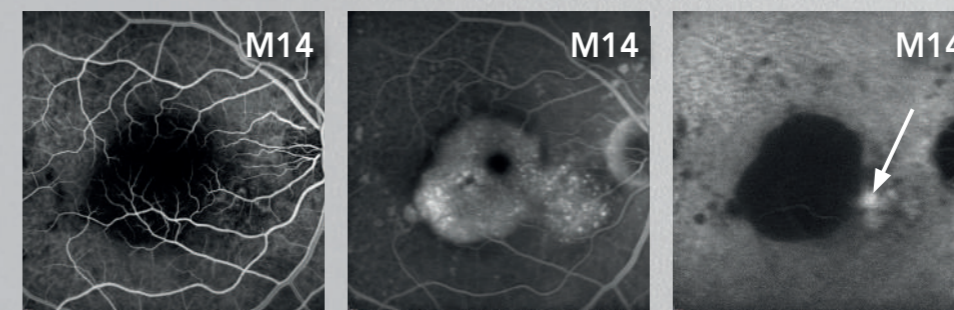
M13 : 20/40 - 73 lettres

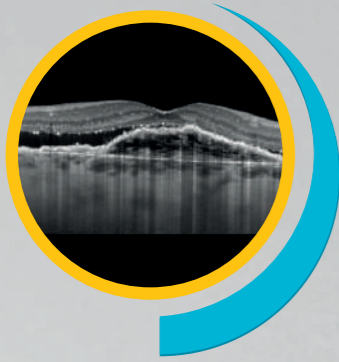


1 mois plus tard à M14, antécédent de 12 IVTs : décompensation majeure avec DEP séreux rétro fovéal, présence de polypes (flèche blanche) (aucun antécédent), AV restant stable M<sup>+</sup>

→ IVT en PRN mensuel strict (13<sup>e</sup> IVT)

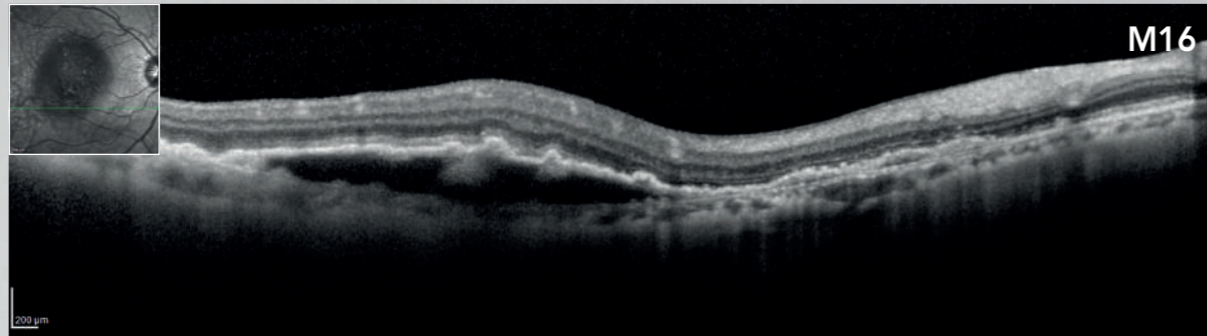
M14 : AV stable, 20/40 - 73 lettres





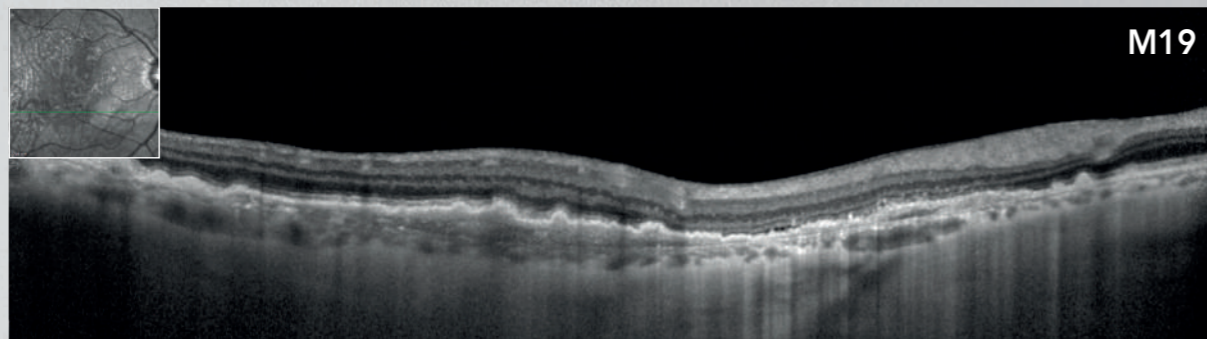
M16, antécédent de 13 IVTs : AV20/40- M+, DEP moins saillant sans DSR  
 → IVT en PRN strict (14<sup>e</sup> IVT)

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



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

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



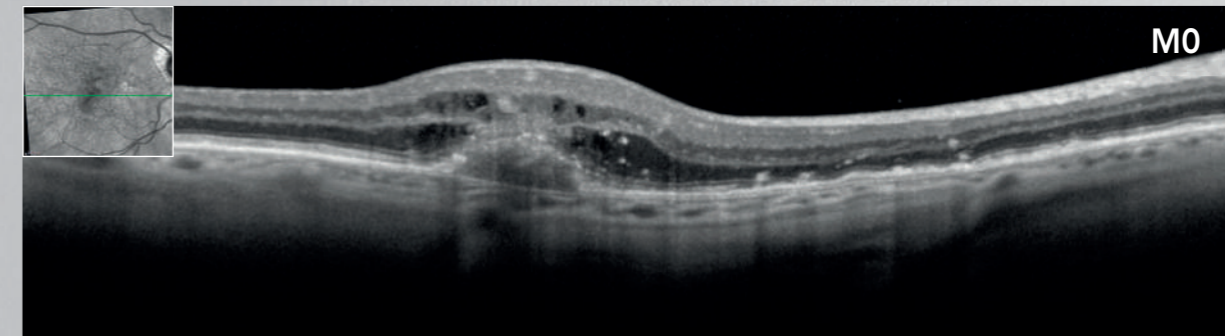
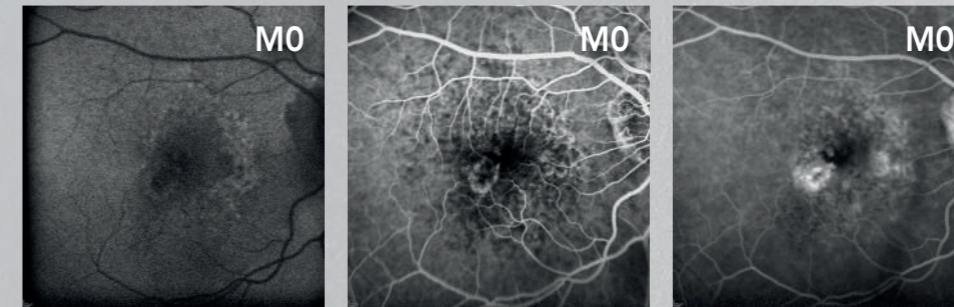
Ce patient a bénéficié de 14 IVTs en 1 an ½ et malgré une **aggravation majeure mais temporaire du DEP**, il a conservé une AV à 20/32 stable sans récidence depuis 4 mois, grâce à un contrôle ophtalmologique mensuel.

### C. Anastomose Chorio Rétinienne (ACR)

#### 1. ACR, bon répondeur

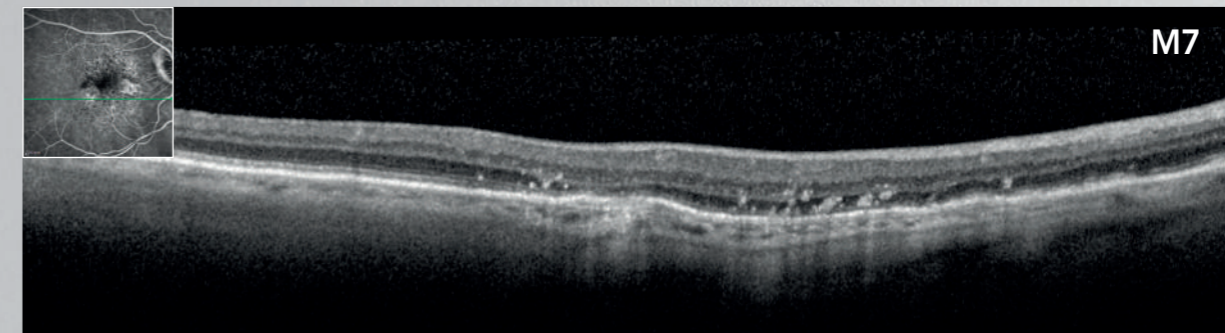
À l'inclusion (M0) : ACR temporo fovéale sur plage d'atrophie, AV 20/40  
 → Induction Anti-VEGF (3 IVTs : M0, M1, M2)

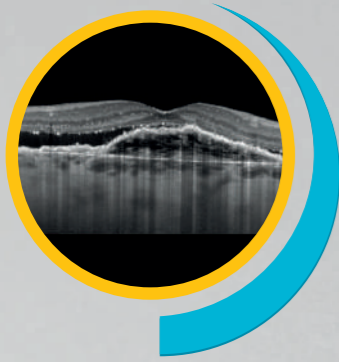
M0 : AV 20/40 - 69 lettres



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

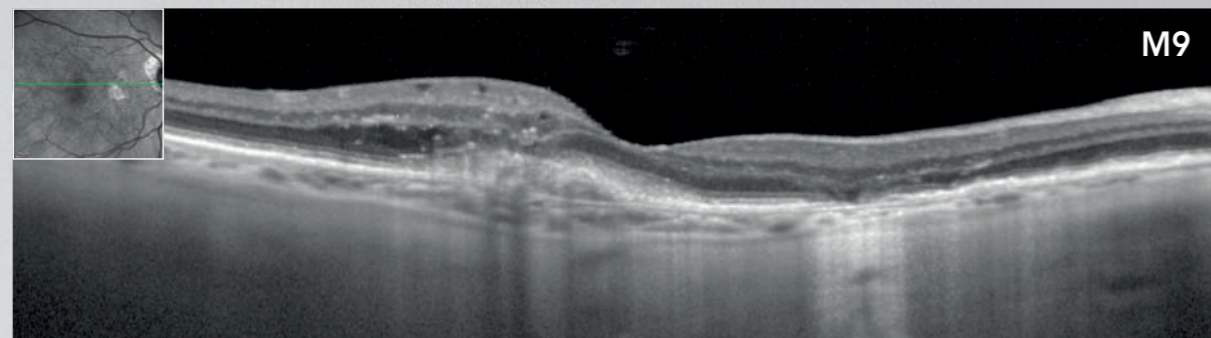
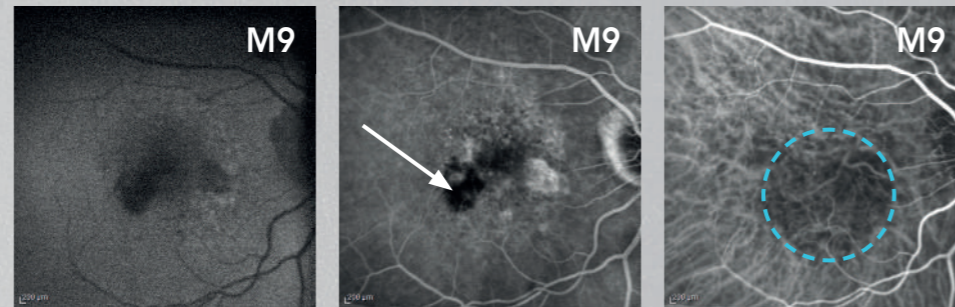
M3-M8 : AV stable à 20/63 - 61 lettres





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

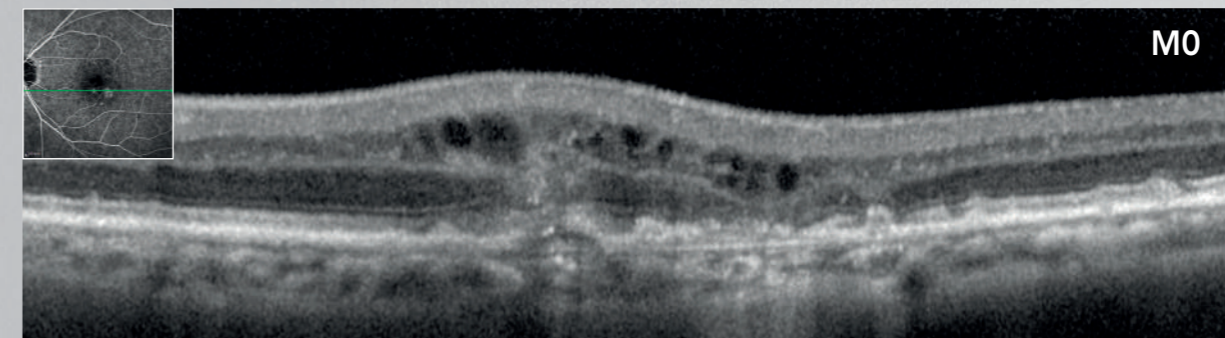
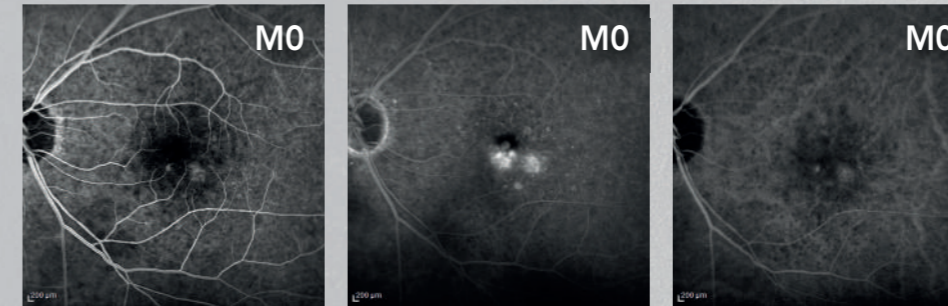
M9 : AV 20/63 - 59 lettres



## 2. ACR, bon répondeur 36 mois

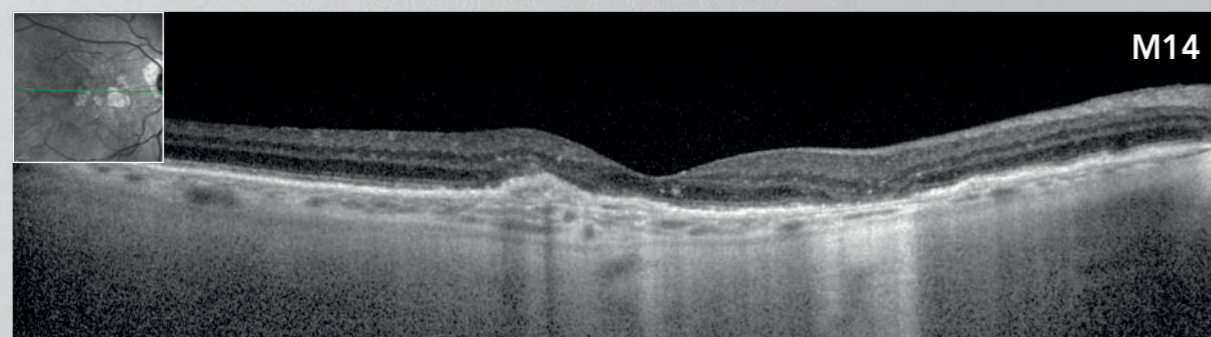
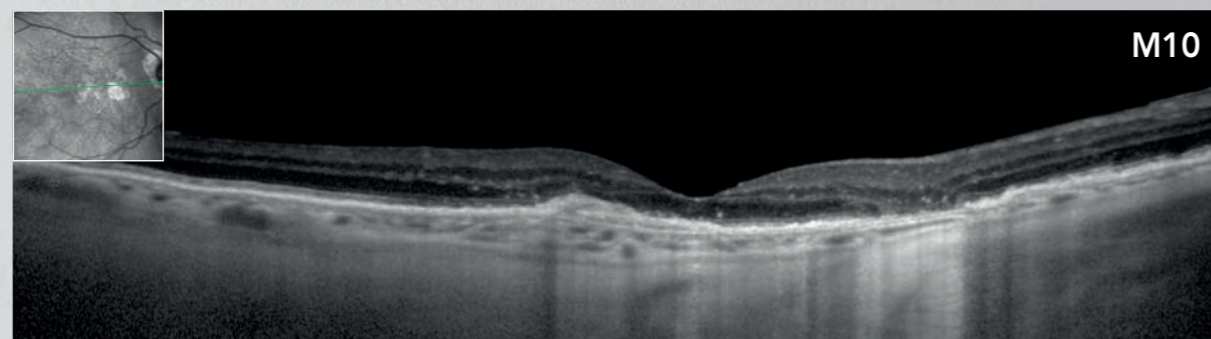
**À l'inclusion M0** : AV 20/50 - M<sup>+</sup>, ACR inféro fovéale avec diffusion, hémorragie et effraction de l'EP décollé associée à des logettes cystoïdes ET plage d'atrophie  
 → Induction Anti-VEGF (3 IVTs : M0, M1, M2)

M0 : AV 20/50 - 64 lettres



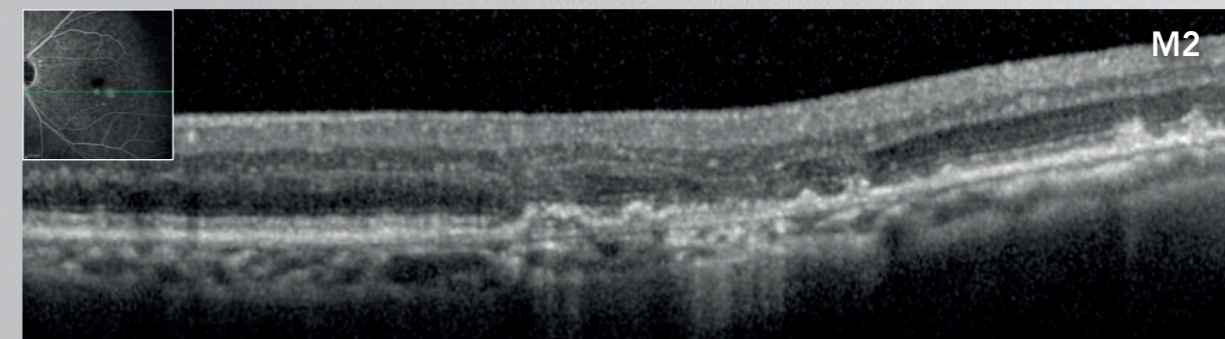
**M10 à M14, antécédent de 4 IVTs** : AV stable  
 → Surveillance sans récurrence rétro ou à distance

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



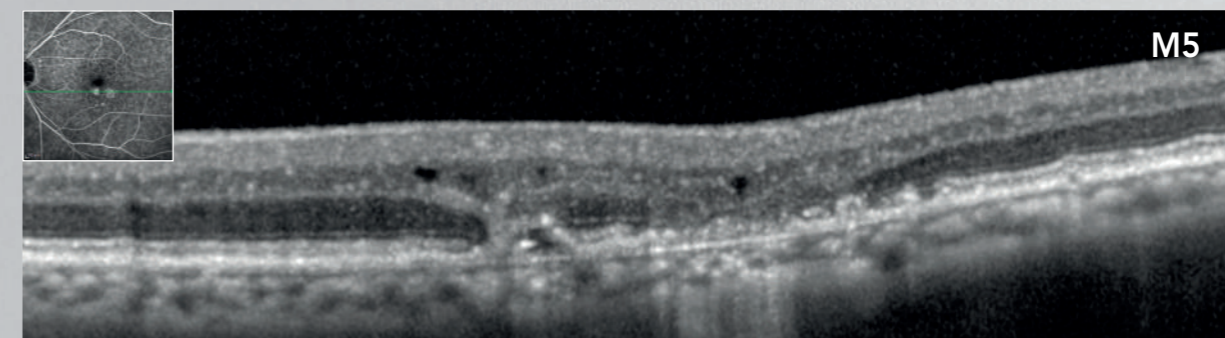
**M2, 2 mois plus tard** : AV 20/32 - M<sup>-</sup>, disparition de l'hémorragie et de l'exsudation  
 → Fin de l'induction, 4<sup>e</sup> IVT à M3

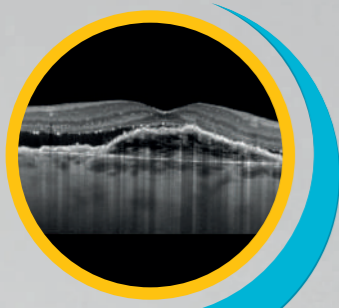
M2 : gain de 13 lettres, AV 20/32 - 77 lettres



**M5, antécédent de 4 IVTs** : 1<sup>re</sup> récurrence, perte de 2 lettres d'AV- M<sup>+</sup>  
 → 5<sup>e</sup> IVT

M5 : AV 20/32 - 75 lettres



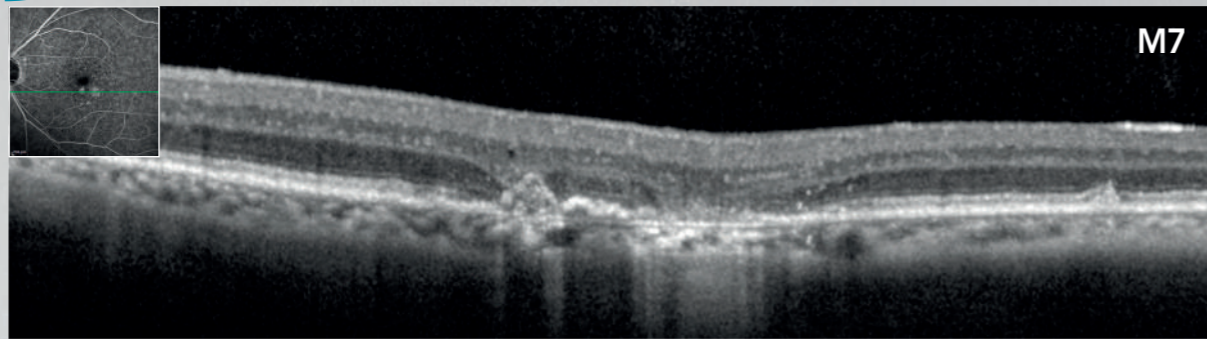


**M6** : 6<sup>e</sup> IVT

**M7** : absence de fluide, AV 20/25 - M<sup>-</sup>

→ Surveillance

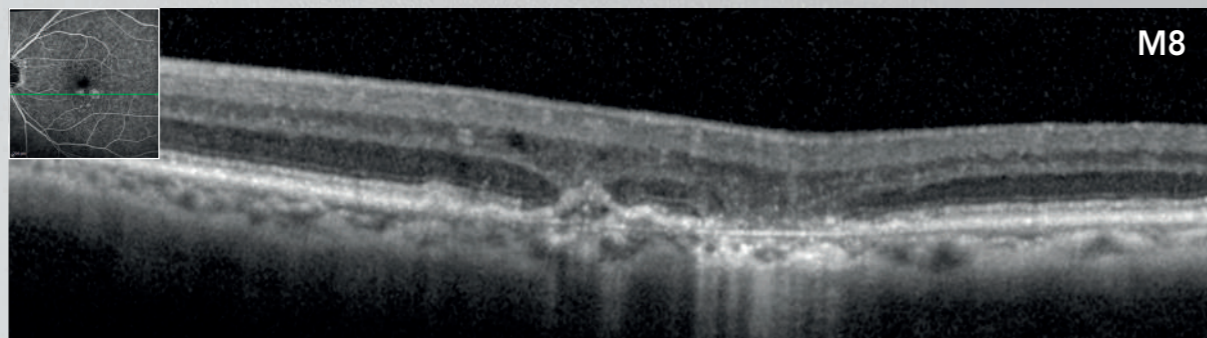
**M7** : gain de 6 lettres, AV 20/25 - 81 lettres



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

→ 7<sup>e</sup> IVT

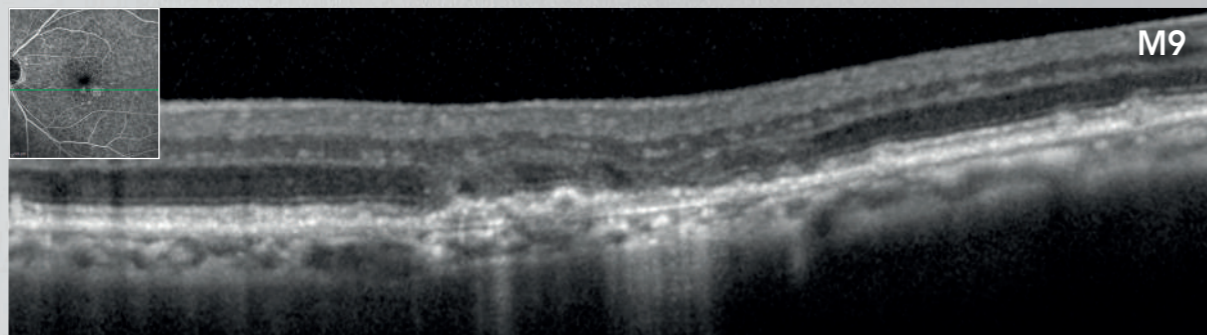
**M8** : gain de 3 lettres AV 20/25 - 84 lettres



**M9** : AV 20/20 - M<sup>-</sup>

→ Surveillance mensuelle

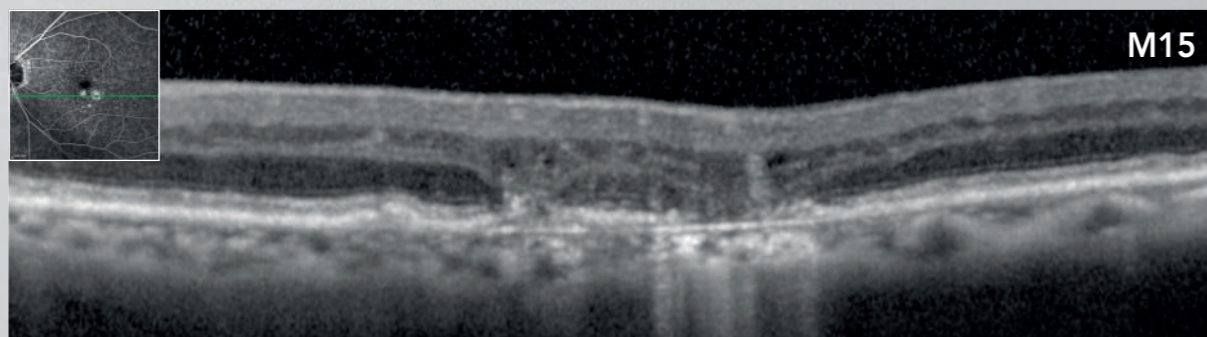
**M9** : AV 20/20 - 85 lettres



**M15** : AV 20/25 - M<sup>-</sup>

→ Poursuite surveillance mensuelle

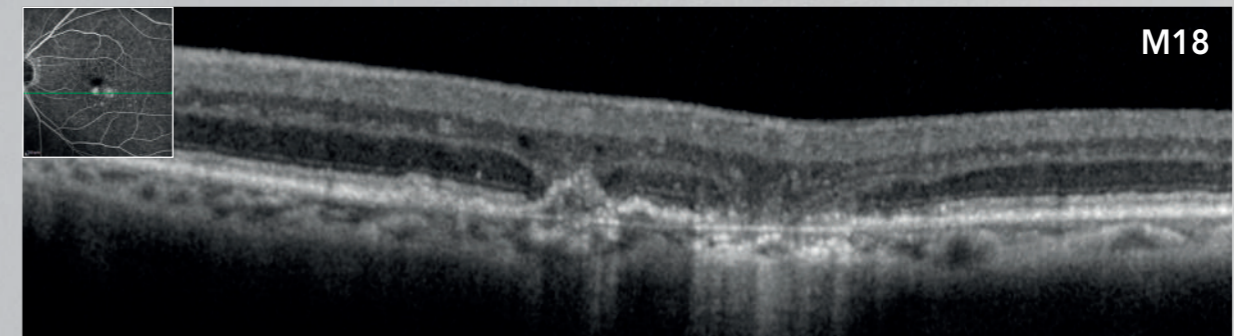
**M15** : perte de 5 lettres, AV 20/25 - 80 lettres



**M18** : BAV à 20/32 - M<sup>-</sup>, discret DEP et micro logettes + diffusion AF

→ Nouvelle IVT (8<sup>e</sup>)

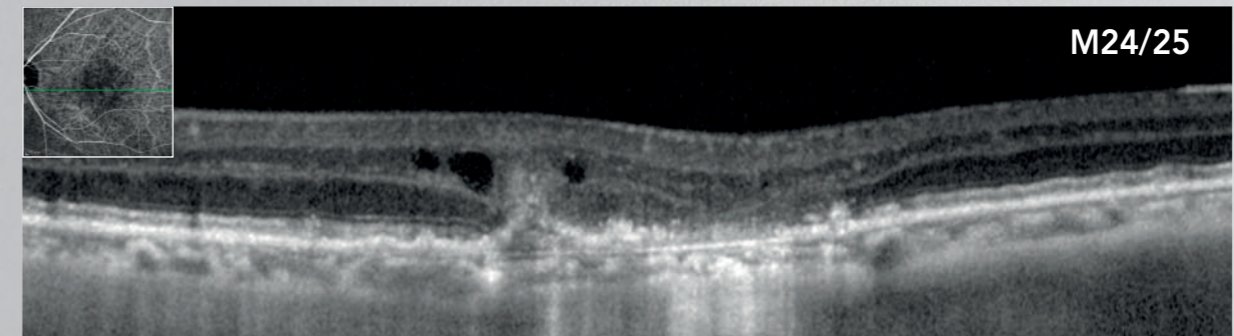
**M18** : perte de 3 lettres, AV : 20/32 - 77 lettres



À 2 ans (**M24/25**) : AV 20/25, 2<sup>e</sup> récurrence plus marquée

→ IVT (9<sup>e</sup>)

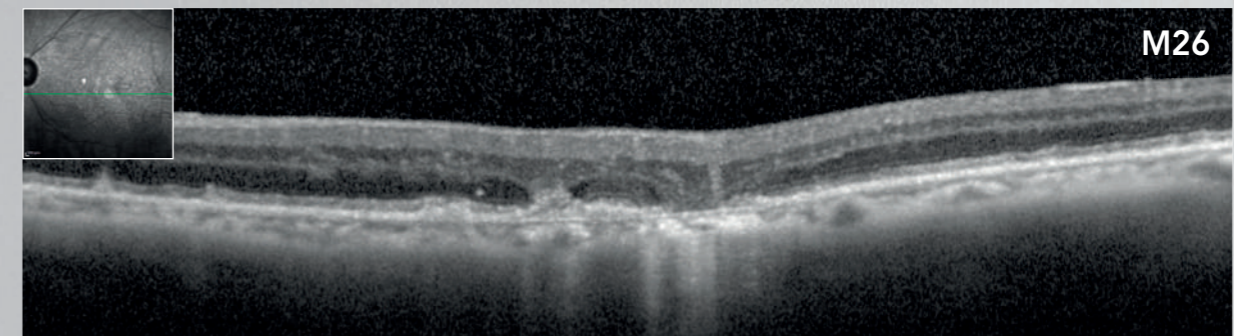
**M24/25** : AV 20/25 - 79 lettres



**M26** : AV stable, aspect stabilisé sans exsudation

→ Surveillance mensuelle

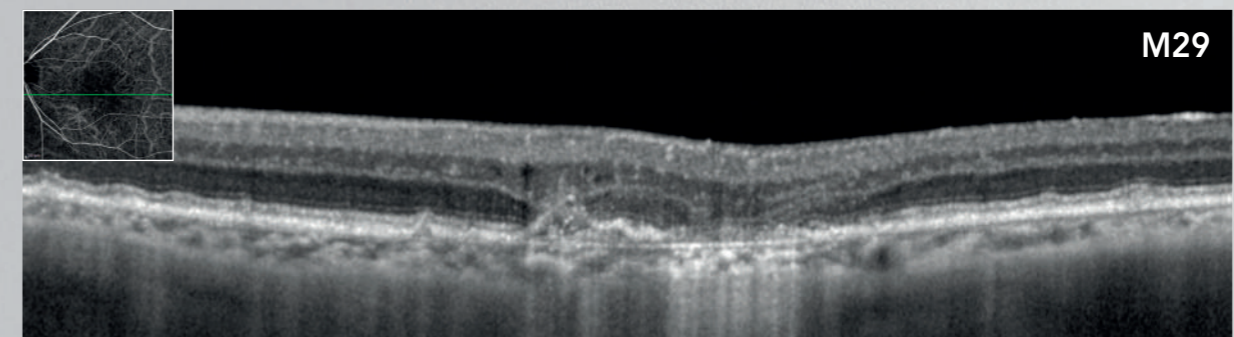
**M26** : AV stable à 20/25 - 79 lettres

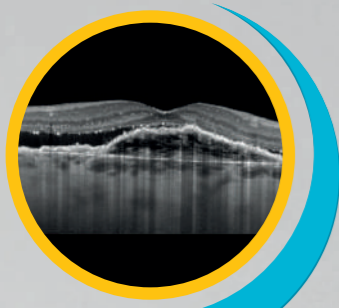


**M29** : BAV à 20/32, 3<sup>e</sup> reprise évolutive avec DEP débutant et micro logettes

→ IVT (10<sup>e</sup>)

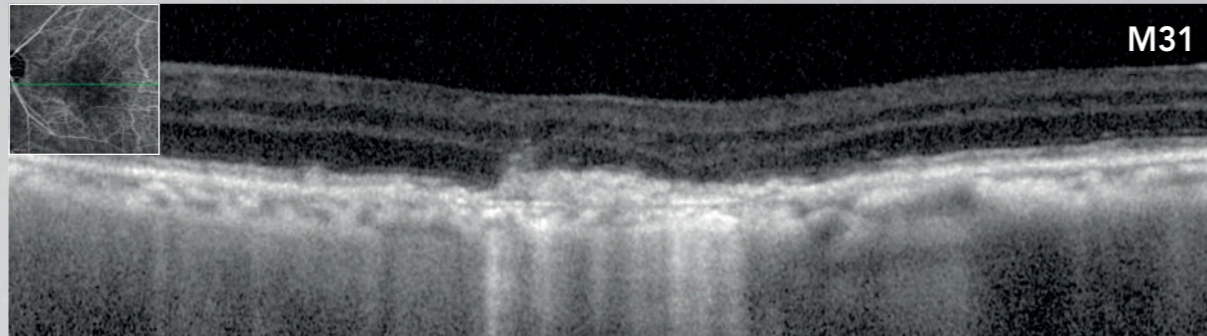
**M29** : perte de 5 lettres, AV 20/32 - 74 lettres





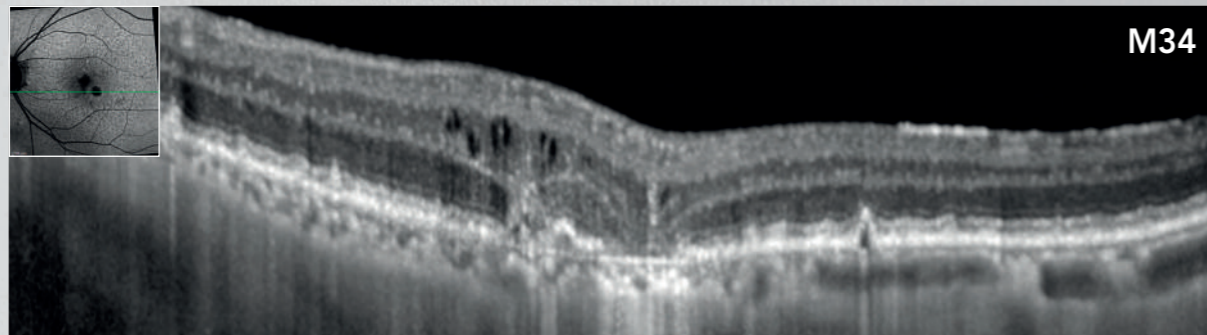
M31 : AV 20/32, gain de 3 lettres, fibrose  
→ Surveillance

M31 : AV 20/32 - 77 lettres



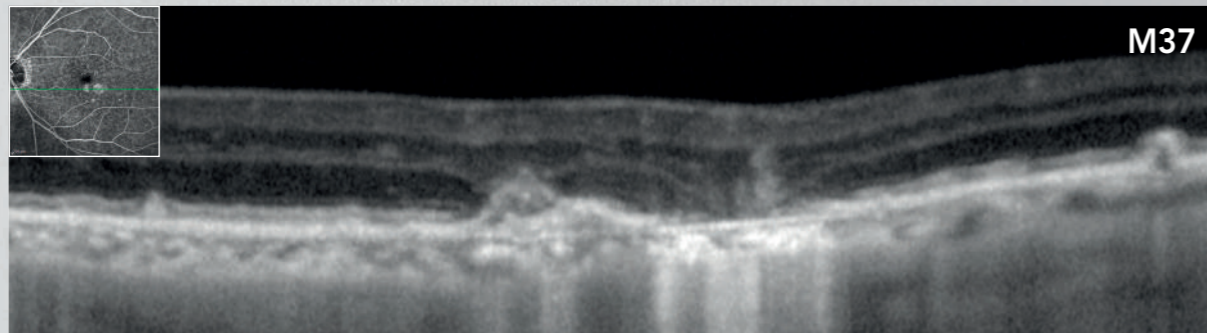
M34 : AV stable - M+, 4<sup>e</sup> Récidive  
→ IVT (11<sup>e</sup>)

M34 : AV stable à 20/32 - 77 lettres



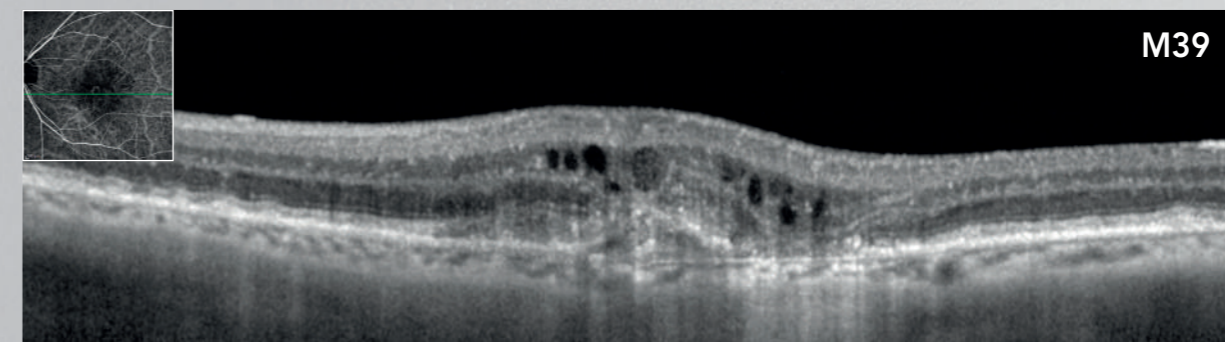
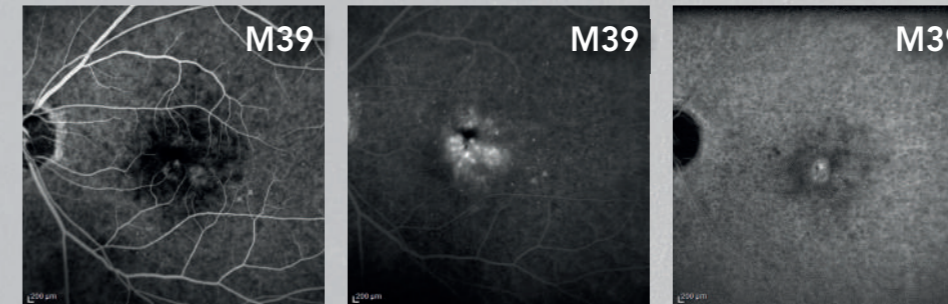
M37 : AV 20/25 - M-, aspect stabilisé sans exsudation  
→ Surveillance (après 11 IVTs)

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



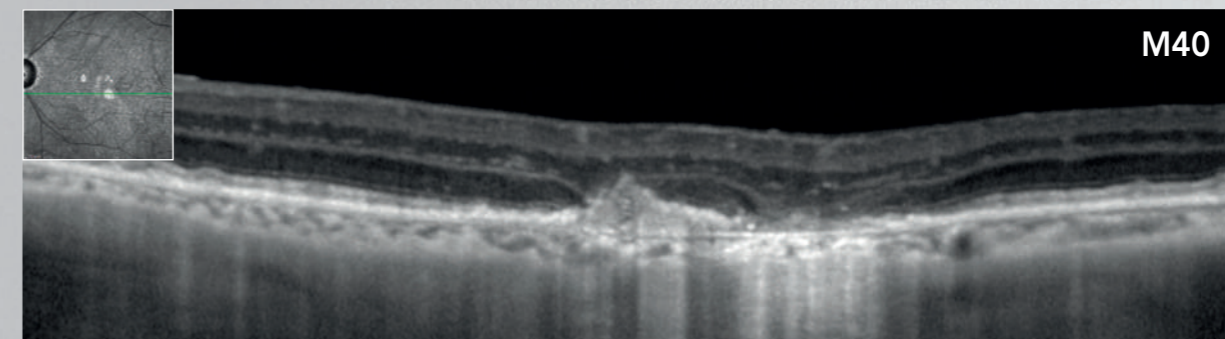
M39 : BAV à 20/40 - M+, 5<sup>e</sup> récidive accentuée avec diffusion en AF et exsudation++ en OCT  
→ IVT (12<sup>e</sup>)

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



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

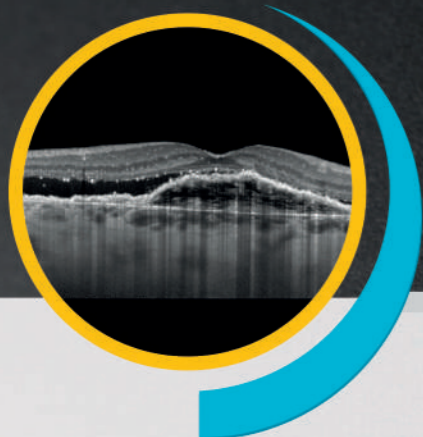
M40/41 : gain de 9 lettres, AV 20/32 - 78 lettres



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)

<b>A. La méthode</b> .....	59
<b>B. Les études</b> .....	59
1. Les études rétrospectives .....	60
2. Une étude comparative .....	60
3. Les études prospectives .....	61
<b>C. Discussion</b> .....	61
1. Les avantages .....	61
2. Les inconvénients .....	62
<b>D. Conclusion</b> .....	62
<i>Bibliographie</i> .....	63



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<sup>(1;2)</sup>. 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 rétiniologues 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<sup>(3)</sup>.

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<sup>(4)</sup>, étudiée dans le premier chapitre de cet Atlas ;
- soit bénéficier d'un mode de traitement de type **T&E** aussi appelé « **Inject & Extend** »<sup>(5)</sup>.

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<sup>(5)</sup>.

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)<sup>(6)</sup>.

## A. La méthode

### Stratégie T&E<sup>(5)</sup>

- 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.

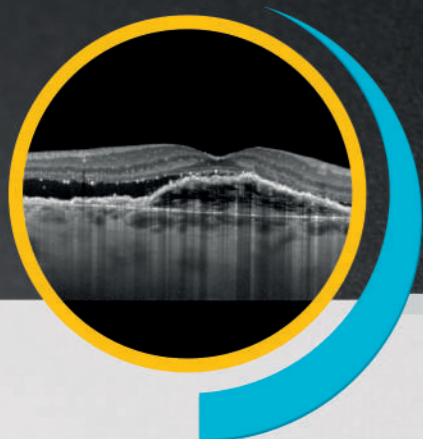
Une fois cet intervalle découvert, cette stratégie se propose de réinjecter juste avant le moment attendu de la récurrence afin de **maintenir durablement une rétine sèche** (à la différence de la stratégie PRN qui réinjecte après la survenue d'une récurrence).

## 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<sup>(6)</sup>.

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<sup>(5)</sup>. 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.



### 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<sup>(7)</sup> 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<sup>(7)</sup>.

- 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**)<sup>(8)</sup>.

- 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<sup>(9)</sup>.

- 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**<sup>(10)</sup>.

### 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)<sup>(11)</sup>.

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**<sup>(11)</sup>.

### 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<sup>(12)</sup>.

## C. Discussion

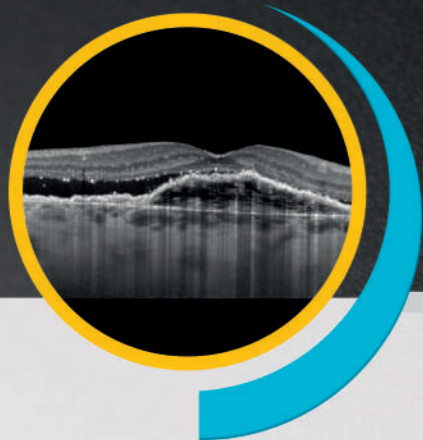
### AVIS D'EXPERT\*

#### 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

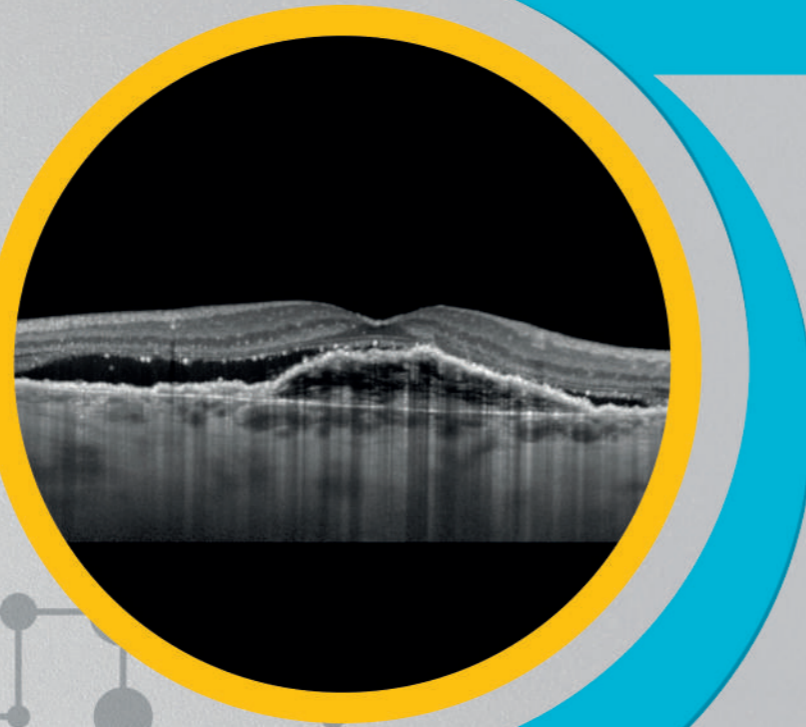
- Cette approche n'a été validée à ce jour par aucune étude de niveau 1. Quelques séries ont été publiées et une seule étude a comparé la stratégie T&E à une stratégie PRN en vraie vie ;
- Elle conduit à des IVTs probablement inutiles. Un certain nombre de patients n'ont besoin que de peu d'IVTs : à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

## 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

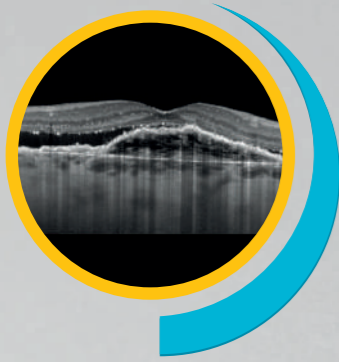
1. Bons répondeurs
  - a. DEP vascularisé bon répondeur : exemple 1 <sup>(a)</sup>
  - b. DEP vascularisé bon répondeur : exemple 2 <sup>(b)</sup>
  - c. DEP vascularisé bon répondeur : exemple 3 <sup>(b)</sup>
  - d. DEP vascularisé persistant <sup>(c)</sup>
  - e. NVC sous épithéliaux bons répondeurs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

### B. NVV pré épithéliaux, décompensés

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

### C. Forme associée à une Vasculopathie Polypoïdale Choroïdienne (VPC) <sup>(f)</sup>

- (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

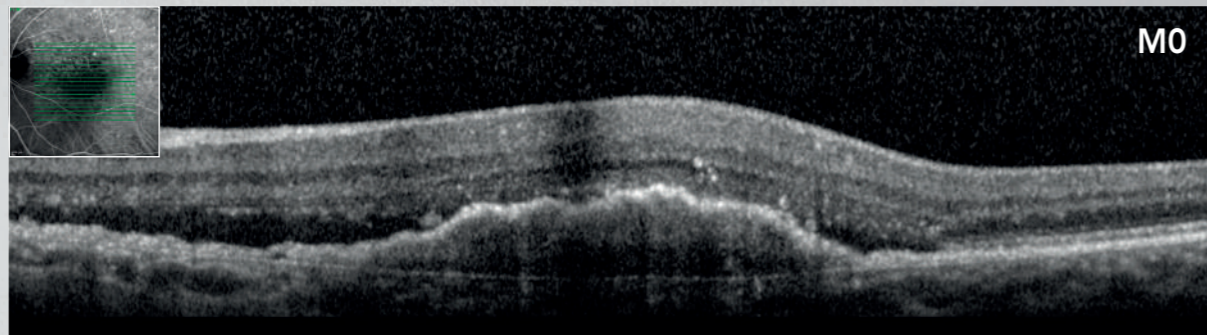
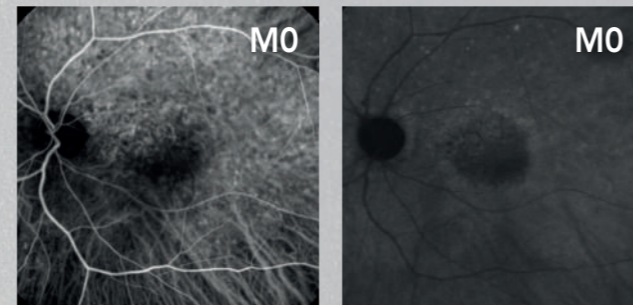
#### 1. Bons répondeurs

##### a. DEP vascularisé bon répondeur : exemple 1\*

M0 : AV à 60 lettres

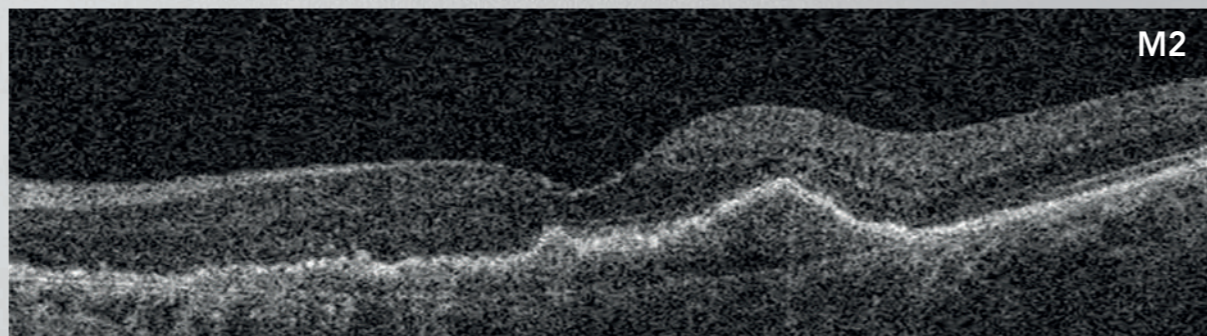
→ Induction Anti-VEGF (3 IVTs : M0, M1, M2)

M0 : AV 60 lettres



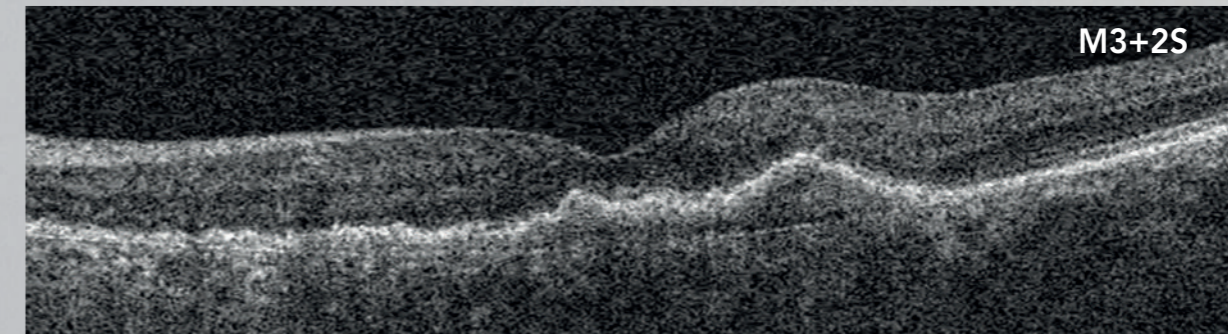
M2 : lors de la 3<sup>e</sup> IVT, gain de 15 lettres ETDRS et les signes exsudatifs sont résorbés  
 → Pour la 4<sup>e</sup> IVT, début d'un **protocole T&E** qui permettra une extension progressive jusqu'à 12 semaines sans récurrence. On notera la régression du DEP au cours du traitement.

M2 : gain de 15 lettres, AV 75 lettres



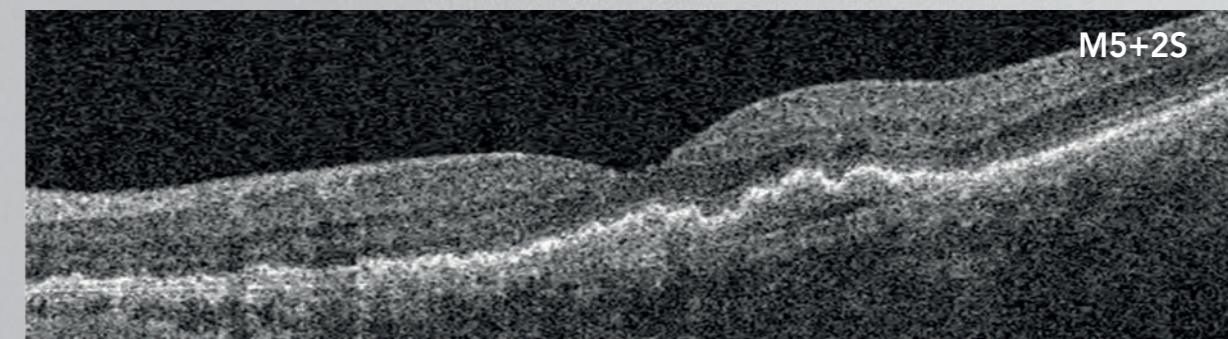
1<sup>re</sup> extension à 6 semaines (M3+2S) : pas de signe exsudatif  
 → 4<sup>e</sup> IVT et extension à 8 semaines

AV 75 lettres



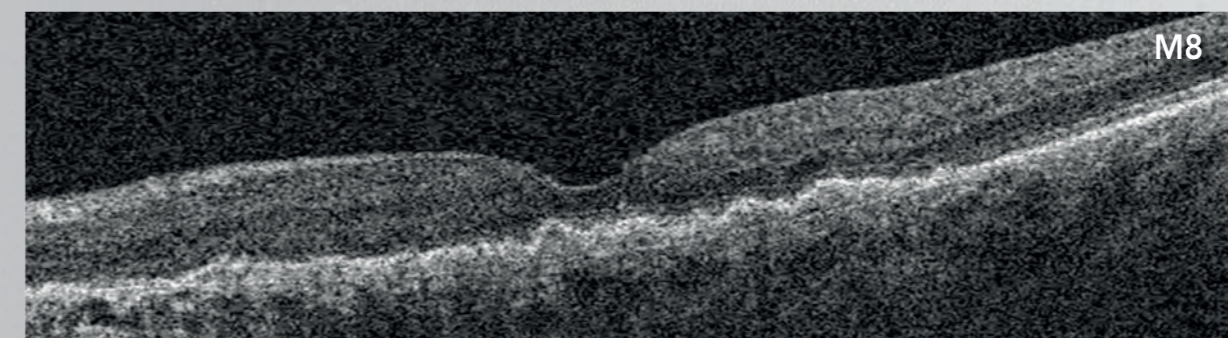
8 semaines après (M5+2S) : stabilité  
 → 5<sup>e</sup> IVT et extension à 10 semaines

Perte de 3 lettres, AV 72 lettres



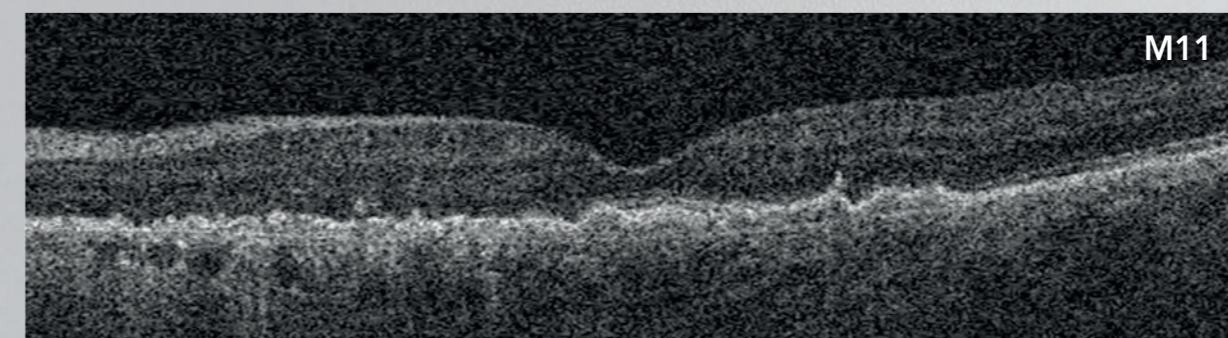
10 semaines après (M8) : stabilité  
 → 6<sup>e</sup> IVT et extension à 12 semaines

Gain de 2 lettres, AV 74 lettres

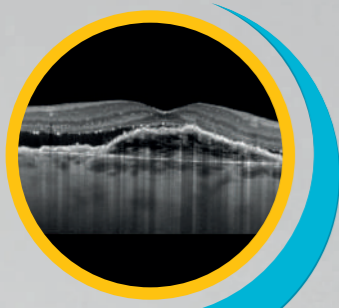


12 semaines après (M11) : absence de signe exsudatif  
 → 7<sup>e</sup> IVT et suivi clinique simple avec intervalle plus rapproché à 8 semaines afin de prévenir une éventuelle récurrence

Perte d'1 lettre, AV 73 lettres

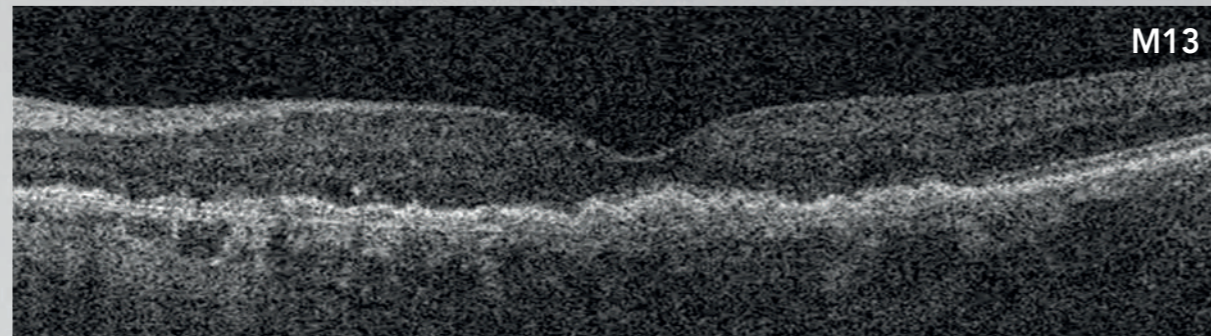


\* Cas clinique présenté par les Dr Philippe Koehrer et Cyril Meillon.



8 semaines après (M13) : contrôle sans signe exsudatif avec une AV à 20/25 Parinaud 2

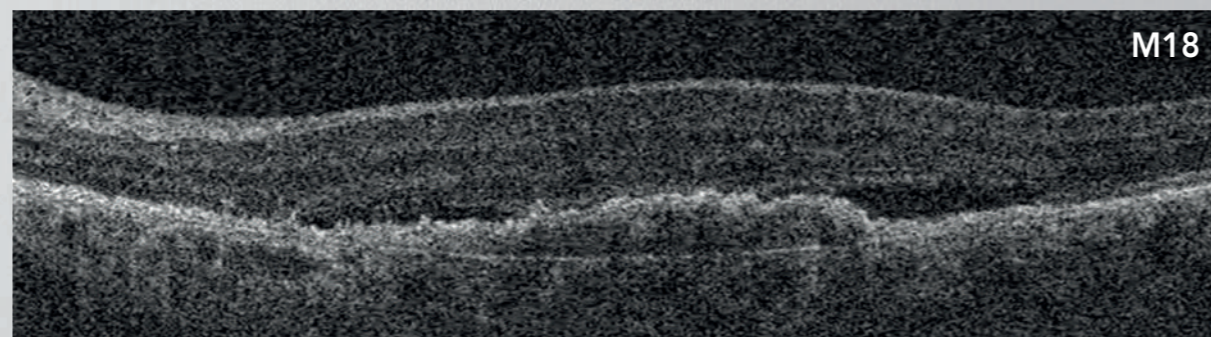
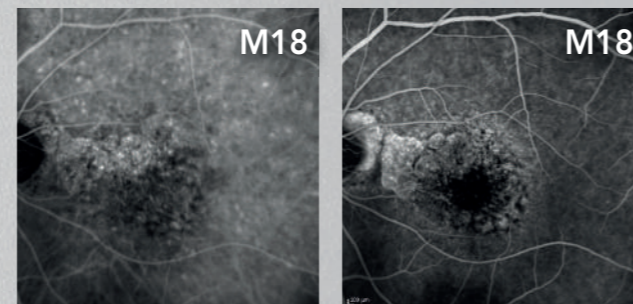
Gain de 22 lettres, AV 95 lettres



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

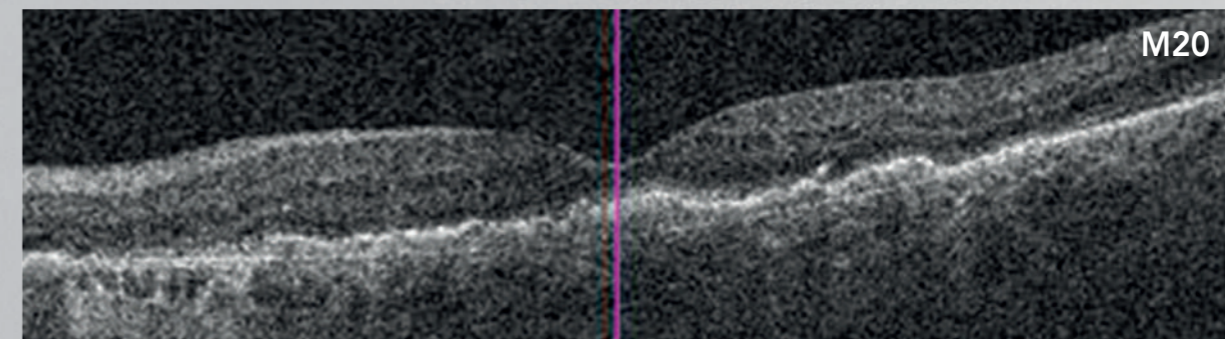
→ Le schéma T&E est de nouveau réalisé après un PRN renforcé de 3 IVT

Perte de 32 lettres, AV 63 lettres



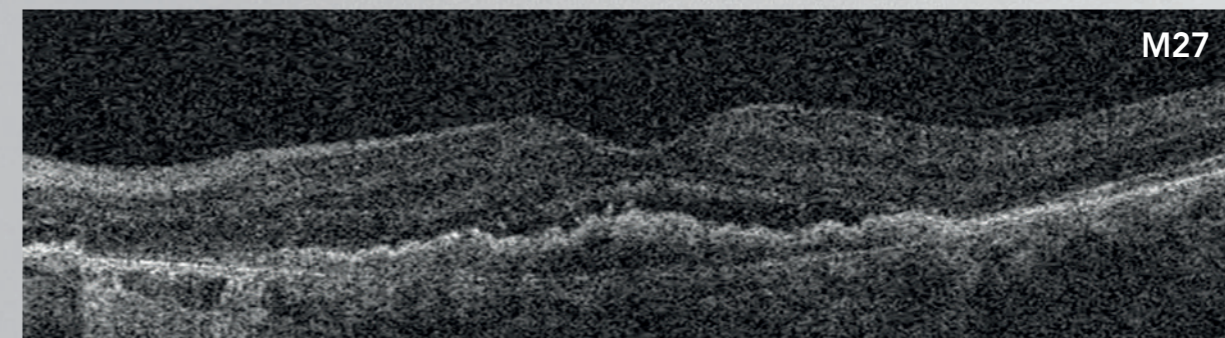
Après ces 3 IVTs (M20) : il n'y a plus d'exsudation

Gain de 9 lettres, AV 72 lettres



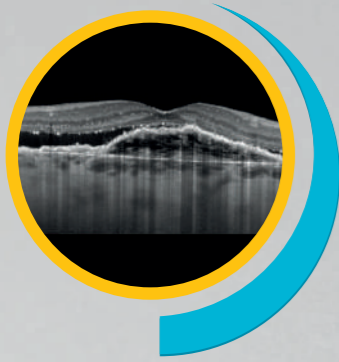
Le suivi avec ce protocole permet à terme, de maintenir l'AV à 74 lettres ETDRS, mais avec une dépendance régulière à 6 semaines sur 3 IVTs car les tentatives d'extension à 8 semaines entraînent systématiquement l'apparition d'un DSR.

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.

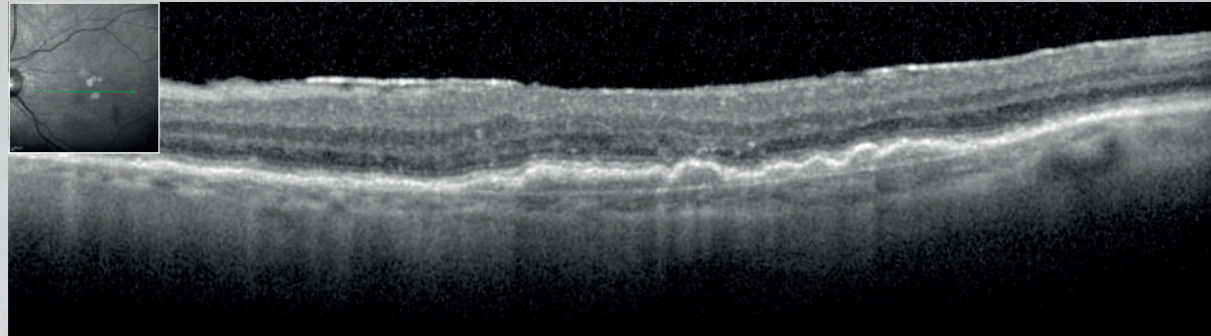


**b. DEP vascularisé bon répondeur : exemple 2\***

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.

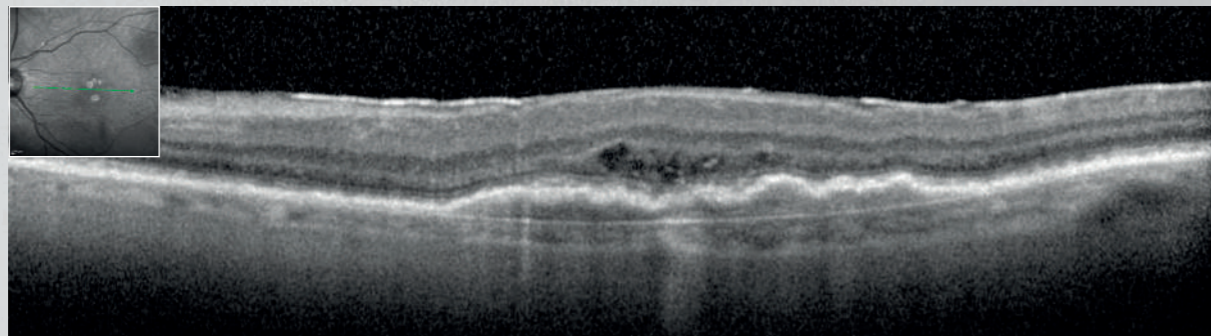
À 4 semaines de la dernière IVT : pas d'exsudation intra-rétinienne

AV 67 lettres - P 1,5



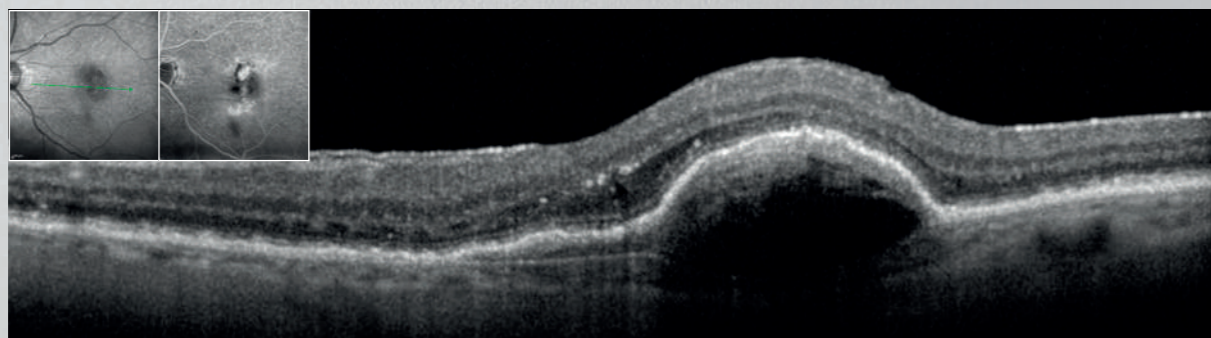
À 6 semaines de la dernière IVT : récurrence exsudative sans BAV  
→ Switch thérapeutique vers un autre Anti-VEGF pour tenter d'obtenir un espacement des récurrences

AV stable

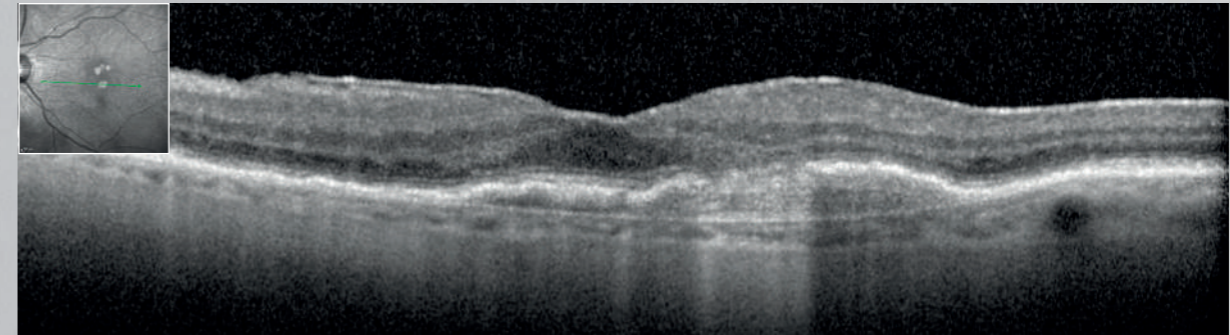


À 4 semaines de l'IVT avec l'autre Anti-VEGF : aggravation anatomique avec apparition d'hémorragies maculaires, aggravation du DEP, sans BAV  
→ Switch back vers l'Anti-VEGF précédemment employé

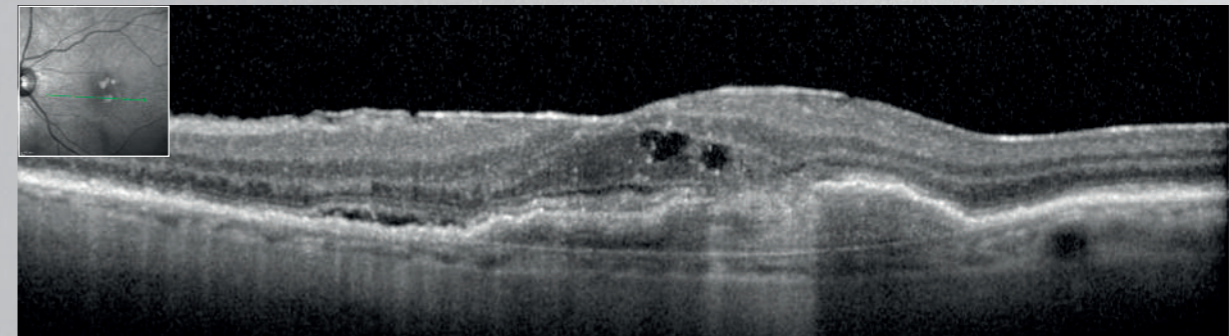
AV 68 lettres - P 1,5



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



À 6 semaines de la dernière IVT : 2<sup>e</sup> 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

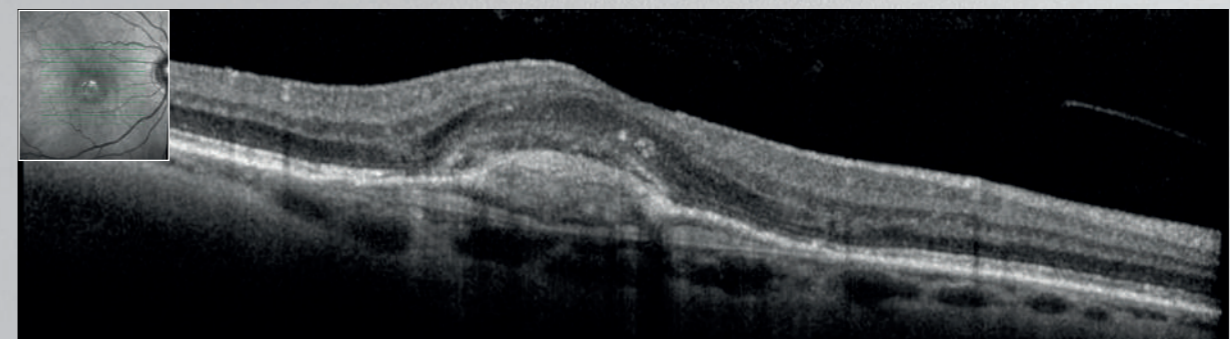


**c. DEP vascularisé bon répondeur : exemple 3\*\***

Patient avec DMLA exsudative traitée en protocole T&E

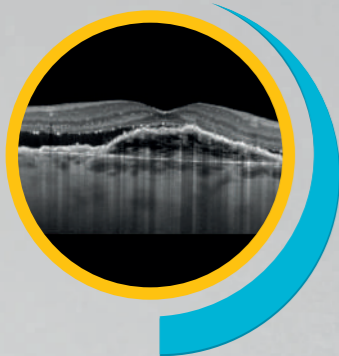
À 7 semaines de la dernière IVT : persistance d'une réaction exsudative  
→ IVT et raccourcissement du délai de suivi

AV 56 lettres - P 2

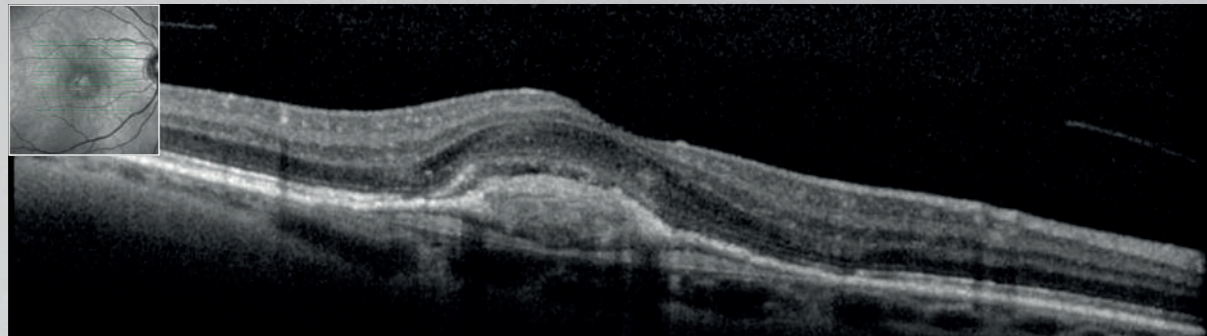


\* Cas clinique présenté par les Dr Jennyfer Zerbib et Nathanaël Benhamou.

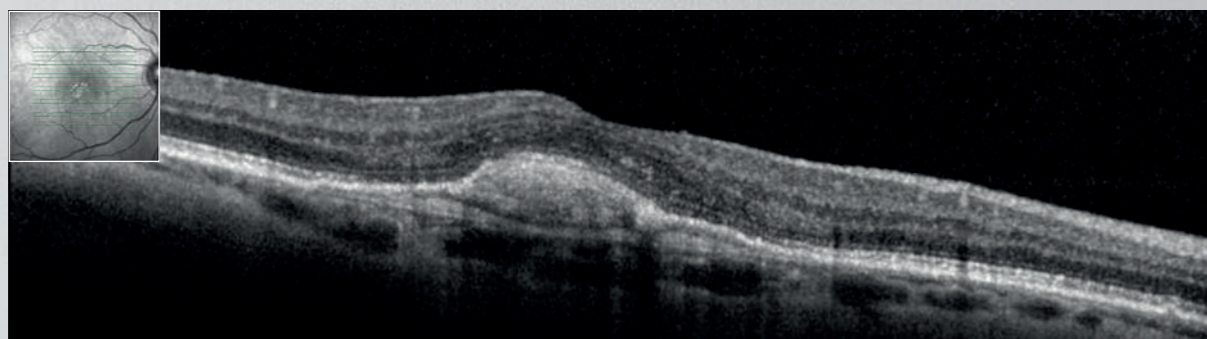
\*\* Cas clinique présenté par les Dr Jennyfer Zerbib et Nathanaël Benhamou.



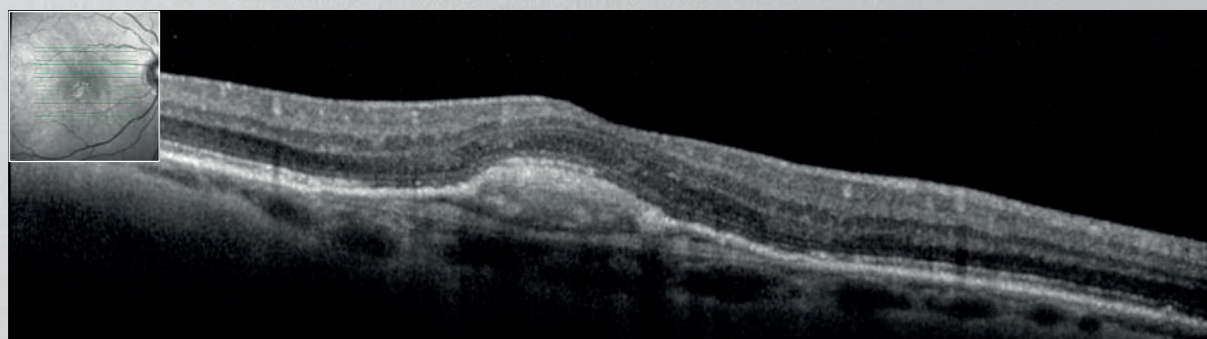
À 5 semaines de la dernière IVT : persistance des signes exsudatifs après plusieurs IVT d'un ranibizumab  
 → Switch thérapeutique vers un autre Anti-VEGF avec phase d'induction (3 IVTs à un mois d'intervalle) **AV 53 lettres - P 2**



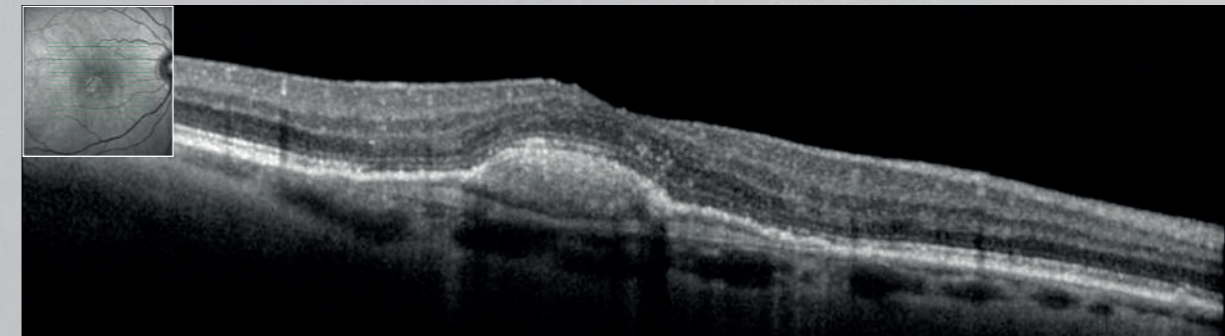
Après la phase d'induction : amélioration anatomique et fonctionnelle. En OCT, diminution complète des signes exsudatifs intrarétiniens, avec disparition de l'ADHR ; persistance d'un DEP  
 → IVT, espacement du délai entre les IVTs à 6 semaines **AV 71 lettres - P 1,5**



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**

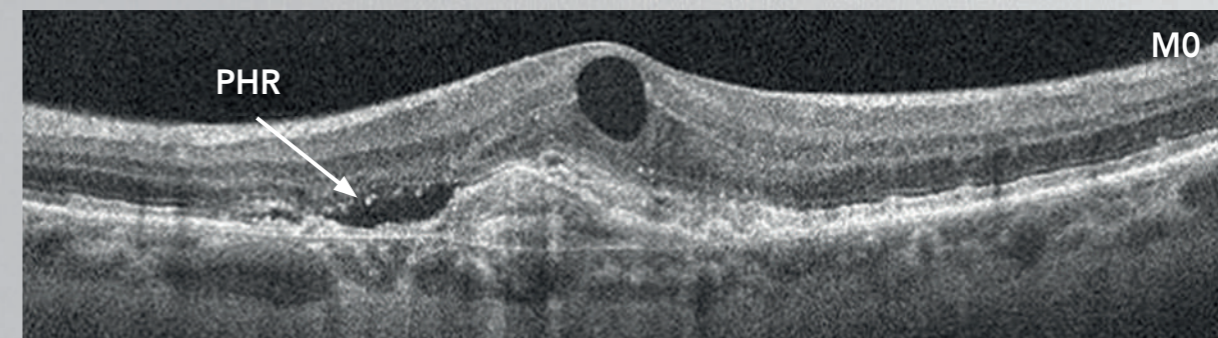
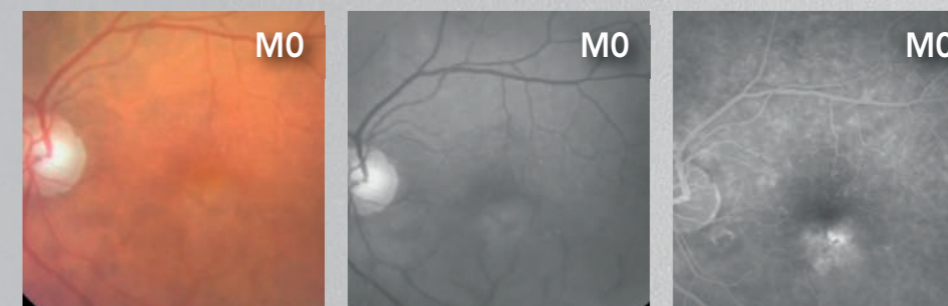


8 semaines après : toujours pas de récurrence exsudative en OCT  
 → IVT, espacement du délai entre les IVTs à 9 semaines **AV 72 lettres - P 1,5**



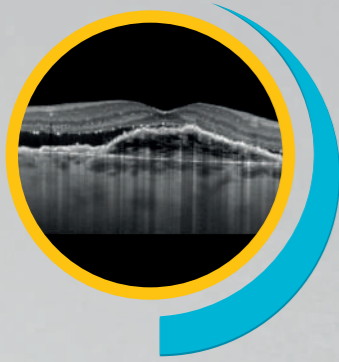
**d. DEP vascularisé persistant\***

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**



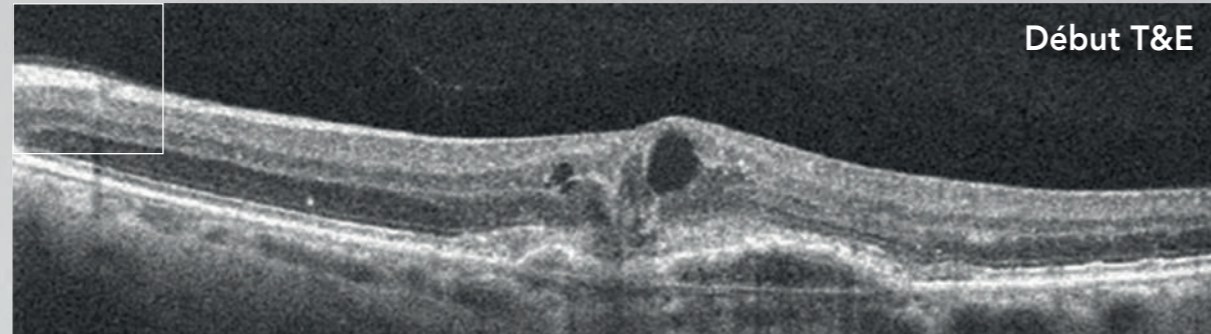
M3 : 1 mois après la phase d'induction, assèchement et gain visuel à 83 lettres.  
 → Instauration d'un contrôle mensuel **M3 : gain de 9 lettres, AV 83 lettres**

\* Cas clinique présenté par le Dr Benjamin Wolff.



On constate chez ce patient de nombreux épisodes de récurrences 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 :

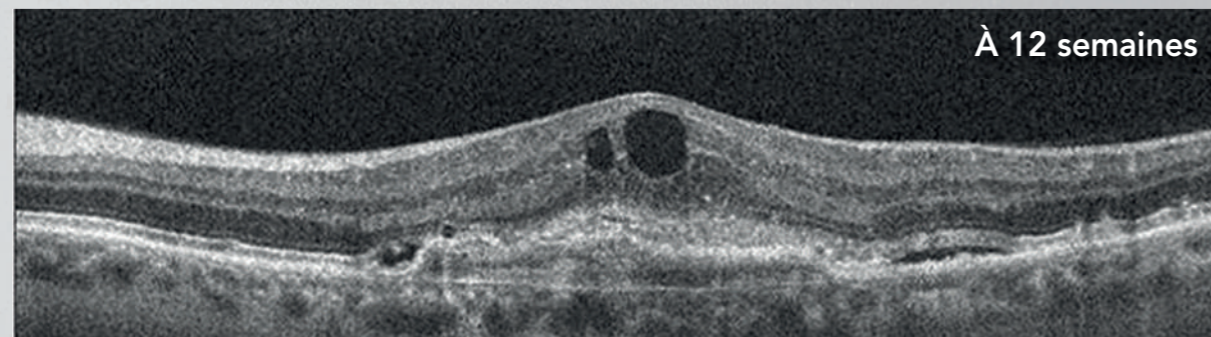
À 6 semaines : l'OCT est à plat → IVT

À 8 semaines : l'OCT est inchangé → IVT

À 10 semaines : l'OCT est inchangé → IVT

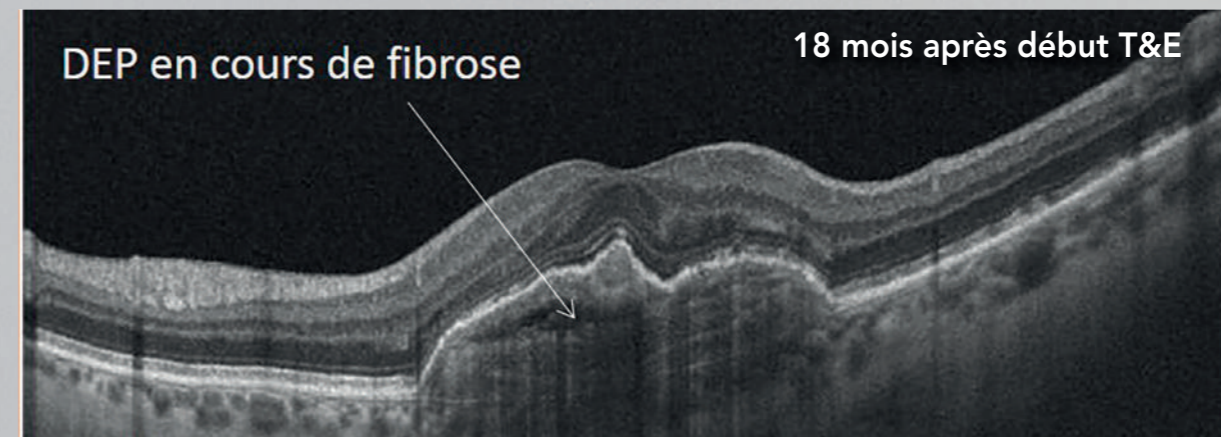
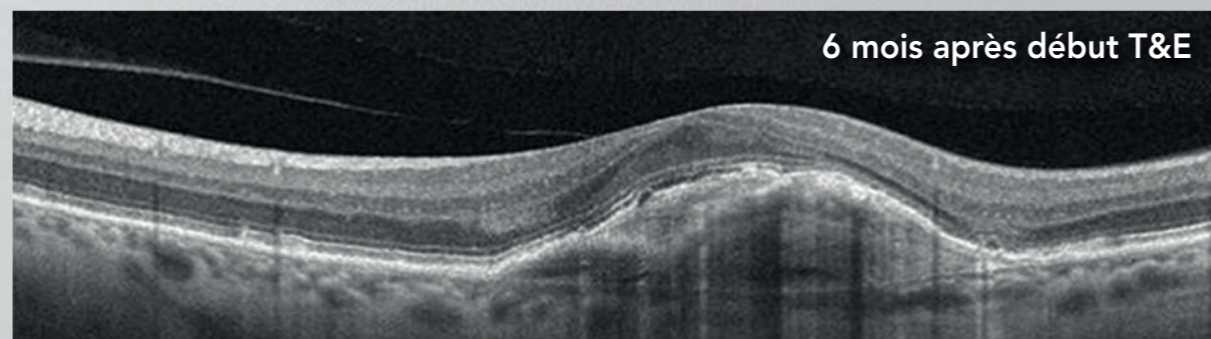
À 12 semaines : récurrence en OCT (délai de récurrence = 12 semaines)

→ 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.

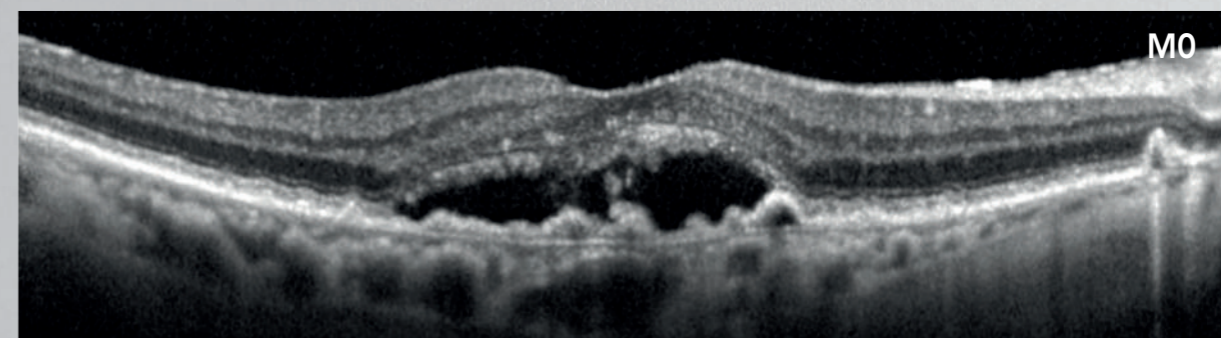
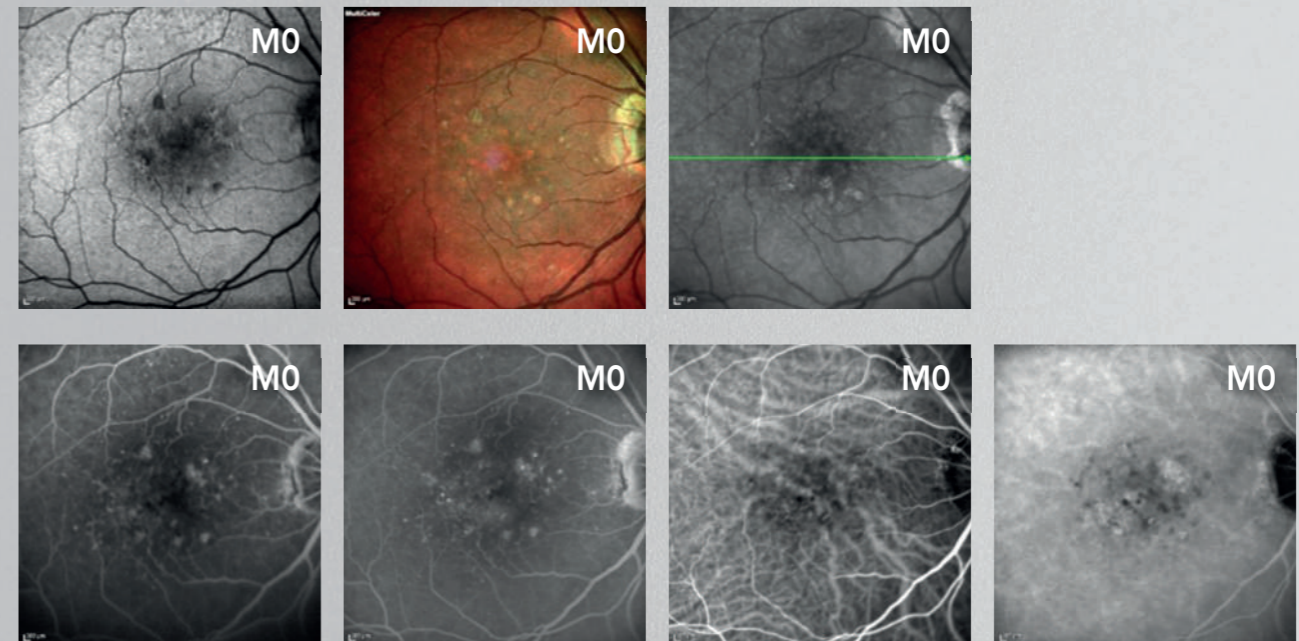
AV 84 lettres



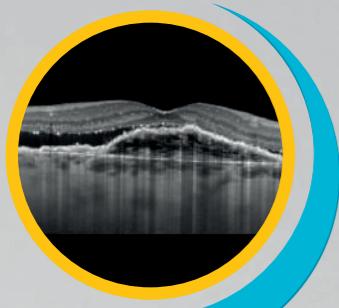
e. NVC sous épithéliaux bons répondeurs ou forme frontière\*

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

M0 : AV 20/50 - 64 lettres

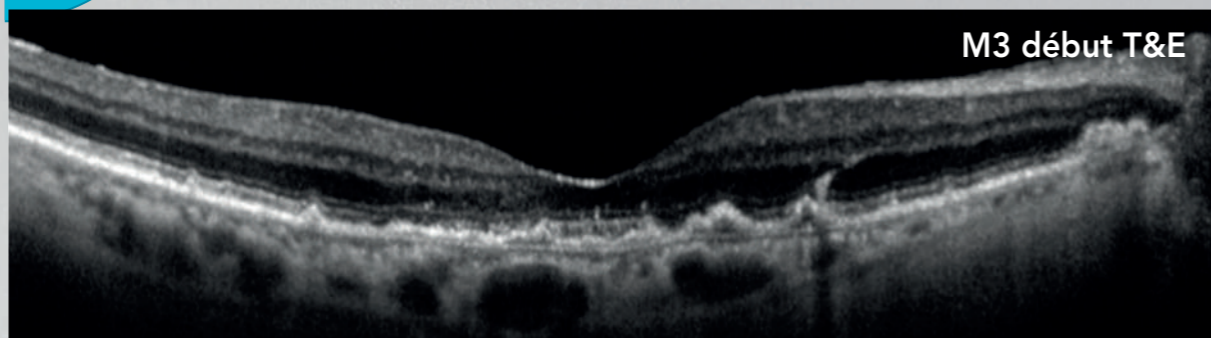


\* Cas clinique présenté par le Dr Benjamin Wolff.



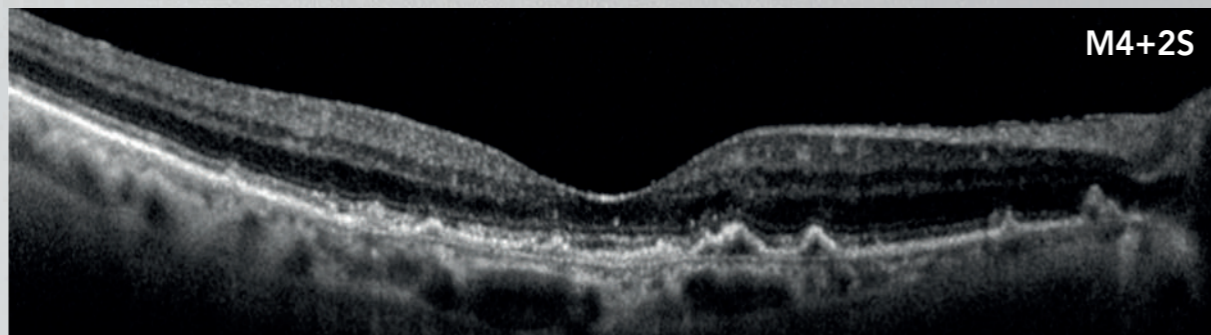
**M3** : un mois après la phase d'induction, absence de fluide, gain AV  
 → Début de stratégie T&E (4<sup>e</sup> IVT)

M3 : gain de 10 lettres, AV 74 lettres



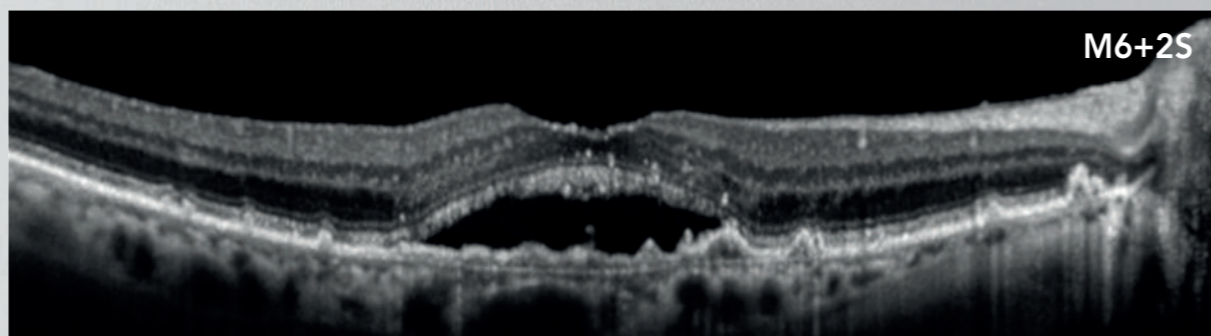
Suivi du T&E après M3 (recherche du délai de récurrence)

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



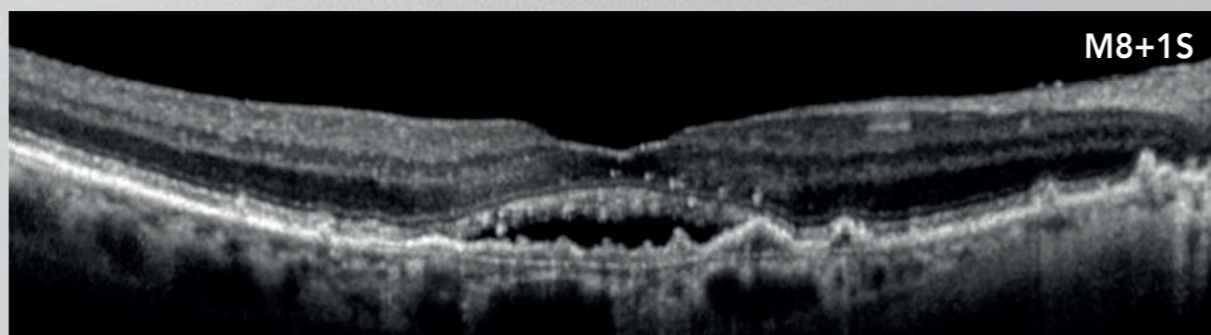
8 semaines après : perte de 9 lettres, récurrence sur DSR → 6<sup>e</sup> IVT

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



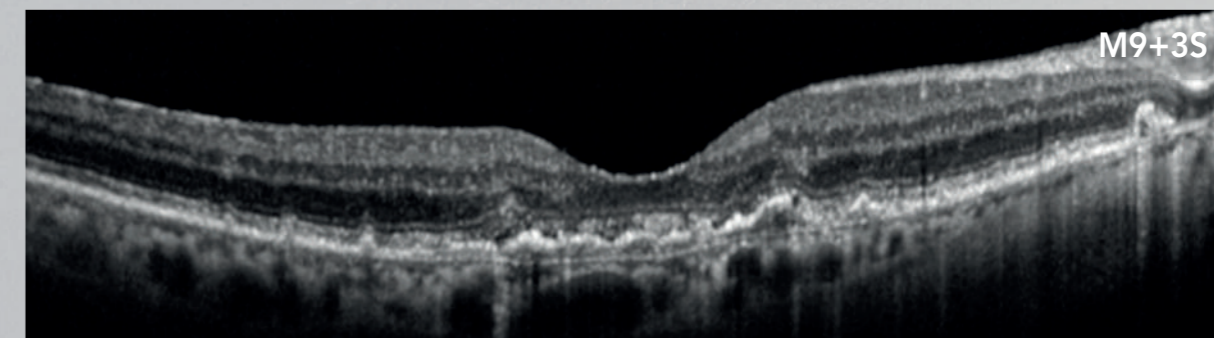
7 semaines après : gain de lettres, fluide toujours présent → 7<sup>e</sup> IVT

→ 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<sup>e</sup> IVT

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



Contrôle 6 semaines après : gain d'une 5<sup>e</sup> lettre, absence de fluide → 9<sup>e</sup> 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

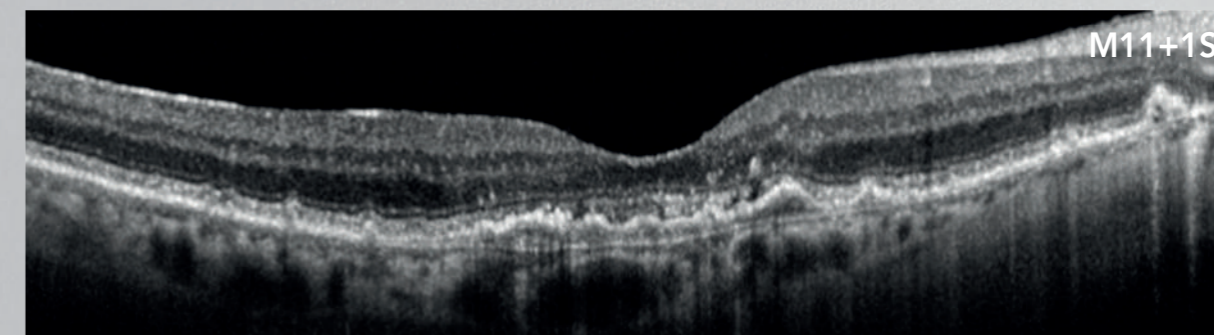
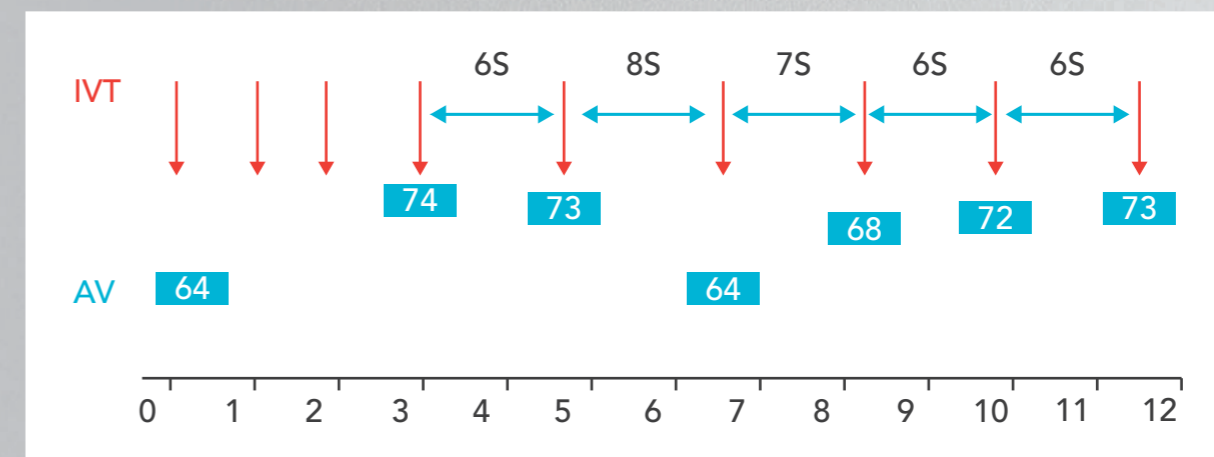


Schéma de protocole T-A-E individuel, fonction du rythme de récurrence propre au patient :

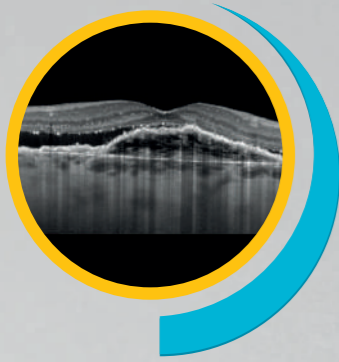


Ce patient a bénéficié la première année de 9 IVTs et 7 OCT, avec une perte d'une lettre d'AV.

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.



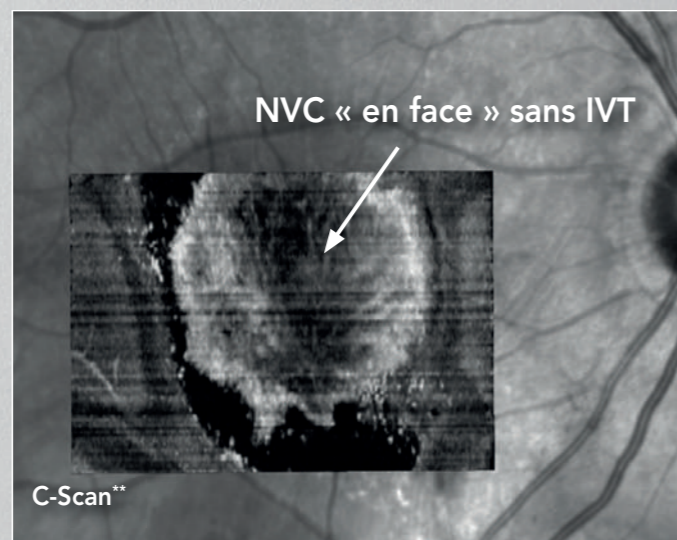
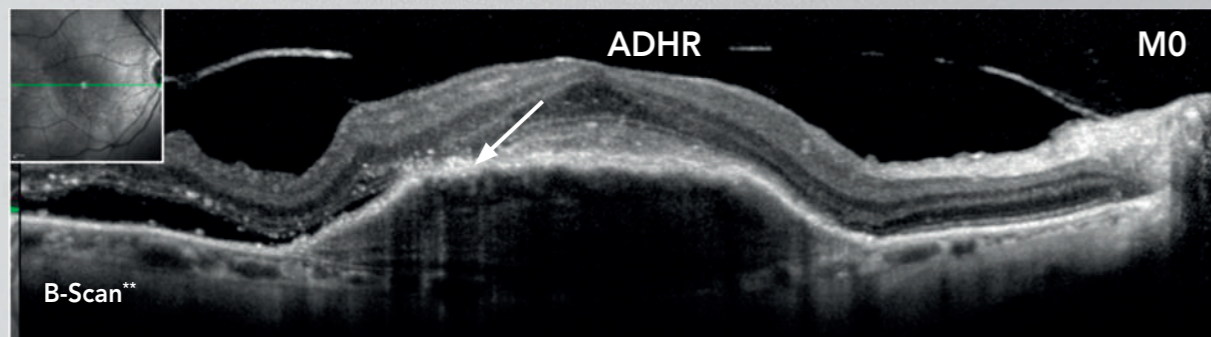
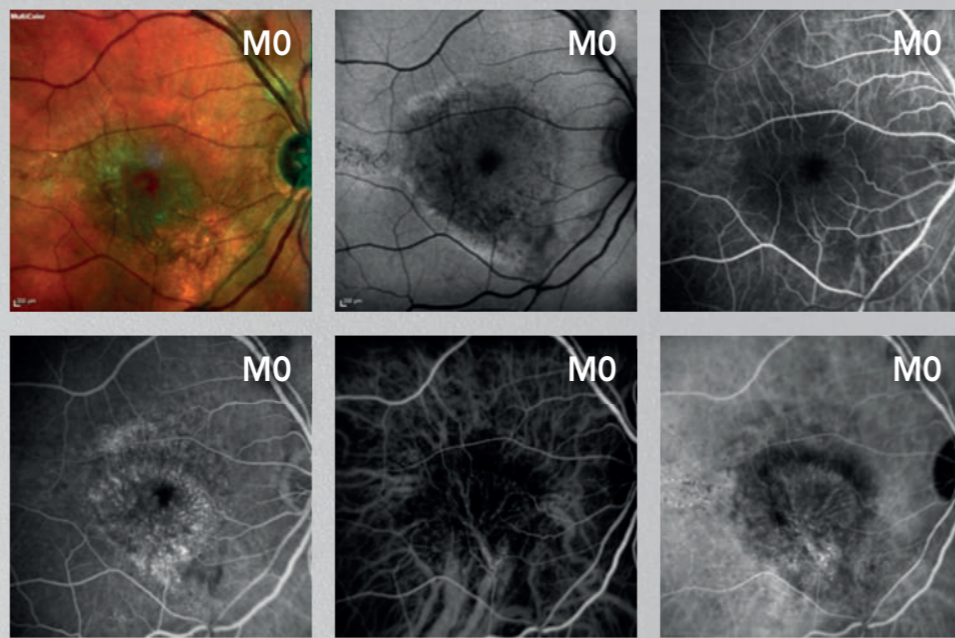


## 2. Résistants

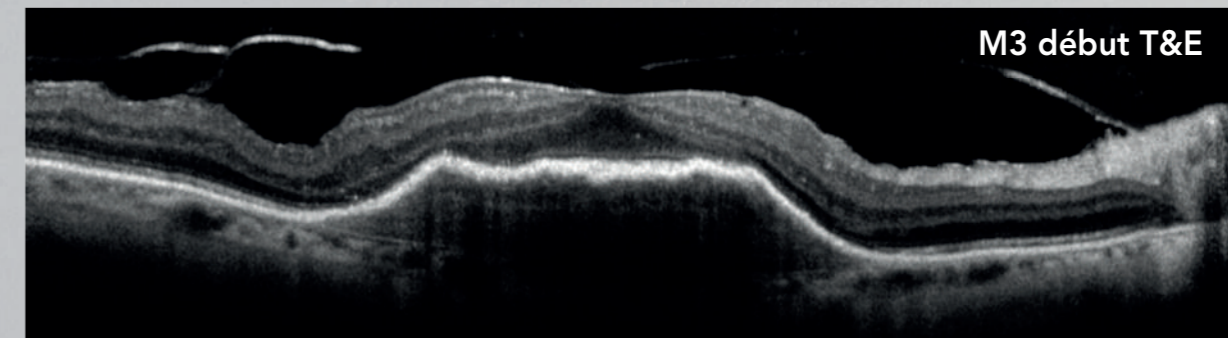
### a. DEP FV, évolué, résistant \*

M0 : DEP FV évolué ADHR

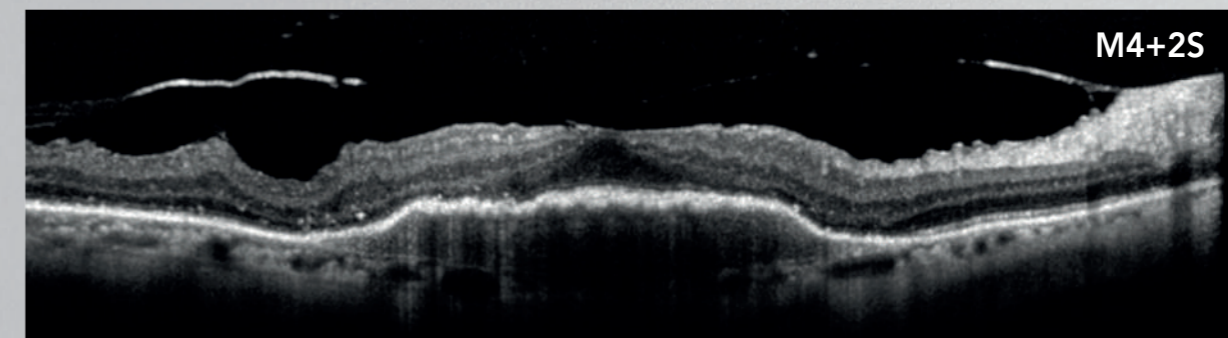
→ Induction Anti-VEGF (3 IVTs : M0, M1, M2) **M0 : AV 59 lettres**



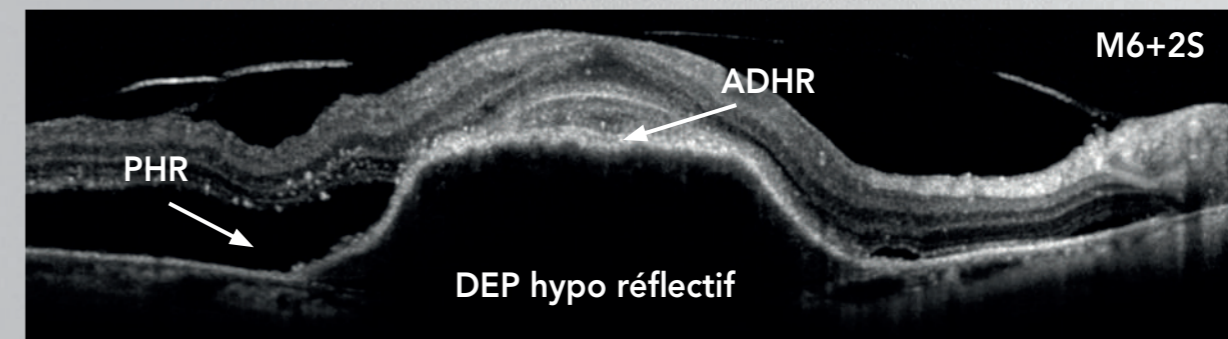
M3 : un mois après la phase d'induction, absence de fluide, gain de 14 lettres d'emblée  
→ 4<sup>e</sup> IVT et début de stratégie T&E **M3 : gain de 14 lettres, AV 73 lettres**



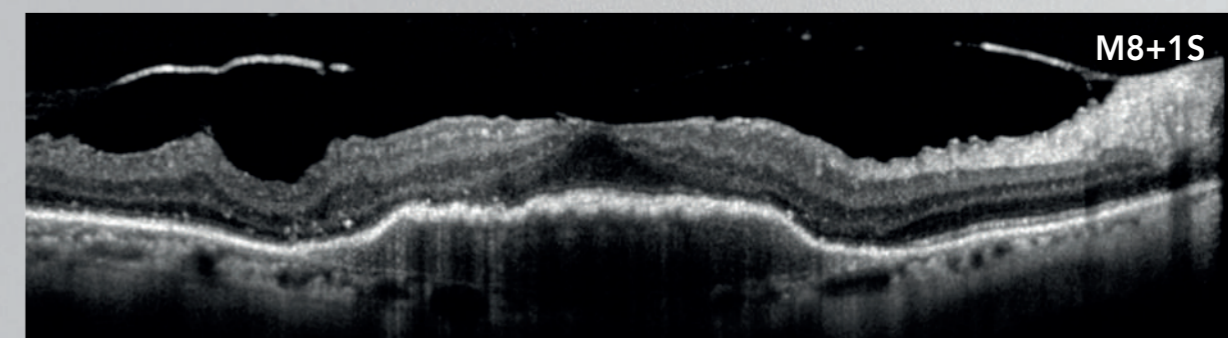
6 semaines après (M4+2S) : gain d'une lettre et aplatissement partiel du DEP  
→ 5<sup>e</sup> IVT **M4+2S : gain d'1 lettre, AV 74 lettres**



8 semaines après : perte de 9 lettres et récurrence exsudative majeure  
→ 6<sup>e</sup> IVT et ajustement de l'intervalle (-1 semaine) **M6+2S : perte de 9 lettres, AV 65 lettres**

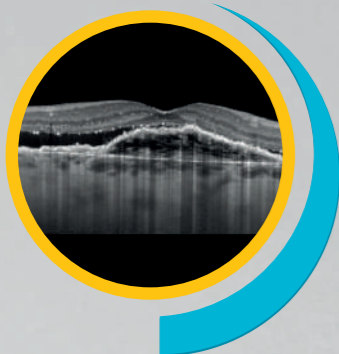


7 semaines après : récupération de 7 lettres et disparition du DSR et de l'ADHR  
→ 7<sup>e</sup> IVT **M8+1S : gain de 7 lettres, AV 72 lettres**



\* Cas clinique présenté par le Dr Benjamin Wolff.

\*\* Coscas F et al. En face enhanced depth imaging optical coherence tomography of fibrovascular pigment epithelium detachment. Invest Ophthalmol Vis Sci.2012 Jun.



7 semaines après : stabilité de l'AV et de l'OCT avec persistance du DEP encore bien hypo réflectif  
 → 8<sup>e</sup> IVT M10 : AV stable à 72 lettres

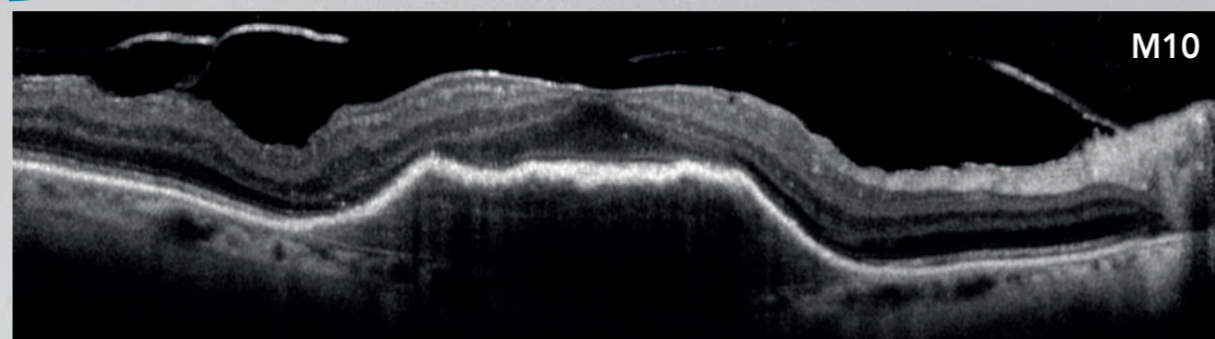
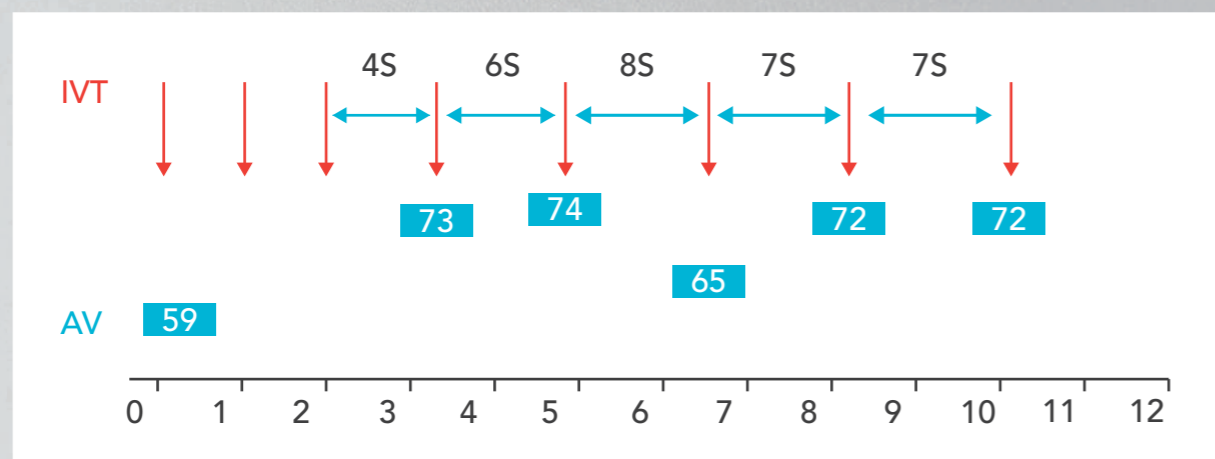


Schéma de protocole T&E individuel, fonction du rythme de récurrence propre au patient :

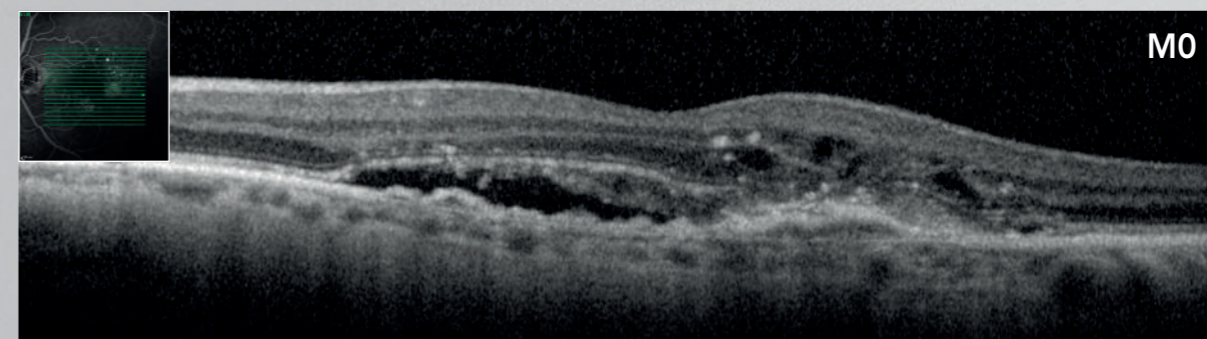
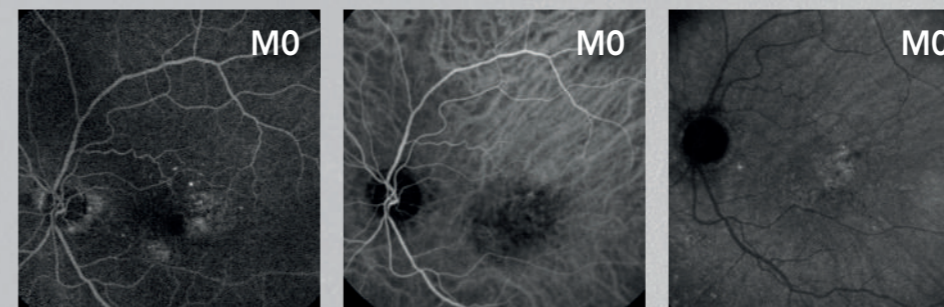


Ce patient a bénéficié la première année de 8 IVTs et 6 OCT, avec un gain initial et conservé de 14 lettres.  
 Le rythme de récurrence est de 7 semaines. Le patient est informé de l'auto-surveillance et consultera en urgence s'il apparaissait des signes fonctionnels dans l'intervalle.

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

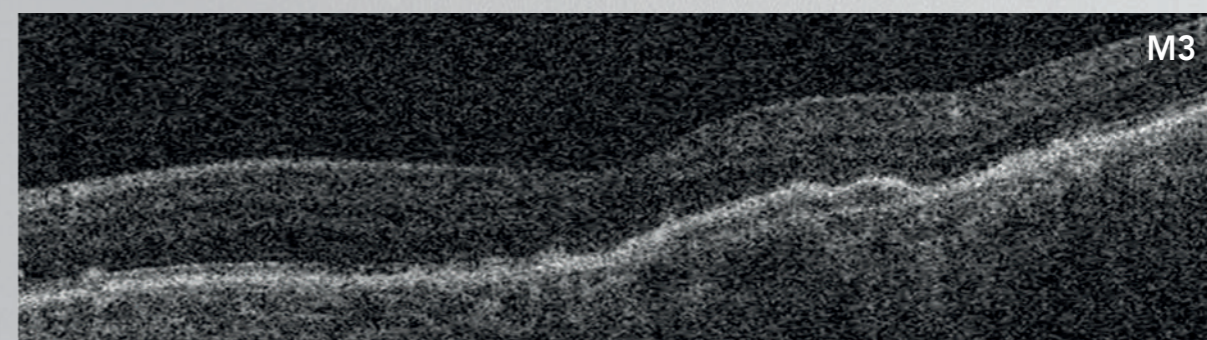
M0 : AV à 64 lettres  
 → Induction Anti-VEGF (3 IVTs : M0, M1, M2)

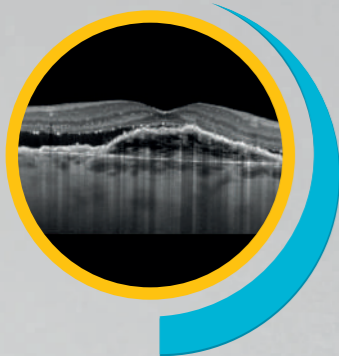
M0 : AV 64 lettres



M3 : après le traitement d'induction (3 IVTs), résorption des signes exsudatifs.  
 → Début de stratégie T&E (4<sup>e</sup> IVT) avec élargissement à 6 semaines pour la prochaine

M3 : gain de 11 lettres, AV 75 lettres

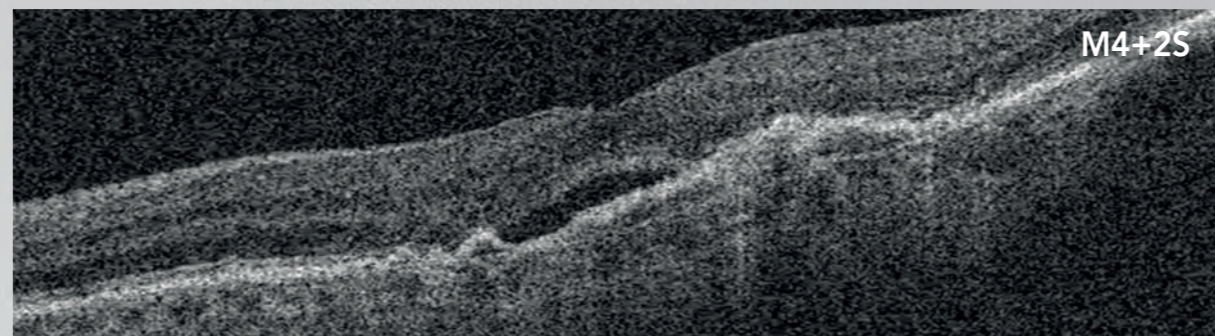




6 semaines après (M4+2S) : récurrence exsudative avec DSR

→ 5<sup>e</sup> IVT et diminution à 4 semaines

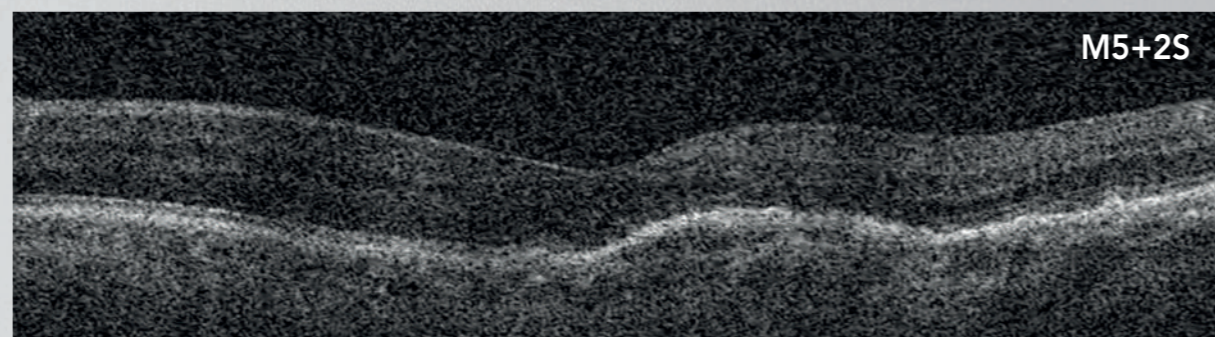
M4+2S : AV 74 lettres



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

→ 6<sup>e</sup> IVT et nouvelle extension à 6 semaines

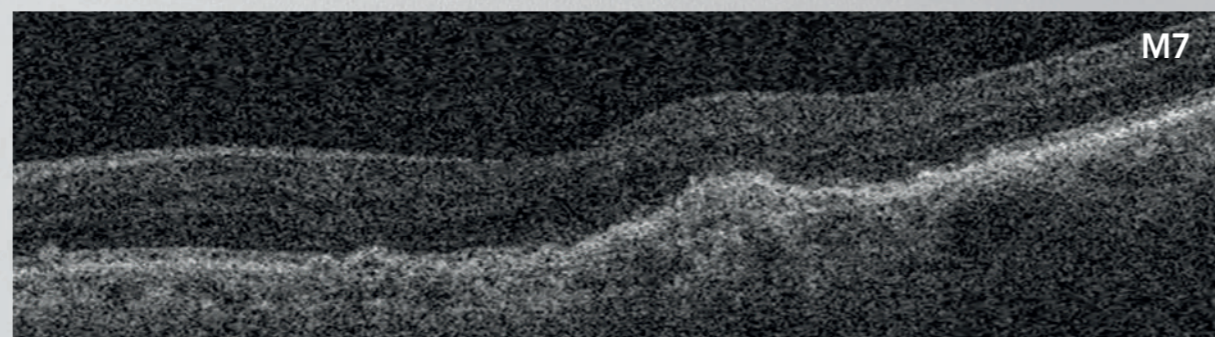
M5+2S : AV 74 lettres



6 semaines après (M7) : stabilité

→ 7<sup>e</sup> IVT et poursuite de l'extension à 8 semaines

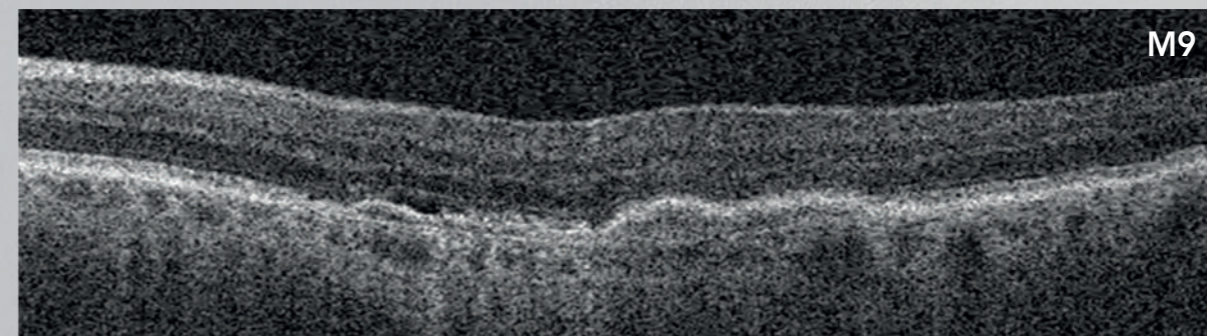
M7 : AV stable à 74 lettres



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

→ 8<sup>e</sup> IVT et diminution à 6 semaines

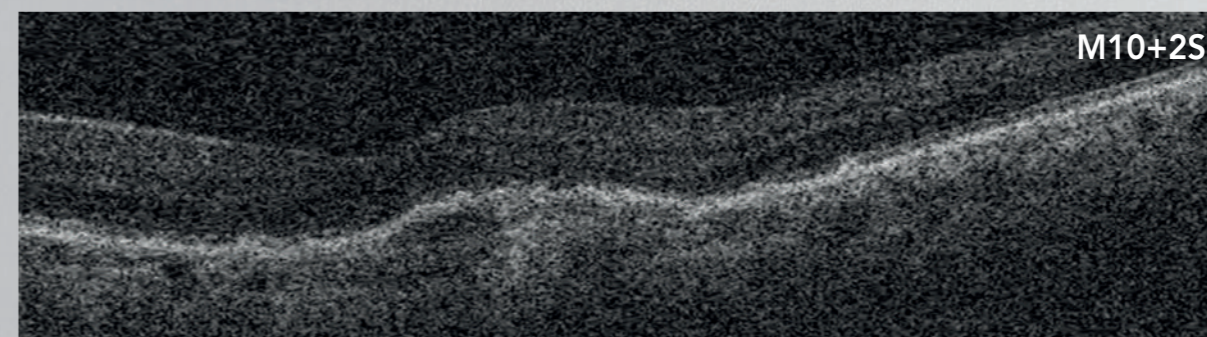
M9 : gain d'une lettre, AV 75 lettres



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

→ 9<sup>e</sup> IVT et extension à 8 semaines

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



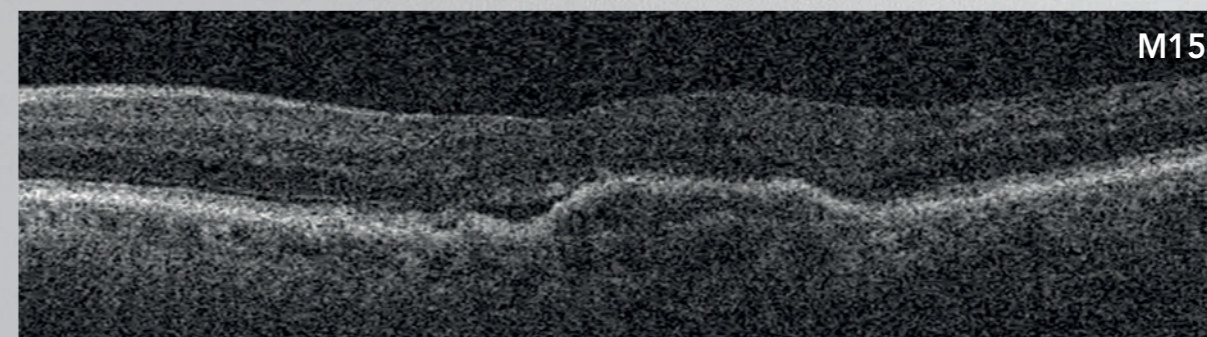
8 semaines après (M12+2S)

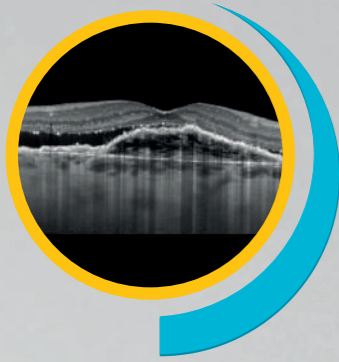
→ 10<sup>e</sup> IVT et extension à 10 semaines

10 semaines après (M15) : récurrence exsudative

→ 11<sup>e</sup> IVT et réduction à 8 semaines

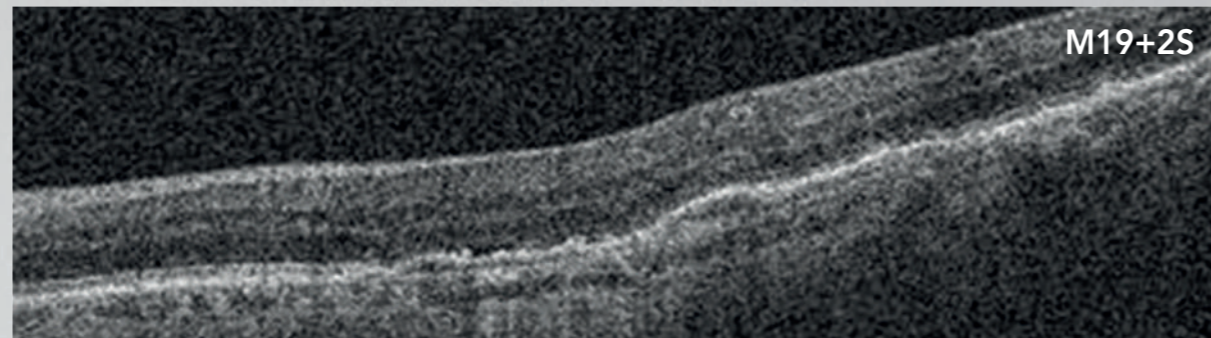
M15 : gain d'une lettre, AV 75 lettres





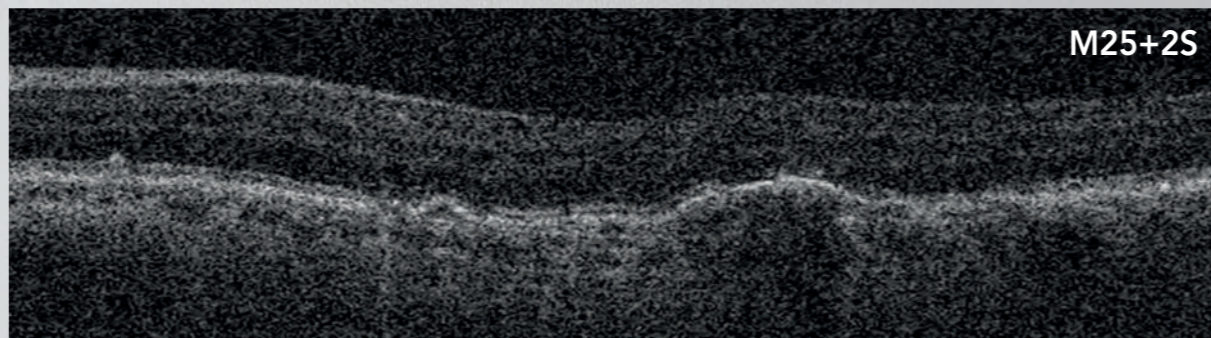
Les 2 visites suivantes montrent un DSR persistant en inféro-fovéolaire, amenant à **réduire l'intervalle à 4 semaines** (M17 réduction de l'intervalle à 6 semaines, M18+2S réduction de l'intervalle à 4 semaines)

→ 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\*

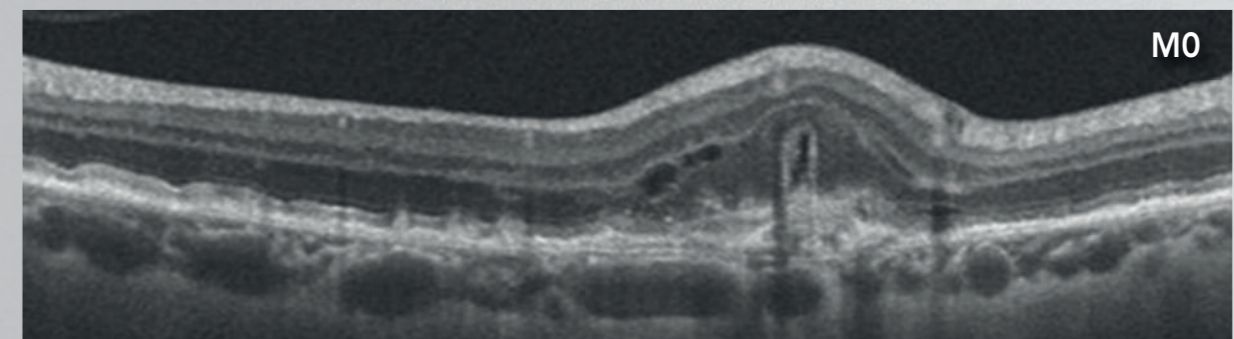
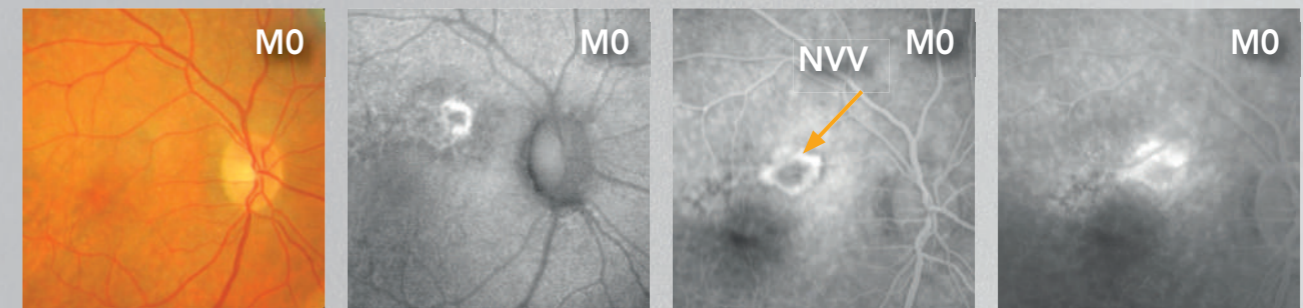
Patient 65 ans consulte pour une BAV de l'œil droit dans le cadre d'une suspicion de DMLA exsudative.

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

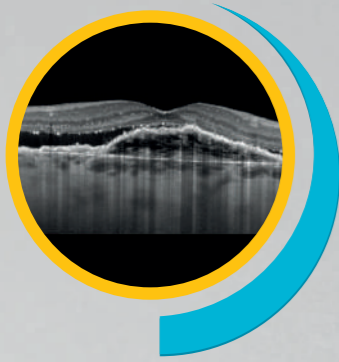
Remarque : On observe en AF des NVV, supéro maculaires. En OCT on constate que les limites du néovaisseau pré-épithélial sont juxta-fovéolaires. La réaction exsudative est discrète car ces NVV sont très rapidement fibrosants.

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

**M0 : AV 75 lettres**

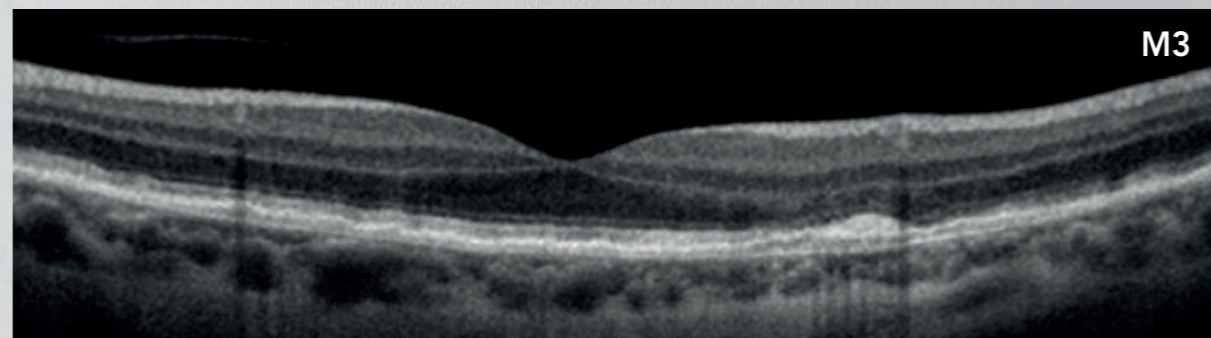
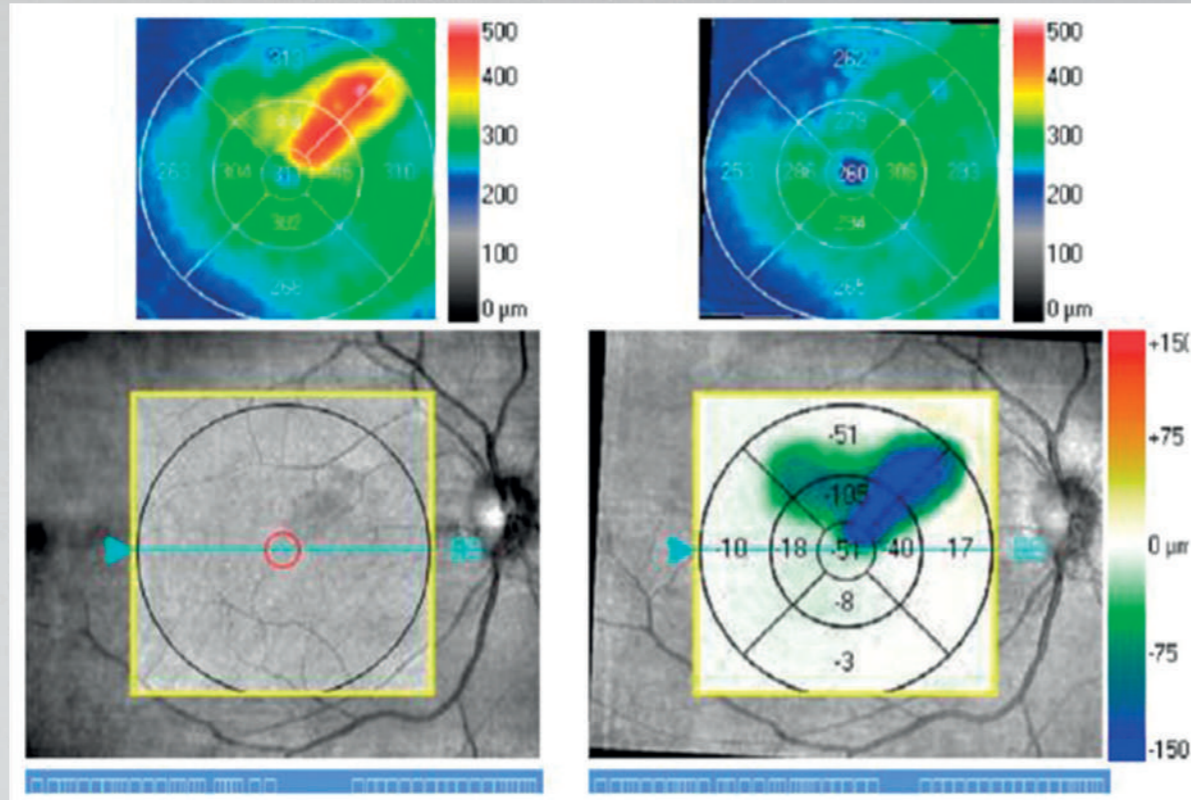


\* Cas clinique présenté par le Dr Franck Fajnkuchen.



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

**M3** : gain de 10 lettres, AV 85 lettres



**M3**

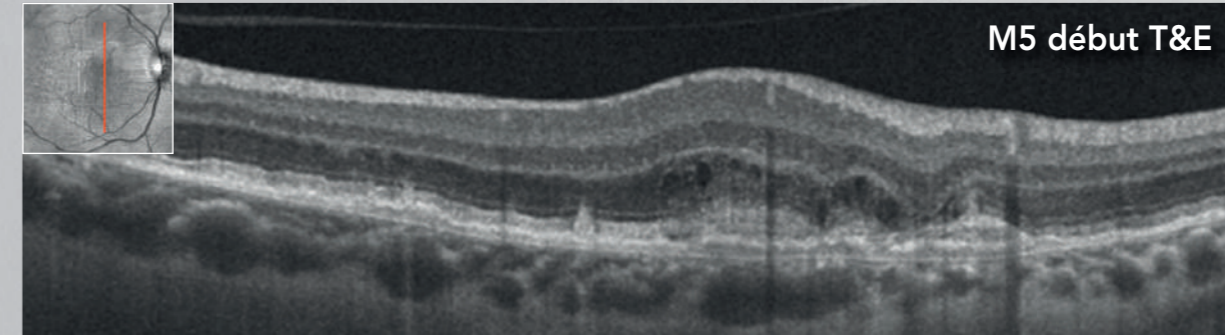
**M4** : 4 semaines après (soit 8 semaines après la dernière IVT à M2), AV stable,  
pas de récurrence en OCT  
→ Surveillance

**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<sup>re</sup> récurrence après le traitement survenue entre la 8<sup>e</sup> et la 12<sup>e</sup> semaine

→ 4<sup>e</sup> IVT et début de stratégie T&E  
→ Contrôle et 5<sup>e</sup> IVT programmés 9 semaines après

**M5** : perte de 6 lettres, AV 79 lettres



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

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

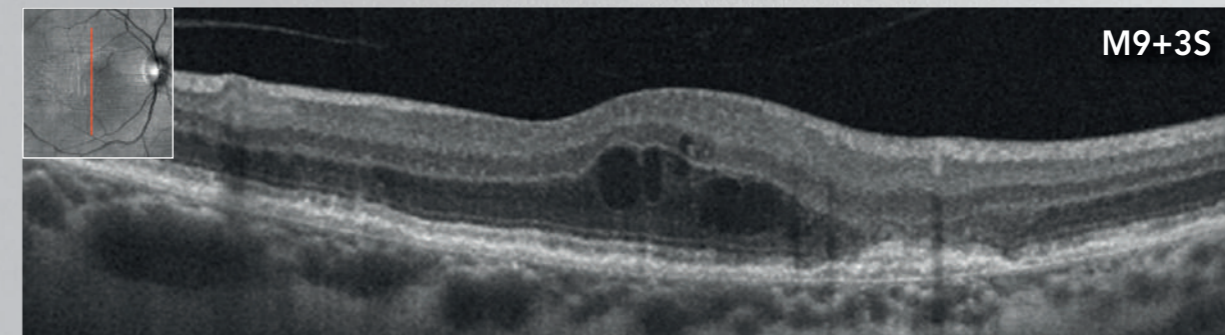
10 semaines après (**M9+3S**) : récurrence, perte de 7 lettres AV = 78 lettres  
→ 6<sup>e</sup> IVT, ajustement intervalle entre 2 IVTs (-1 semaine)

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

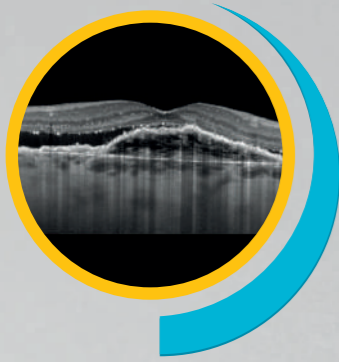
→ à M12, l'AV remonte à 85 lettres

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

**M12** : gain de 7 lettres, AV 85 lettres

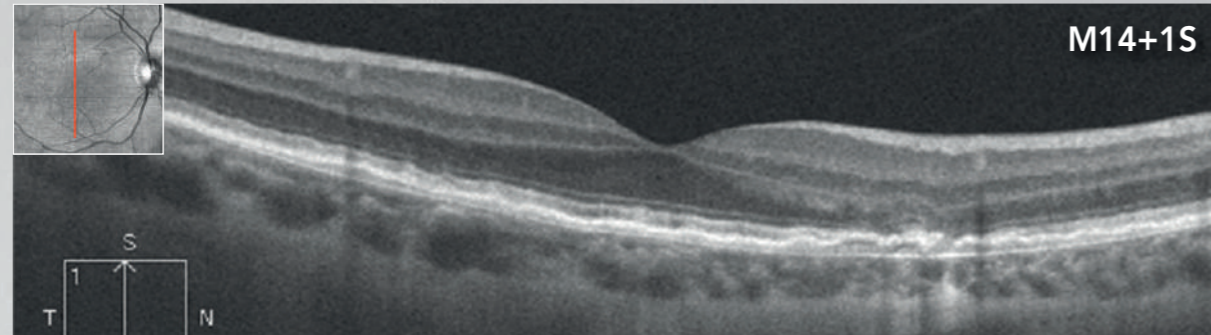


**M9+3S**



18 semaines après (M14+1S) : pas de récurrence, AV stable  
 → 8<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> et la 10<sup>e</sup> 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.

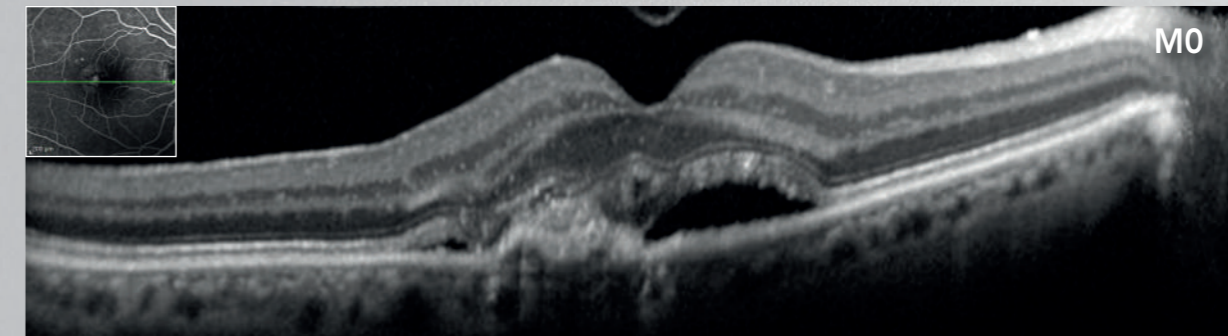
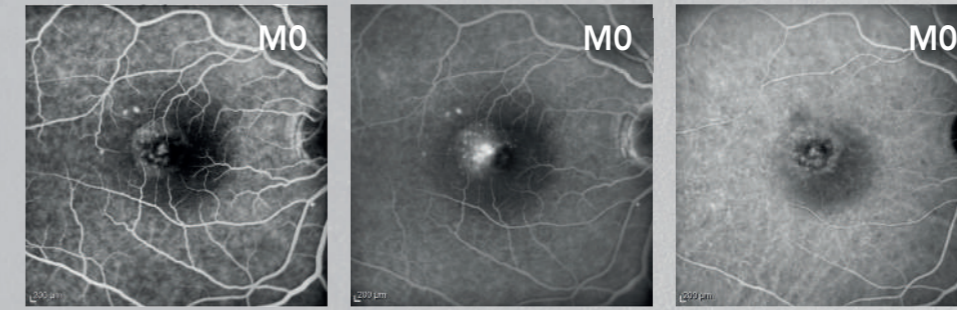
## 2. NVC (Minimally Classics), bons répondeurs et rapidement récidiveurs à rythme régulier\*

M0 : AV 20/80 - M<sup>+</sup>

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

→ Eye tracking (même coupe sur tout le suivi)

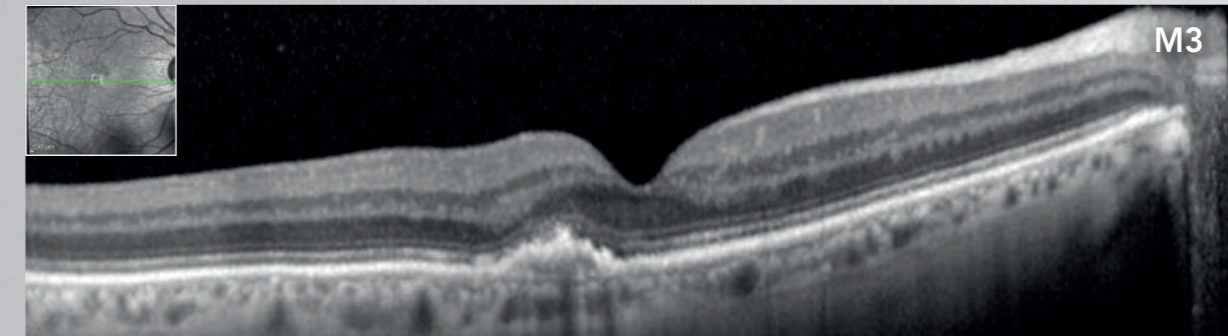
M0 : AV 20/80

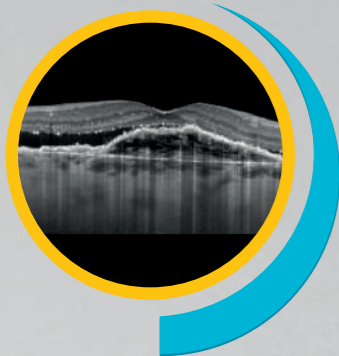


M3 : 1 mois après la phase d'induction, gain de 4 lignes d'AV

→ Surveillance sans IVT

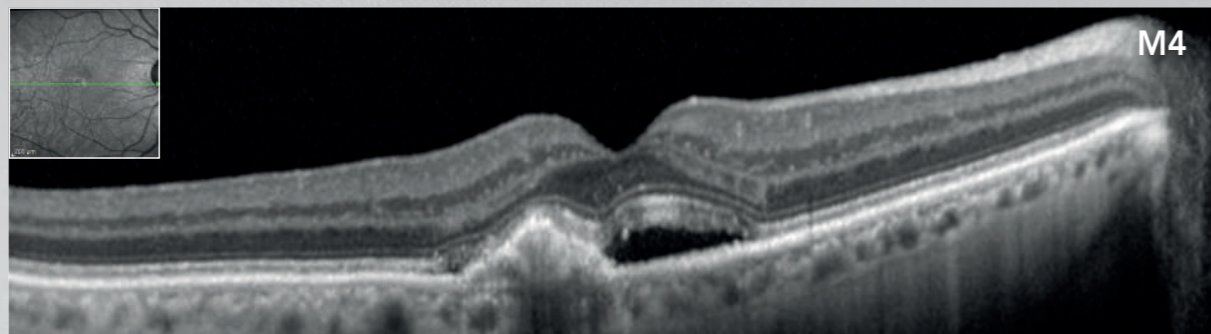
M3 : gain de 4 lignes, AV 20/32





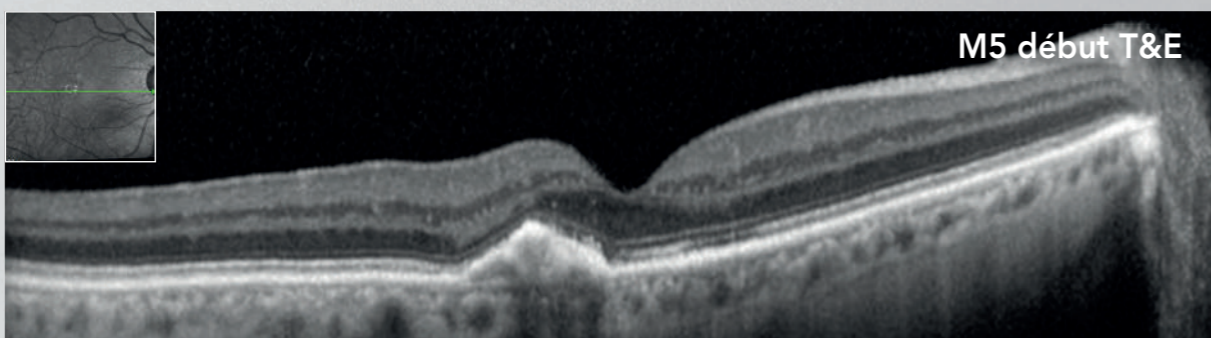
**M4** : récurrence et perte de 2 lignes d'AV  
→ 4<sup>e</sup> IVT

**M4** : perte de 2 lignes, AV 20/50



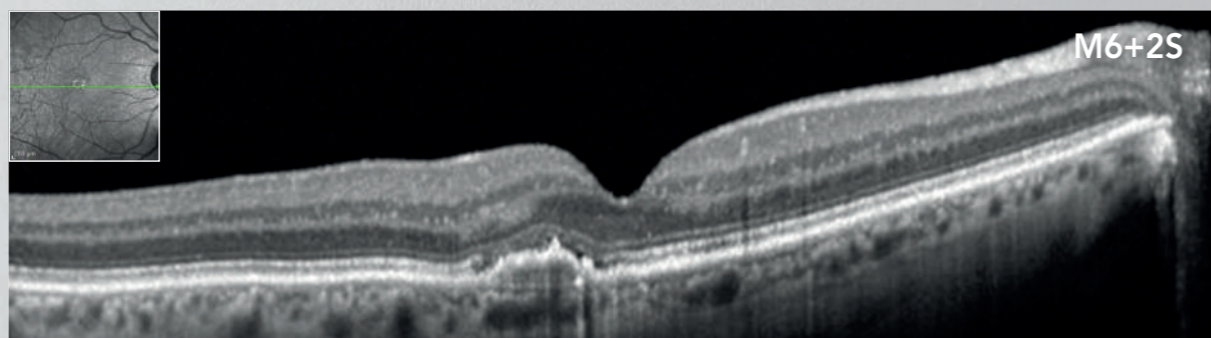
**M5** : gain d'une ligne d'AV et assèchement  
→ Début de stratégie T&E, 5<sup>e</sup> IVT et délai à 6 semaines

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



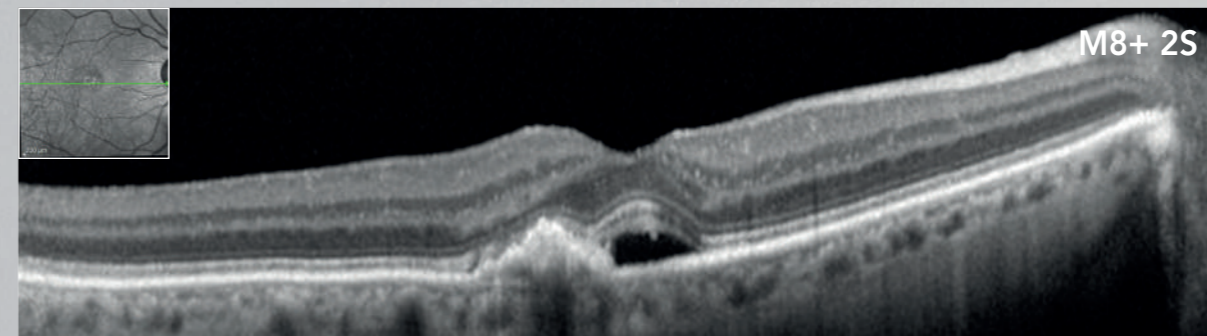
**6 semaines après** : gain d'une ligne d'AV et OCT jugé « sec »  
→ 6<sup>e</sup> IVT et délai étendu à 8 semaines

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



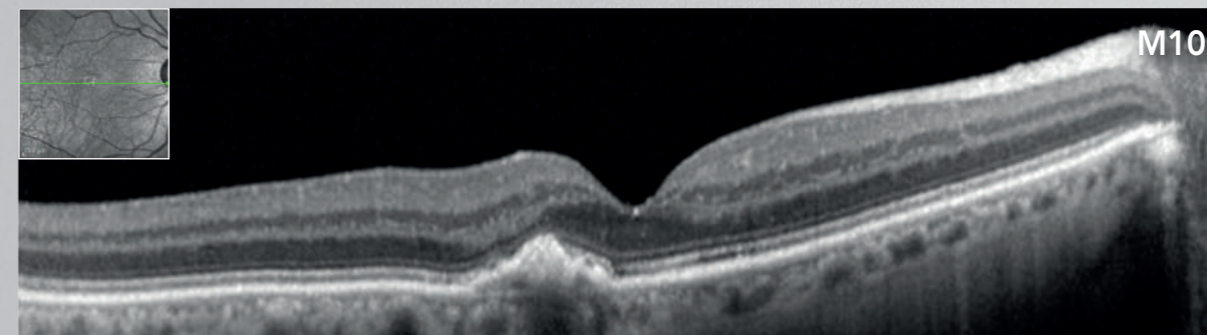
**8 semaines après** : récurrence exsudative et perte d'une ligne  
→ 7<sup>e</sup> IVT et délai ramené à 6 semaines

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



**6 semaines après** : OCT et jugé « sec » et gain d'une ligne  
→ 8<sup>e</sup> IVT et délai étendu à 8 semaines

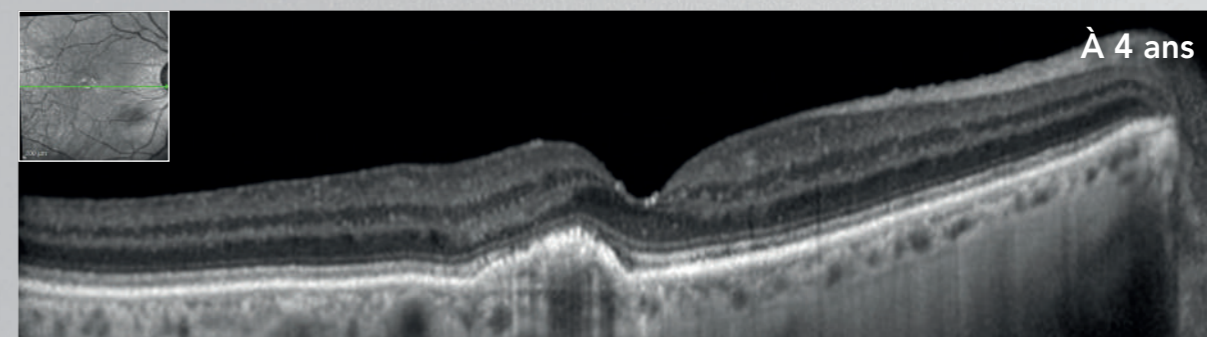
**M10** : gain d'1 ligne, AV 20/32



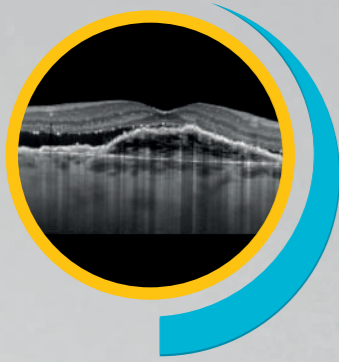
Suite à cela le patient est suivi en fonction de son rythme de récurrence très régulier entre 6 et 8 semaines.

**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 Choroïdienne (VPC)\*

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

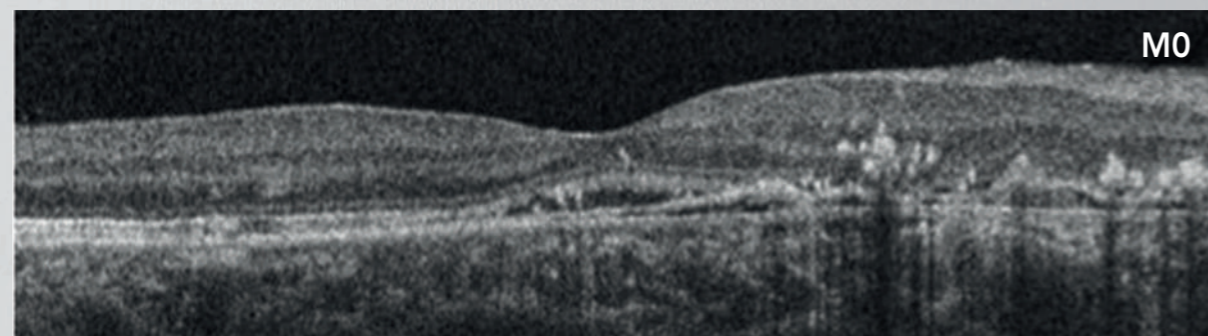
L'AV est de 20/40 - cliché couleur : drusen, Altération de l'Épithélium Pigmentaire (AEP), exsudats secs lipidiques qui font suspecter la présence d'une membrane néovasculaire.

- 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.

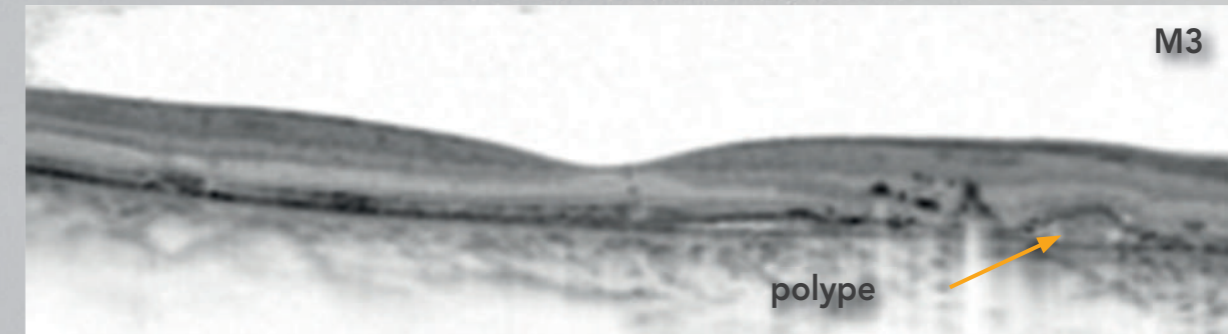
→ Induction Anti-VEGF (3 IVTs : M0, M1, M2)

M0 : AV 20/40



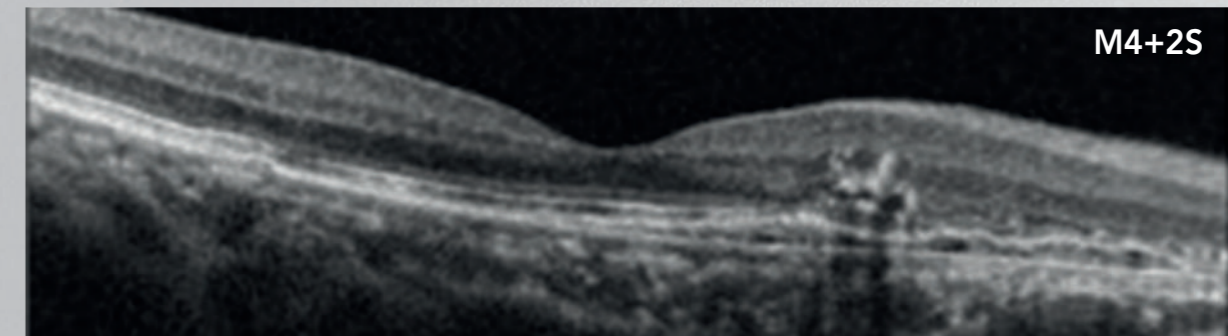
**M3** : 1 mois après 3<sup>e</sup> IVT d'induction, disparition du fluide intrarétinien  
→ Début de stratégie T&E 4<sup>e</sup> IVT et contrôle à 6 semaines

M3 : gain de 2 lignes, AV 20/25



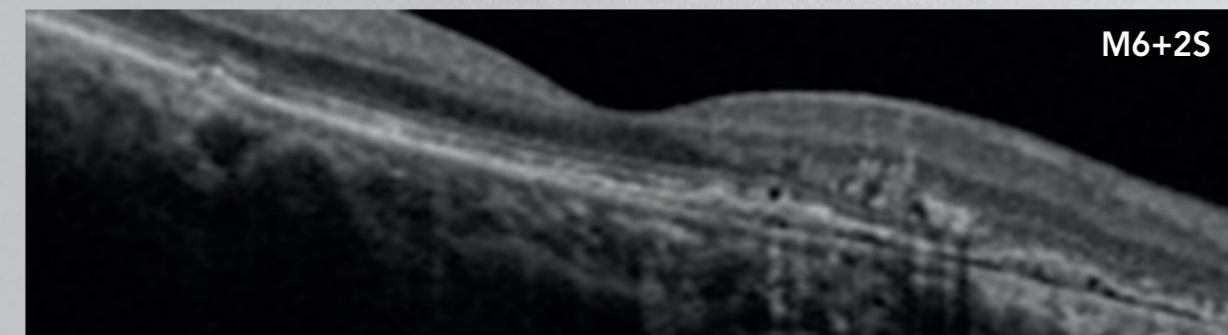
**M4+2S** : 6 semaines après 4<sup>e</sup> IVT, pas de récurrence, AV stable  
→ 5<sup>e</sup> IVT et contrôle à 8 semaines

M4+2S : AV stable à 20/25



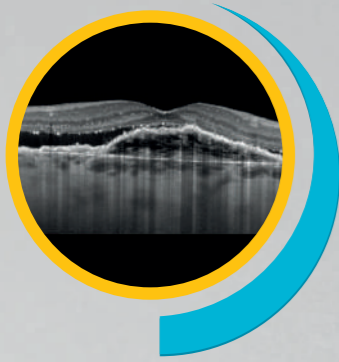
**M6+2S** : 8 semaines après 5<sup>e</sup> IVT, pas de récurrence, AV stable  
→ 6<sup>e</sup> IVT et contrôle à 10 semaines

M8 : AV stable à 20/25



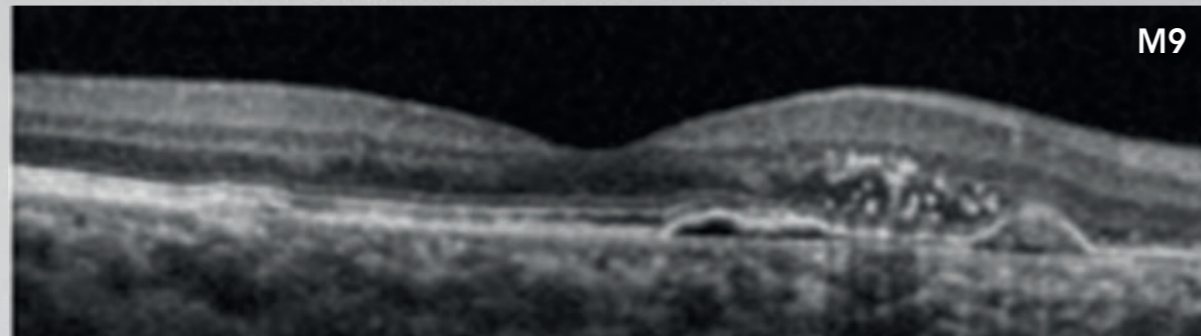
\* Cas clinique présenté par le Dr Valérie Krivosic.





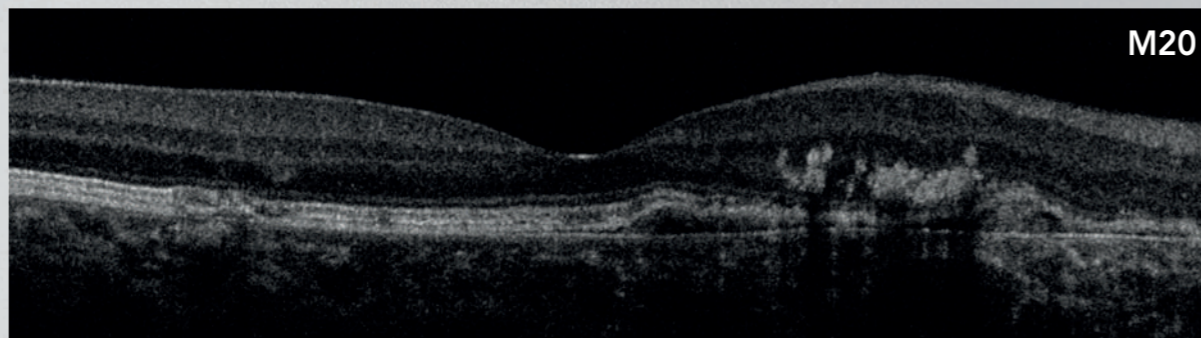
**M9** : 10 semaines après 6<sup>e</sup> IVT, réapparition de fluide intrarétinien, AV stable  
→ 7<sup>e</sup> IVT et diminution du délai à 8 semaines

M8 : AV stable à 20/25



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

M20 : AV 20/32

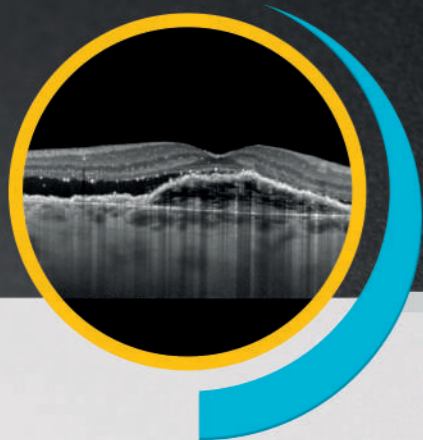


Ce cas illustre une bonne conservation de l'AV à 20 mois avec 12 IVTs sur un aspect évocateur de VPC associée à des NVC avec DEP, type 1.



LA STRATÉGIE  
« OBSERVE & PLAN »

<b>A. Études et méthodes</b> .....	98
1. Étape 1 : « Observe » .....	99
2. Étape 2 : « Plan » .....	99
3. Étape 3 : Validation du rythme de réinjections .....	99
<b>B. Conclusion</b> .....	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<sup>(1)</sup>. 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<sup>re</sup> 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<sup>(2,3)</sup>. 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.

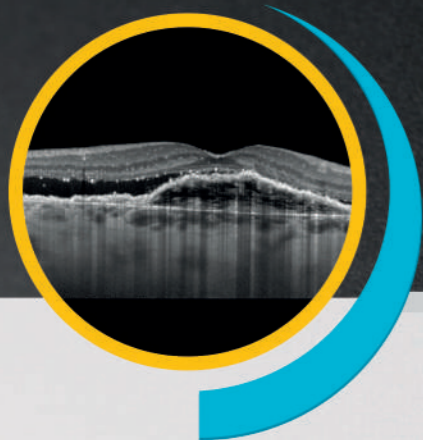
### 2. Étape 2 : « Plan »

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<sup>e</sup> et le 12<sup>e</sup> 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.

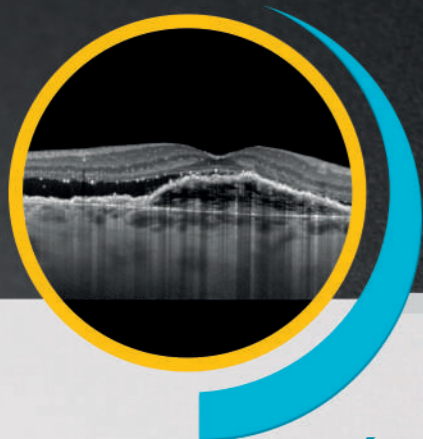
Le nombre d'injections nécessaires semble identique à ce qui est observé dans les stratégies PRN ainsi que « Treat & Extend », avec cependant un besoin en consultations nettement inférieur à ce qui est observé avec la stratégie PRN. Des études comparant cette stratégie avec une stratégie comportant une 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, Gianniu 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. Gianniu 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 »

<b>A. Études Pivots</b> .....	104
<b>1. Études concernant le ranibizumab</b> .....	104
<b>2. Études concernant l'affibercept</b> .....	105
a. Études pivots .....	105
b. Analyse post hoc .....	108
<b>B. En pratique clinique courante</b> .....	109
<b>C. Discussion et Conclusion</b> .....	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)<sup>(1-3)</sup>, 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<sup>(4,5)</sup>. 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<sup>(6)</sup>. 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<sup>(4,6)</sup>. 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<sup>(4,6)</sup>.

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<sup>(4,5)</sup>.

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<sup>(4)</sup>.

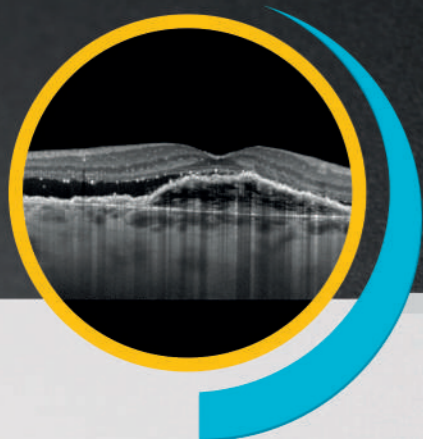
L'équivalence clinique d'aflibercept en IVT tous les 2 mois (2Q8, c'est-à-dire schéma fixe 2 mg bimestriel) a de même, été établie par rapport au ranibizumab en IVT mensuelles à 52 semaines, avec un seuil d'équivalence clinique établi à 5 %<sup>(4,5)</sup>.

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<sup>(4)</sup>.

- 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**<sup>\*\* (4,5)</sup>.
- De la 52<sup>e</sup> à la 96<sup>e</sup> 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.



- 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<sup>(5)</sup>.

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<sup>(4,5)</sup>.

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<sup>(7)</sup>, HARBOR<sup>(8)</sup>) 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<sup>(7)</sup>.

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 »<sup>(6)</sup>.

- 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**<sup>(6)</sup>.
- 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<sup>(6)</sup>.

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<sup>(5)</sup>.

## Haute Autorité de Santé (HAS)

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

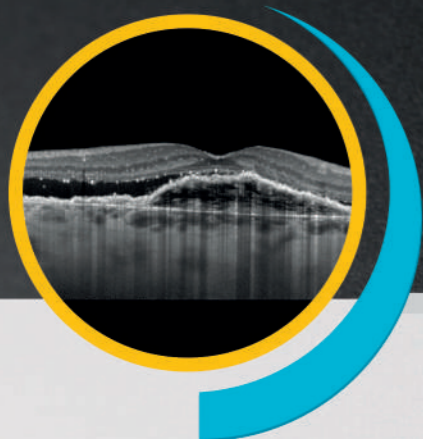
- L'aflibercept est un **traitement de première intention au même titre que le ranibizumab** dans le traitement de la DMLA exsudative rétro-fovéolaire.
- Selon les recommandations de la HAS sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la DMLA<sup>(6,9)</sup>, les visites de suivi doivent comporter 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<sup>(6,9)</sup> :
  - 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<sup>(9)</sup> :

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.<sup>(10)</sup>

**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<sup>(11)</sup>) 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<sup>(6;11)</sup> (du fait des périodes de vacances notamment pour le schéma PRN).

**AVIS D'EXPERT\***

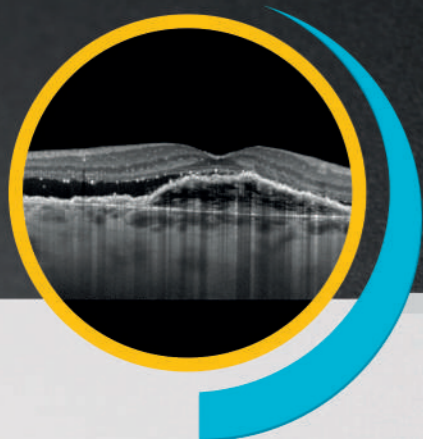
Avec ce schéma fixe bimestriel, dit schéma « pro-actif », il est quand même souhaitable d'évaluer le rythme de récurrence propre à chaque patient avec un contrôle mensuel, la première année.

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<sup>(12)</sup>. 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.

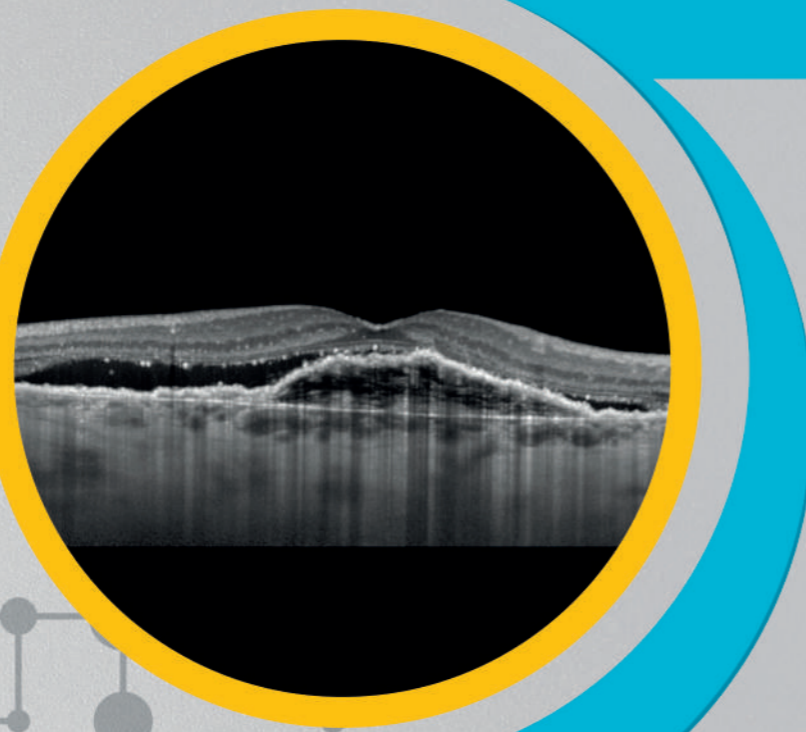
Avec le protocole T&E, après assèchement, un traitement sur mesure en conservant l'adhérence du patient et en optimisant sa prise en charge est possible.

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

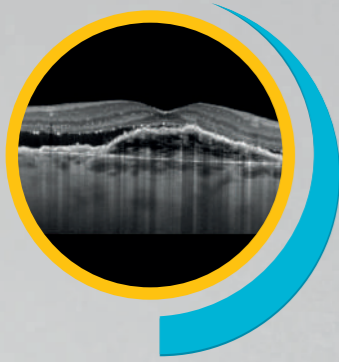
### A. Tentative de switch

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 »

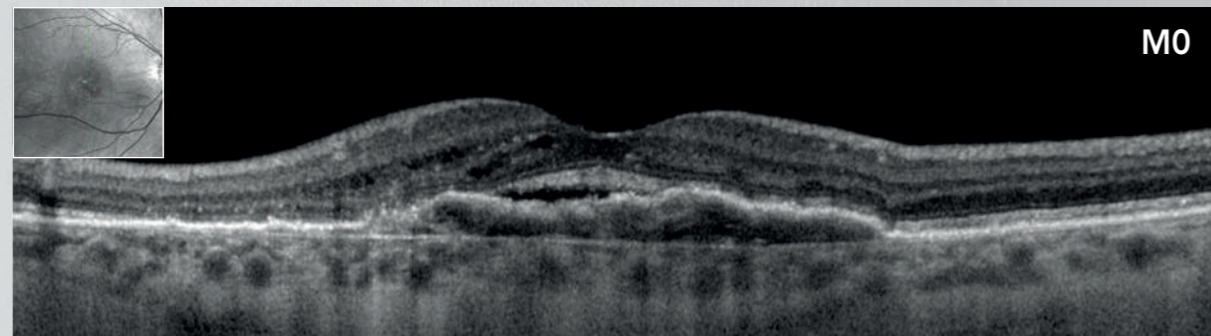
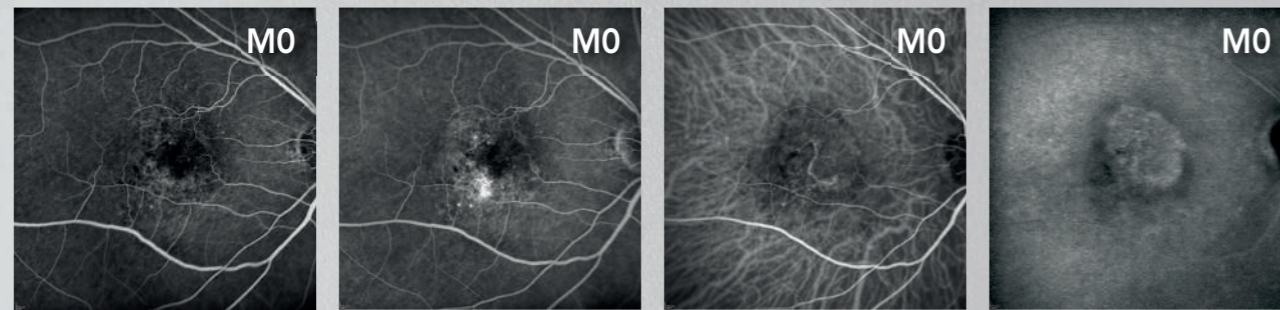
### A. Tentative de switch

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)

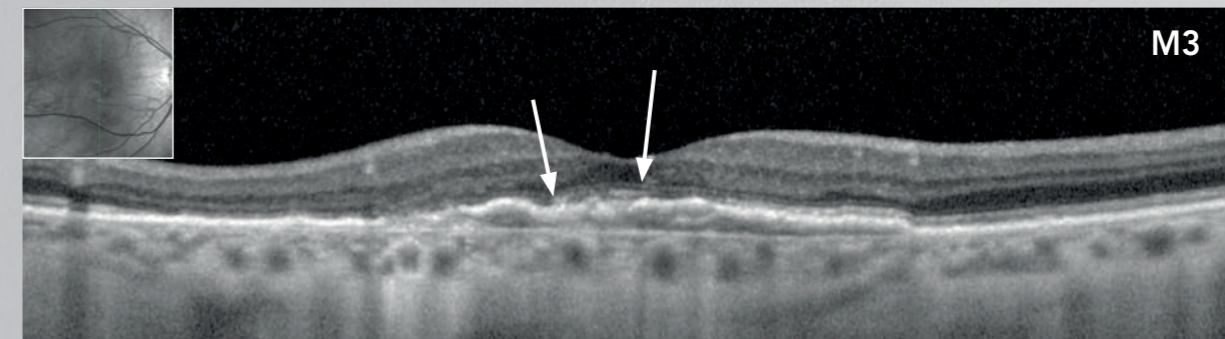
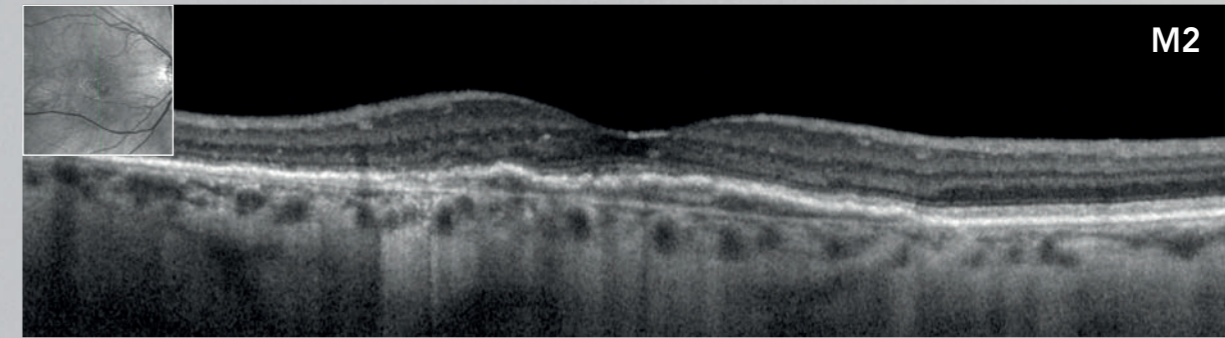
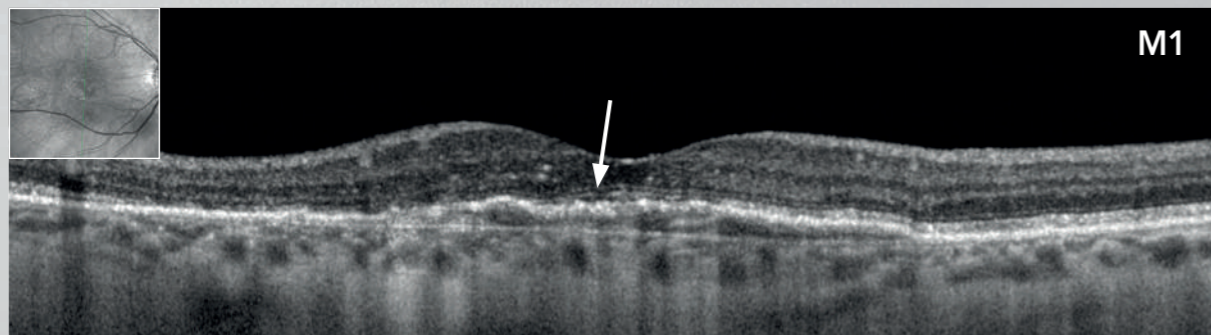
Switch M0 : AV 20/32 - 78 lettres



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

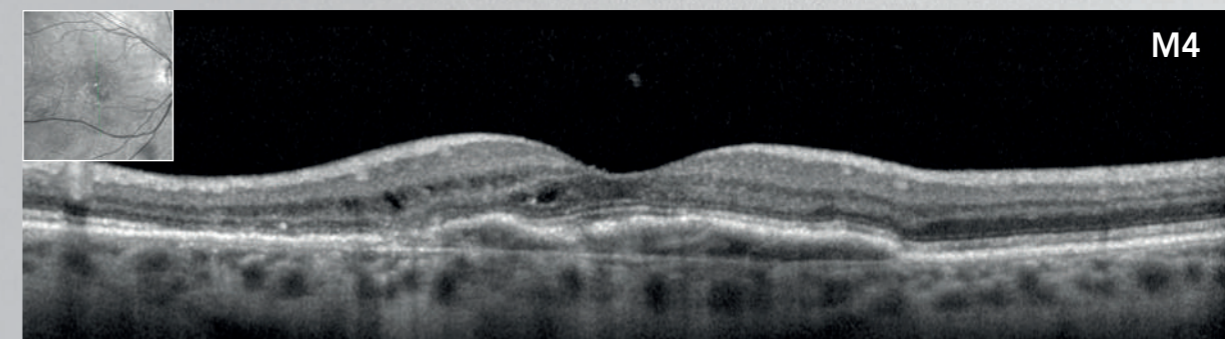


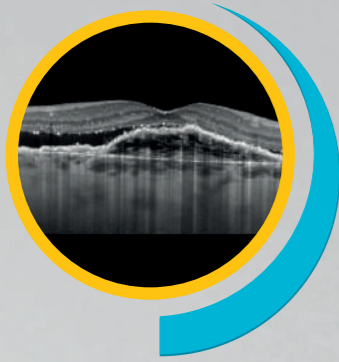
M4, antécédent 3 IVTs : apparition de micro logettes et un DEP plus saillant et plus hypo réfléchif, perte de 7 lettres

→ Phase d'entretien d'IVTs bimestrielles (4<sup>e</sup> IVT à M4)

→ Contrôle à 1 mois (M5) stable

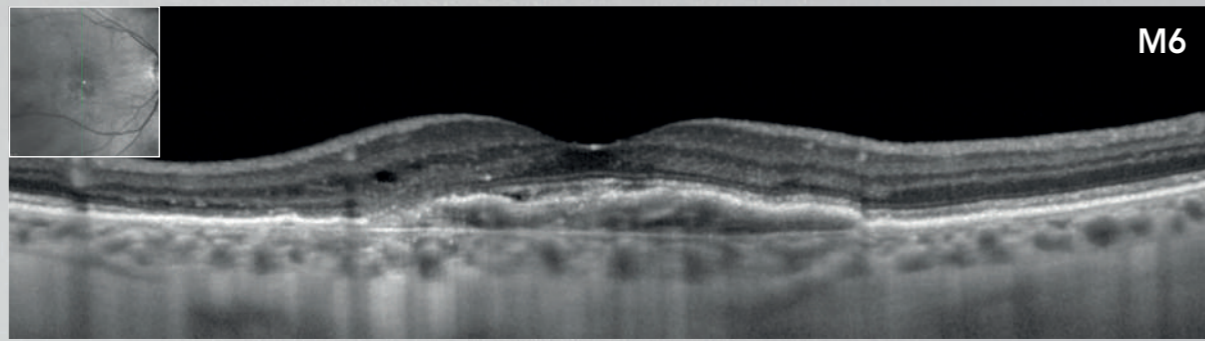
M4 : perte de 7 lettres, AV 20/32 - 74 lettres





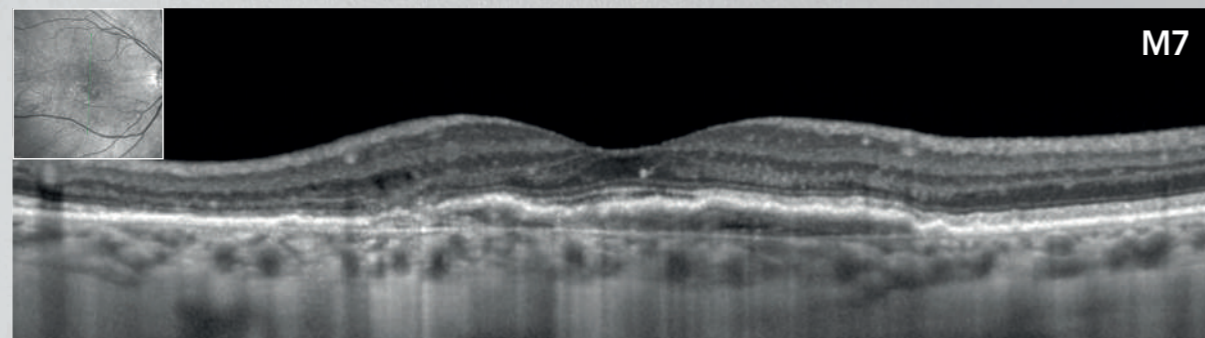
**M6, antécédent 4 IVTs** : gain d'une ligne depuis M4, micros logettes  
→ 5<sup>e</sup> IVT

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



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

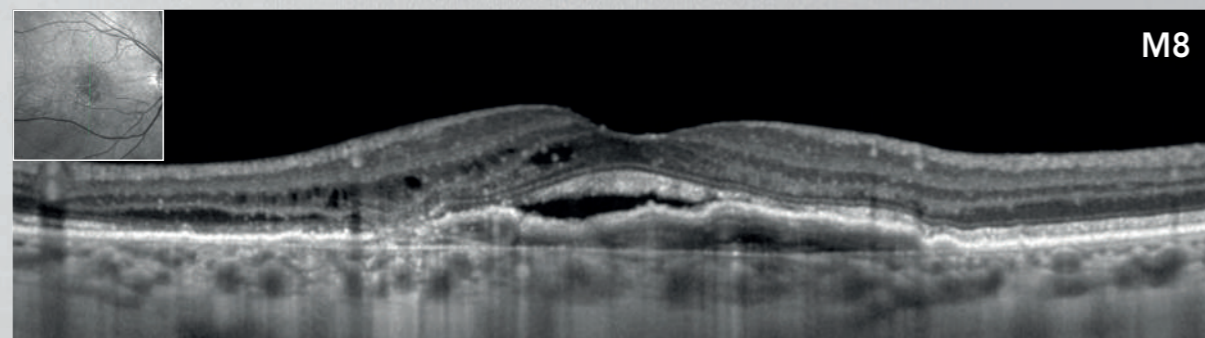
M7 : perte de 4 lettres, AV 20/32 - 75 lettres



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

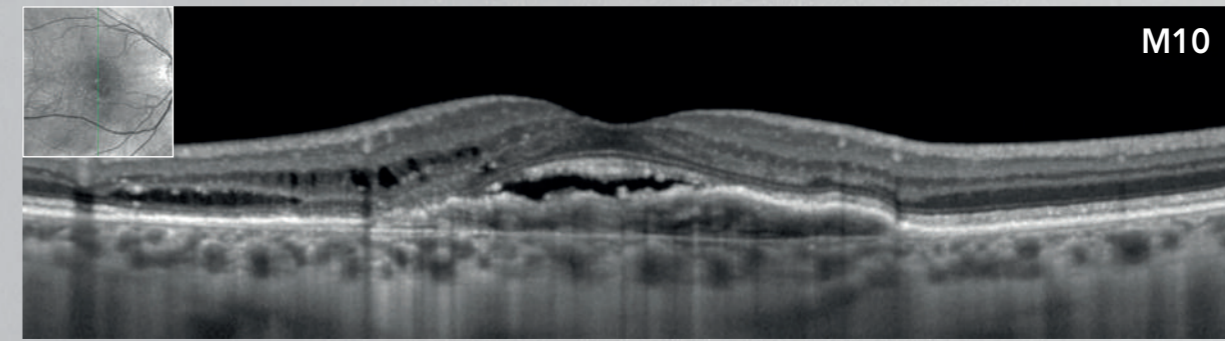
→ Contrôle à 1 mois (M9) sans récurrence

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



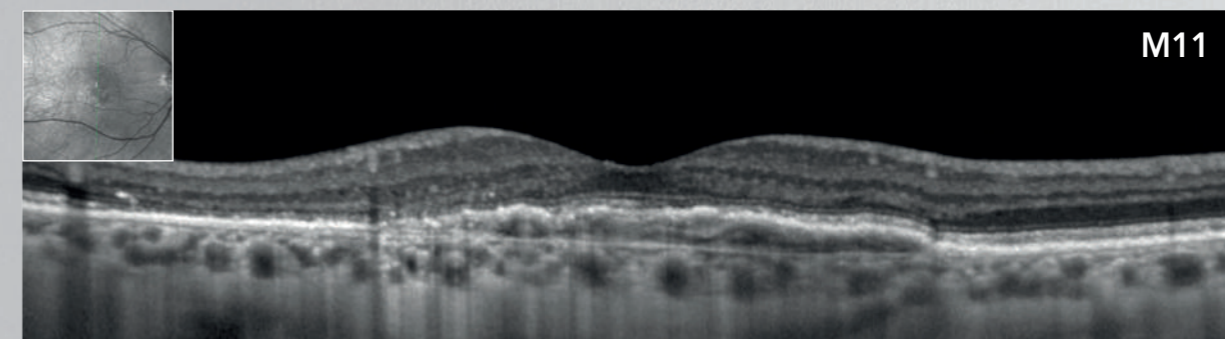
**M10, antécédent 6 IVTs** : réapparition du DSR, 2<sup>nd</sup> récurrence morphologique moins marquée que la 1<sup>re</sup>, sans perte de lettres  
→ 7<sup>e</sup> IVT

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



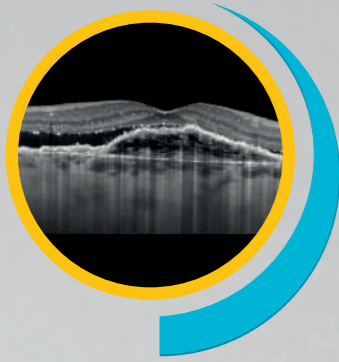
Avant le switch : après 26 IVTs du précédent Anti-VEGF, ce DEP continuait à exsuder et l'AV oscillait entre 20/50 et 20/32 sous contrôle mensuel.

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.

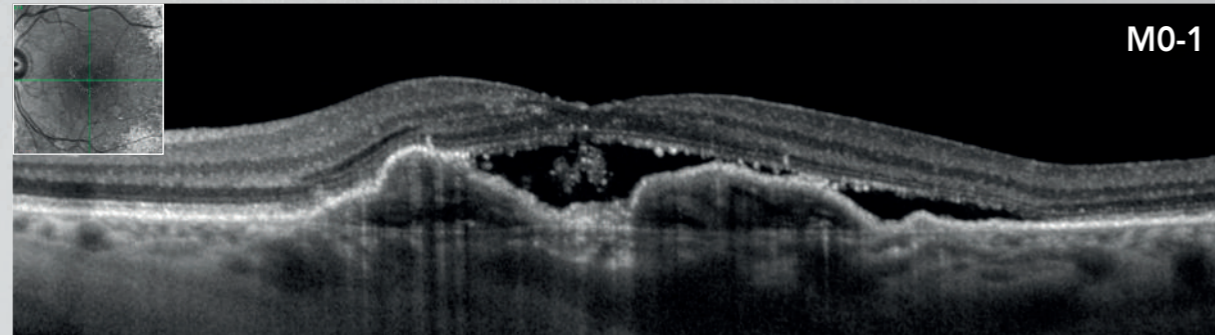
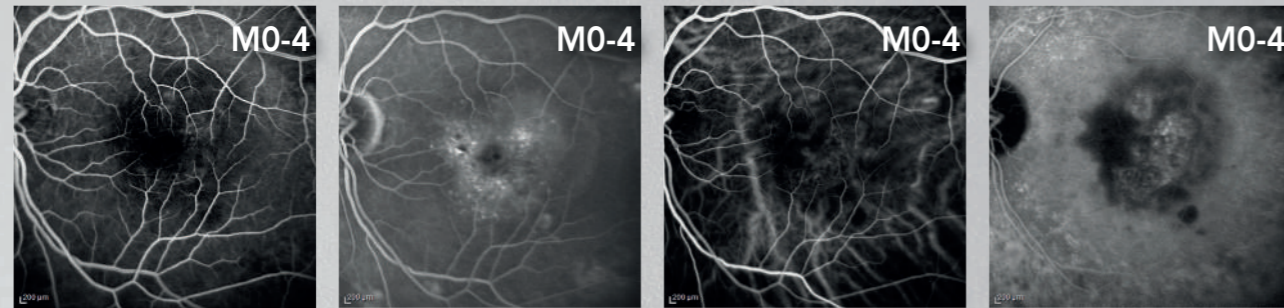
Sur 11 mois, 2 récurrences (M8 et M10) ont été traitées, sans IVT supplémentaire car il n'y a pas eu de perte de lettres lors de ces récurrences.

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.



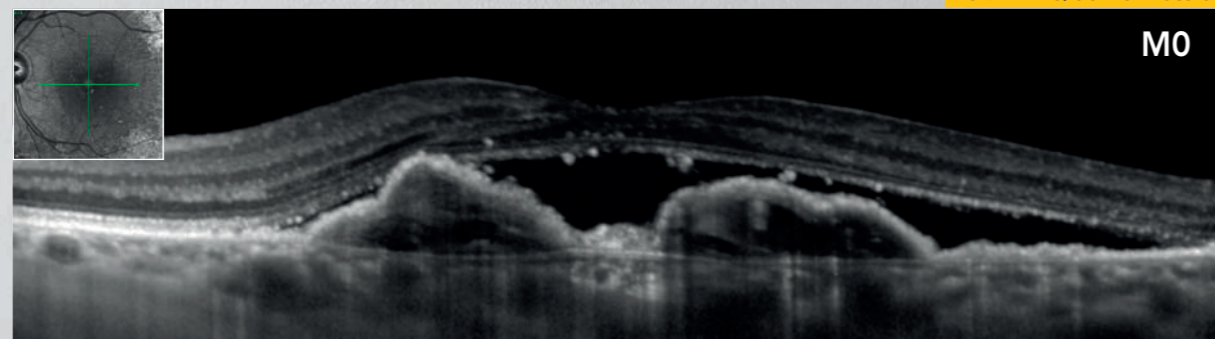
**2. Switch thérapeutique sur DEP résistant ayant précédemment bénéficié de 17 IVTs du précédent Anti-VEGF à 24 mois**

Après 17 IVTs du précédent Anti-VEGF à 24 mois : DEP FV résistant  
 → 18<sup>e</sup> 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

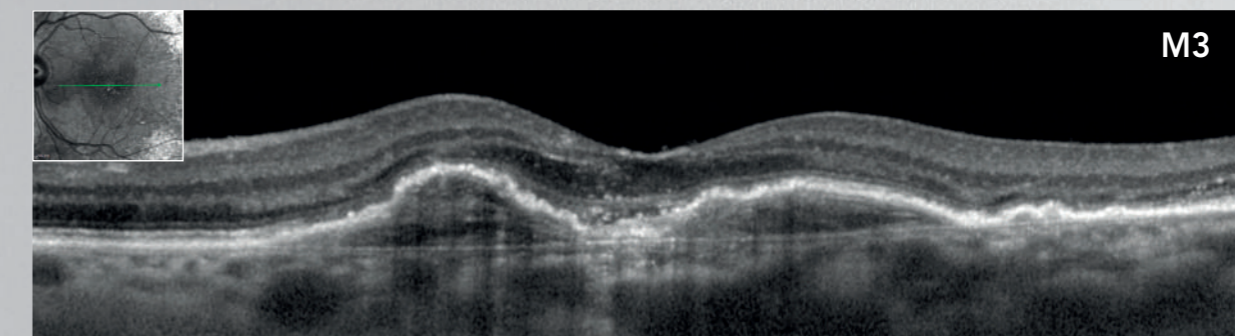
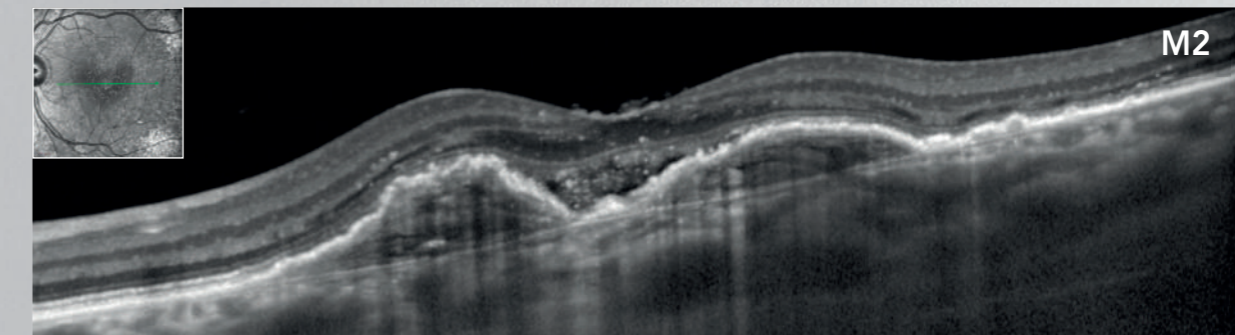
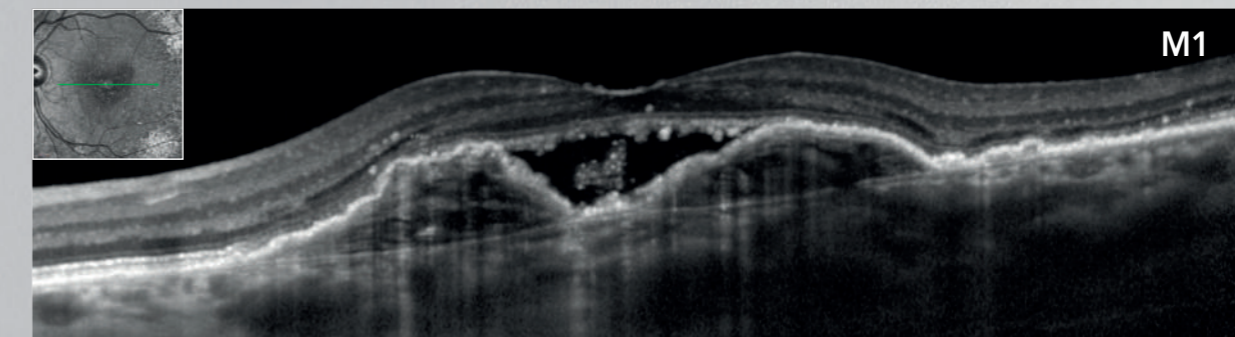
M3 : affaissement du DEP et disparition du DSR

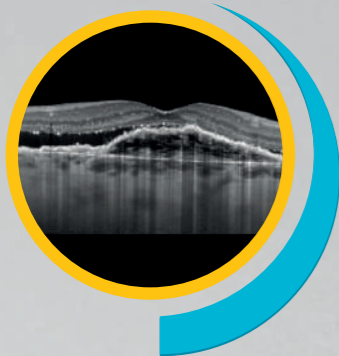
→ Surveillance mensuelle

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

M2 : AV stable à 20/40 - 69 lettres

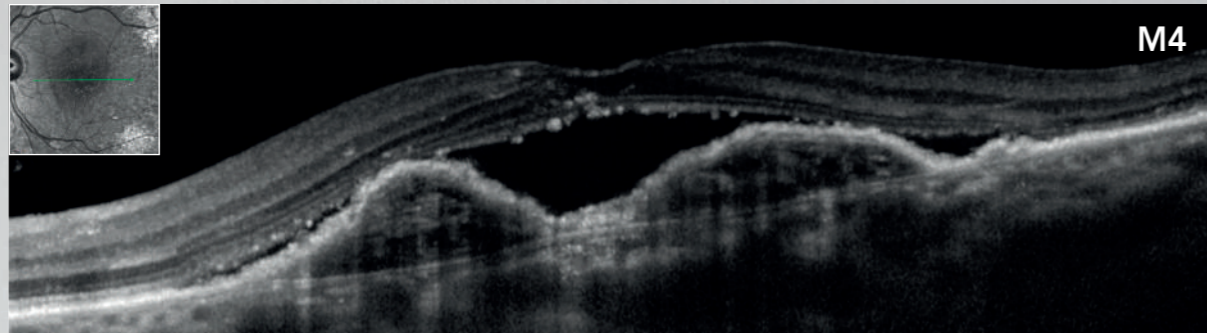
M3 : perte de 11 lettres, AV 20/63 - 58 lettres, due à une KPS transitoire (blépharostat)





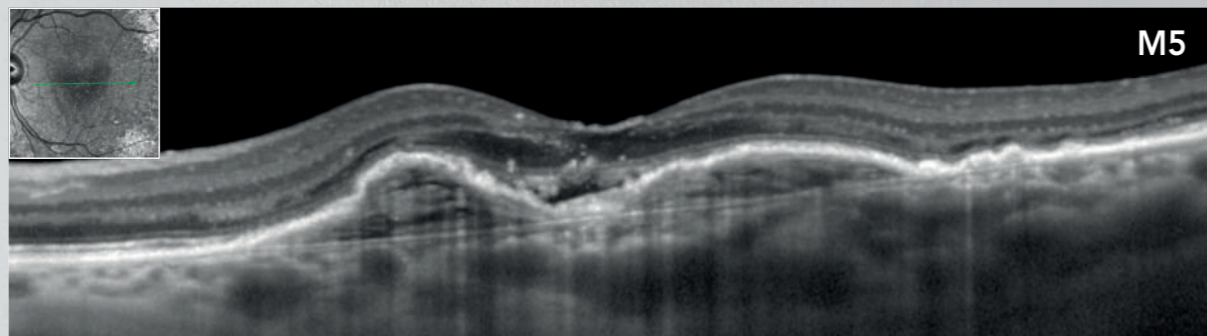
**M4, antécédent 3 IVTs** : 1<sup>re</sup> récurrence exsudative, 2 mois après la fin de l'induction, sans perte de lettres  
→ 4<sup>e</sup> IVT

M4 : AV 20/40 - 72 lettres



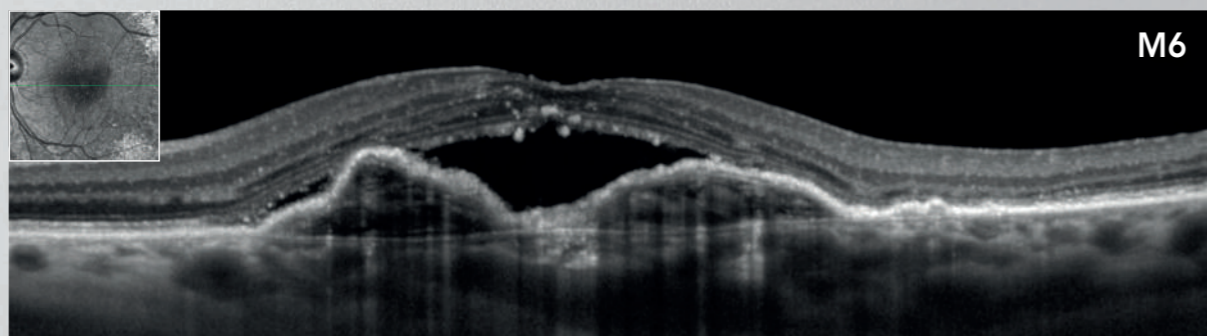
**M5, antécédent 4 IVTs** : régression quasi complète du DSR avec accentuation de la réflectivité du DEP qui s'aplatit, associée à un gain de 2 lignes d'AV par rapport à l'AV Baseline  
→ Surveillance

M5 : AV 20/32 - 74 lettres



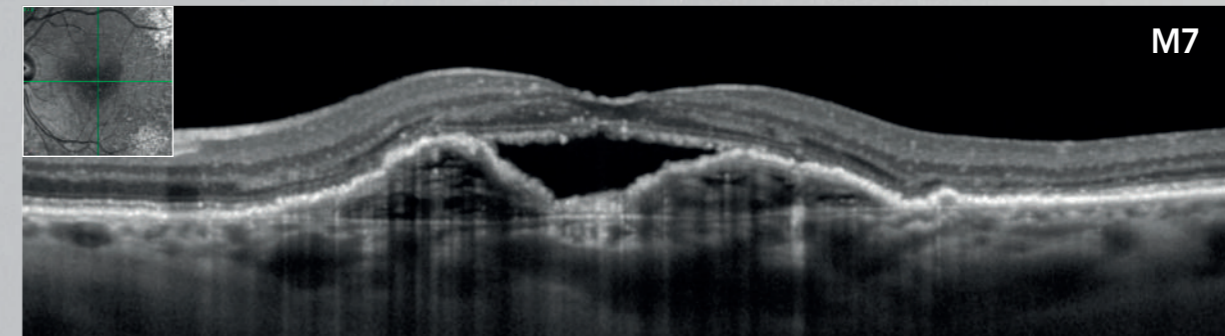
**M6, antécédent 4 IVTs** : DSR et accentuation du DEP, 2<sup>e</sup> récurrence sans perte de lettre  
→ 5<sup>e</sup> IVT avant la BAV

M6 : AV stable à 20/32 - 74 lettres



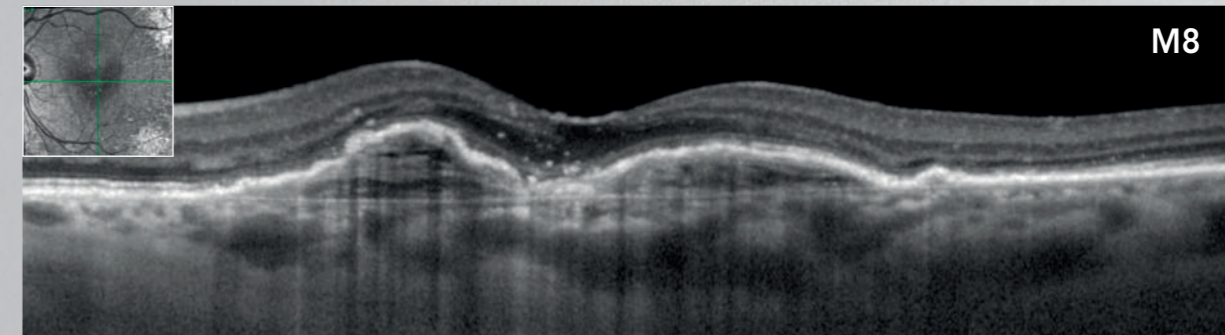
**M7, antécédent 5 IVTs** : persistance du DSR  
→ 1 IVT supplémentaire (6<sup>e</sup> IVT)

M7 : AV stable à 20/32 - 74 lettres



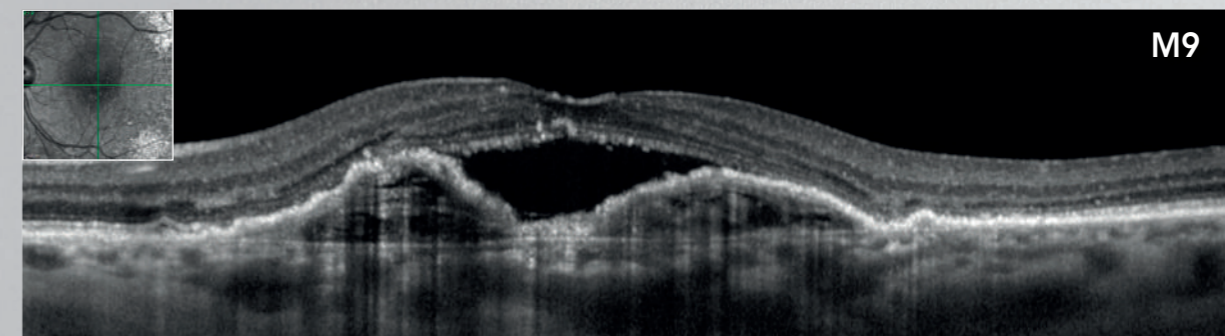
**M8, antécédent 6 IVTs** : absence de DSR mais perte de lettre  
→ Surveillance

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



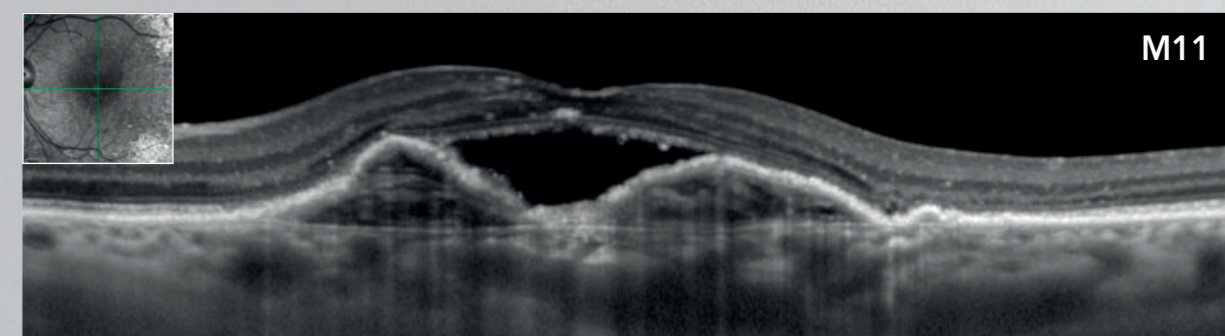
**M9, antécédent 6 IVTs** : 3<sup>e</sup> récurrence avec réapparition d'un DSR, sans perte de lettres  
→ 7<sup>e</sup> IVT

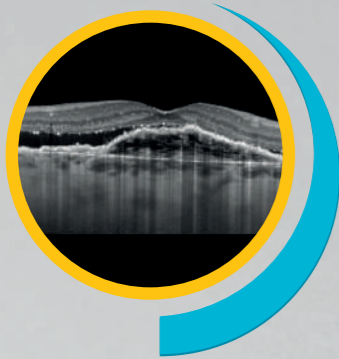
M9 : AV 20/40 - 70 lettres



**M11, antécédent 7 IVTs** : persistance du DSR avec perte d'une lettre d'AV  
→ 8<sup>e</sup> IVT

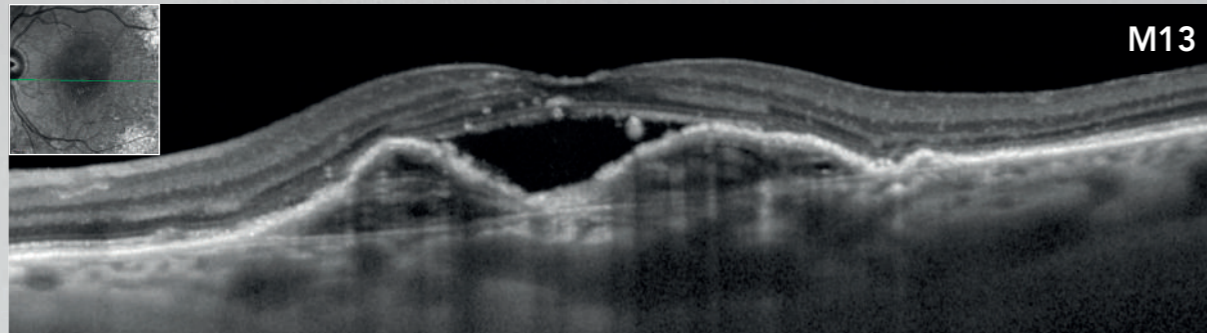
M11 : AV 20/40 - 69 lettres





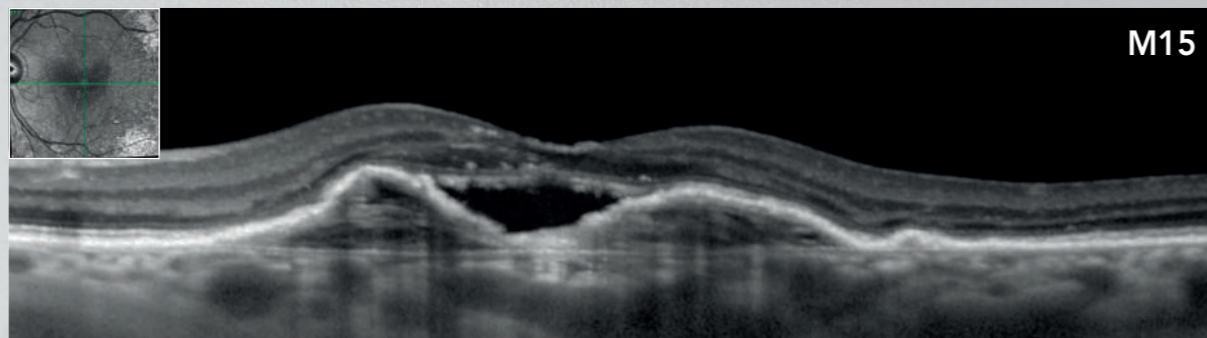
M13 : le DSR reste inchangé mais l'AV chute de 3 lignes, perte de 14 lettres non ressentie par le patient  
→ 9<sup>e</sup> IVT

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<sup>e</sup> IVT, prochain contrôle à 5 semaines

M14 +2S : 20/40 - 69 lettres



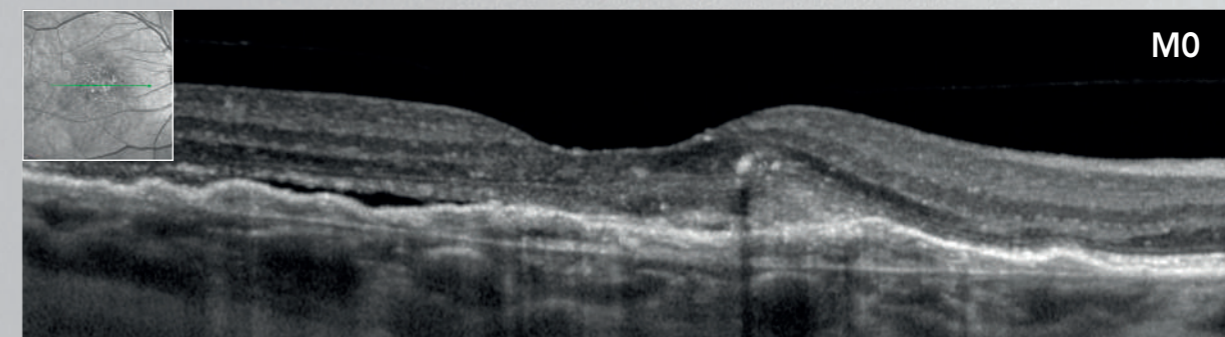
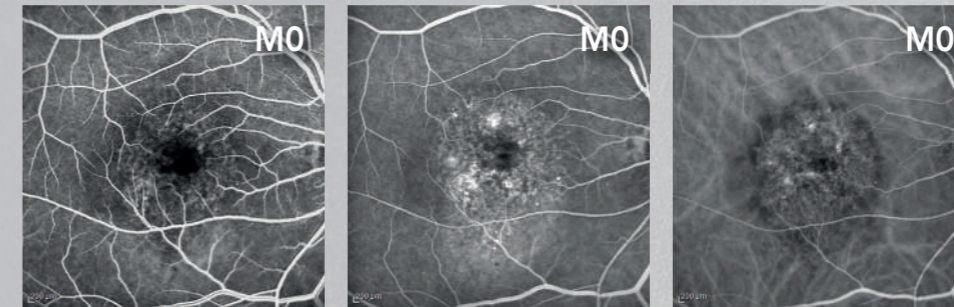
Gain d'une ligne d'AV depuis baseline, après une phase d'induction, puis 5 IVTs d'entretien (1 supplémentaire) la première année. La seconde année, passage en « Observe & Plan », le rythme de récurrence est recherché, le DSR étant toujours présent.

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

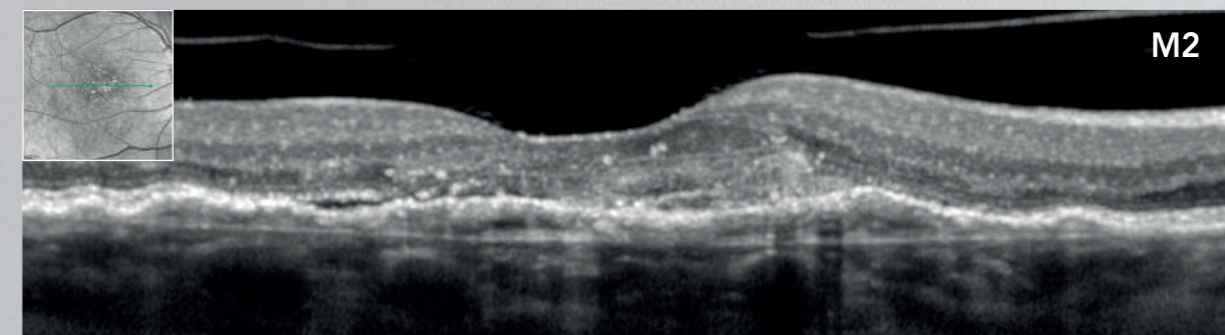
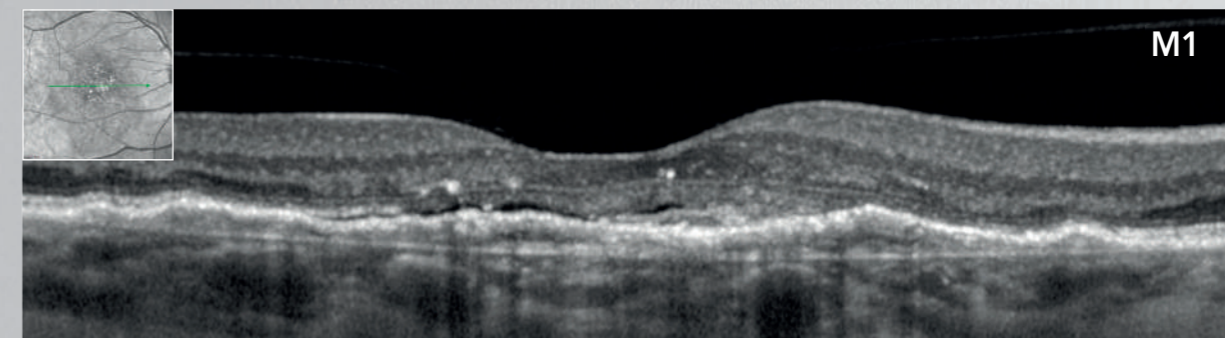
Après 9 IVTs du précédent Anti-VEGF sur 12 mois : DEP FV, entraînant aucune modification d'AV, du DEP et du DSR  
→ Switch thérapeutique (M0), induction (3 IVTs : M0, M1, M2)

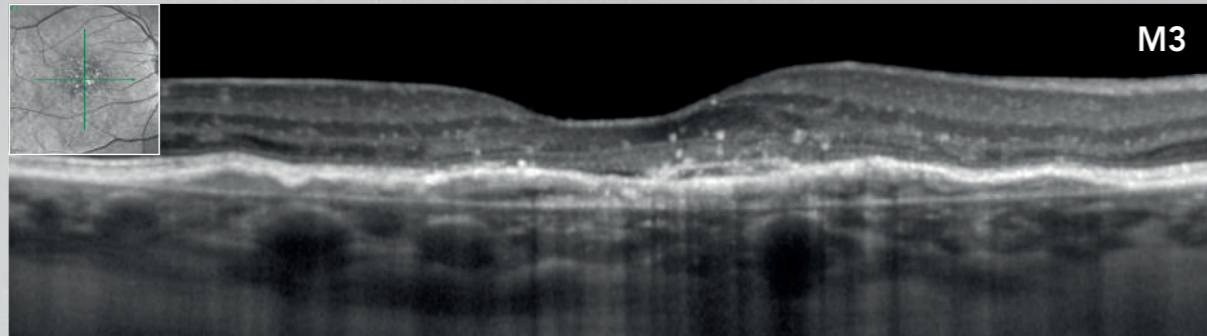
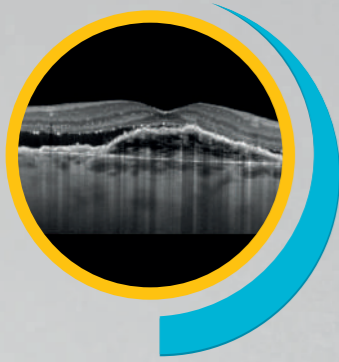
M0 : AV 20/32 - 74 lettres



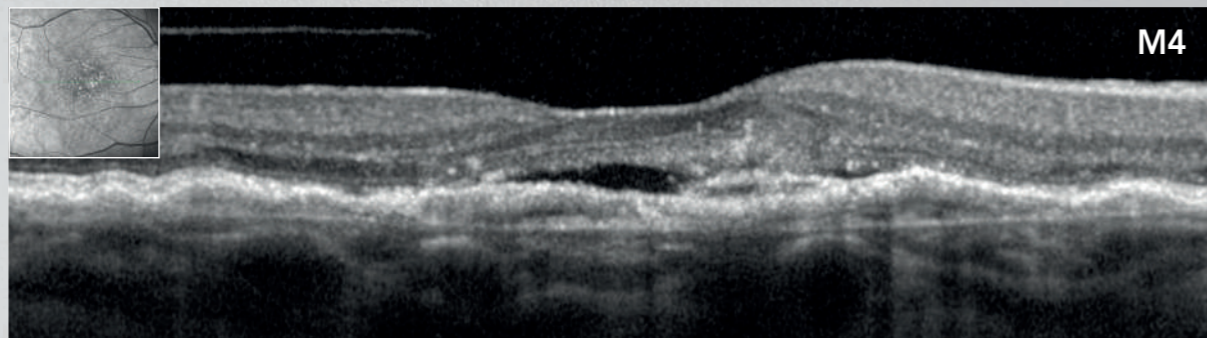
M1, M2 : évolution de l'OCT durant la phase d'induction  
M3 : surveillance, gain d'une ligne d'AV, minime exsudation  
→ 4<sup>e</sup> IVT sera prévue à M4

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

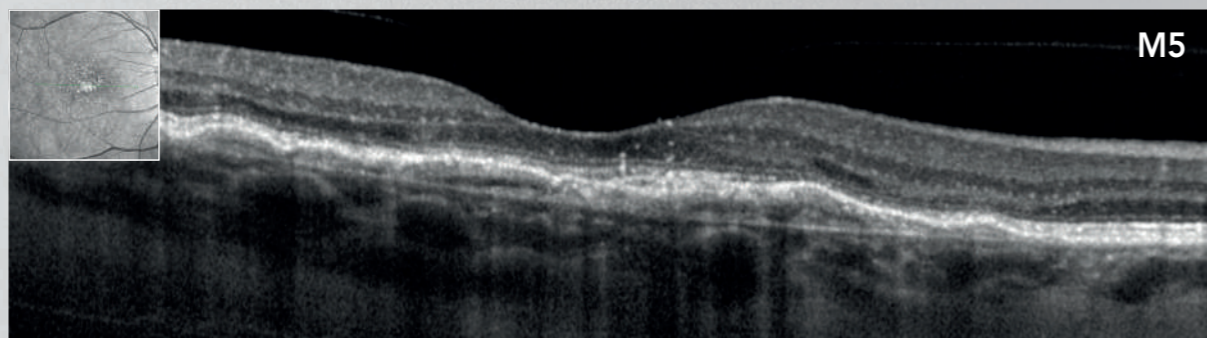




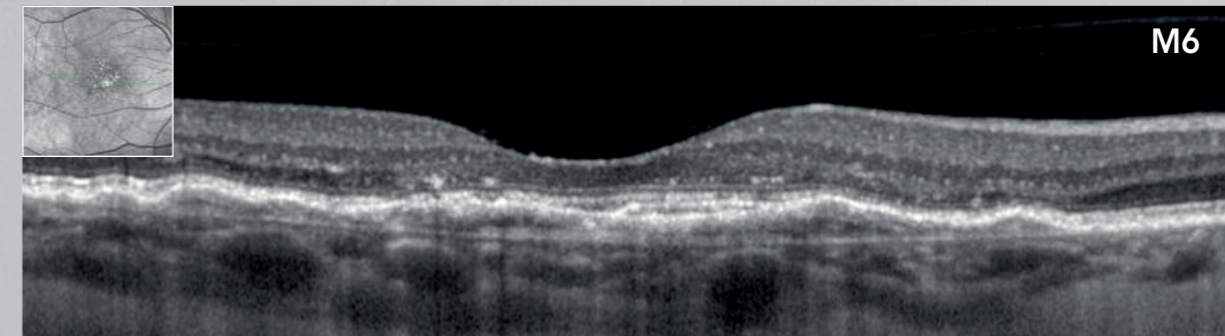
**M4, antécédent 3 IVTs** : 1<sup>re</sup> récurrence avec reprise du DSR et des PHR (apparus avant toute BAV)  
 → Phase d'entretien avec 4<sup>e</sup> IVT (1<sup>re</sup> IVT d'entretien) M4 : AV 20/25 - 80 lettres



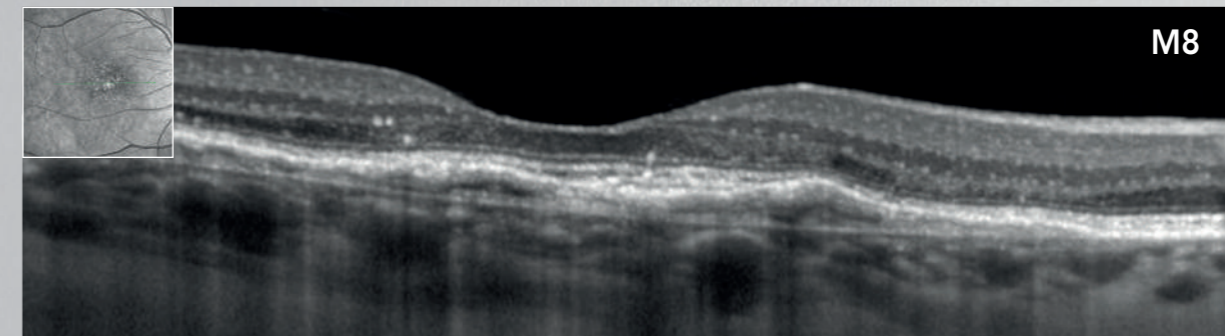
**M5** : le contrôle à 5 mois montre la disparition du fluide  
 → Surveillance mensuelle et poursuite de la phase d'entretien d'IVTs bimestrielles M5 : AV stable à 20/25 - 80 lettres



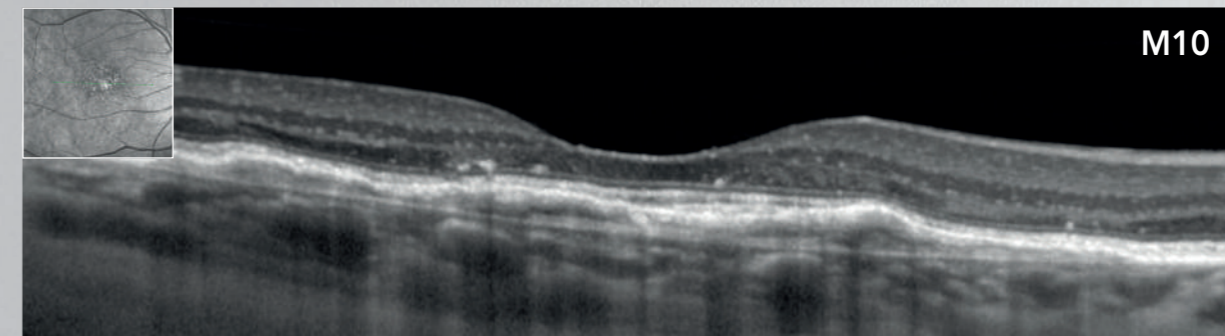
**M6** : pas de récurrence morphologique, gain de 5 lettres  
 → 5<sup>e</sup> IVT (2<sup>e</sup> IVT d'entretien), surveillance à M7 M6 : AV 20/20 - 85 lettres



**M8** : perte de 4 lettres avec élévation minime du DEP  
 → 6<sup>e</sup> IVT (3<sup>e</sup> IVT d'entretien) M8 : AV 20/25 - 81 lettres

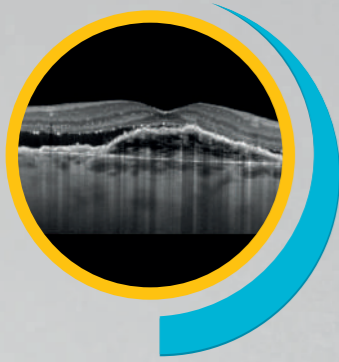


**M10** : IVT sans récurrence morphologique avec perte de 4 lettres en 2 mois, gain de 3 lettres par rapport à Baseline  
 → 7<sup>e</sup> IVT (4<sup>e</sup> IVT d'entretien) M10 : AV 20/32 - 77 lettres



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.

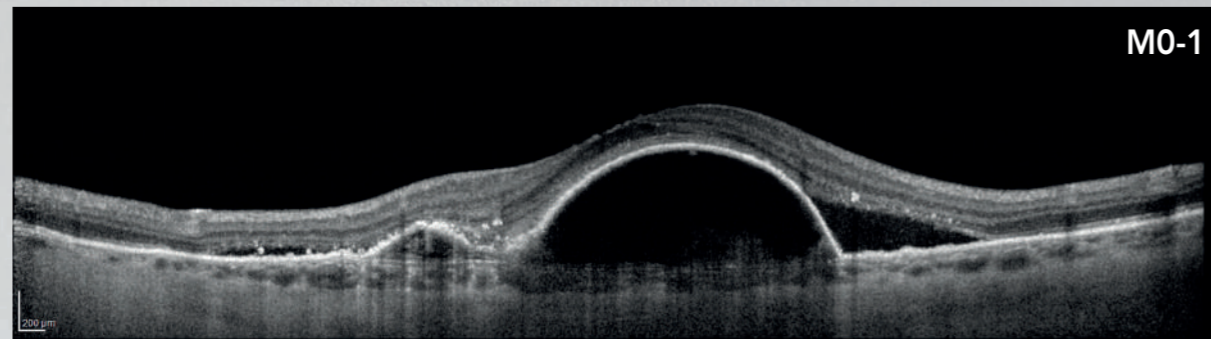




**4. Switch thérapeutique sur VPC associée à une DMLA après 11 IVTs du précédent Anti-VEGF et 2 PDT**

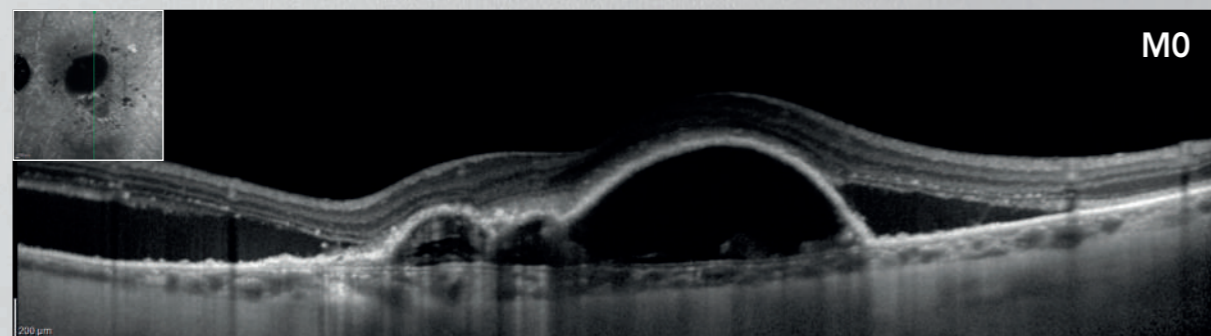
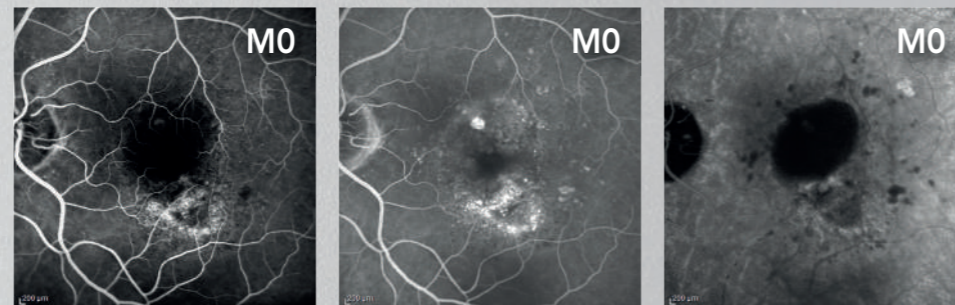
Après 11 IVTs du précédent Anti-VEGF : VPC de type II, AV à 20/25 - M<sup>+</sup>  
 → 12<sup>e</sup> IVT (précédent Anti-VEGF)

M0-1 : AV 20/25 - 79 lettres



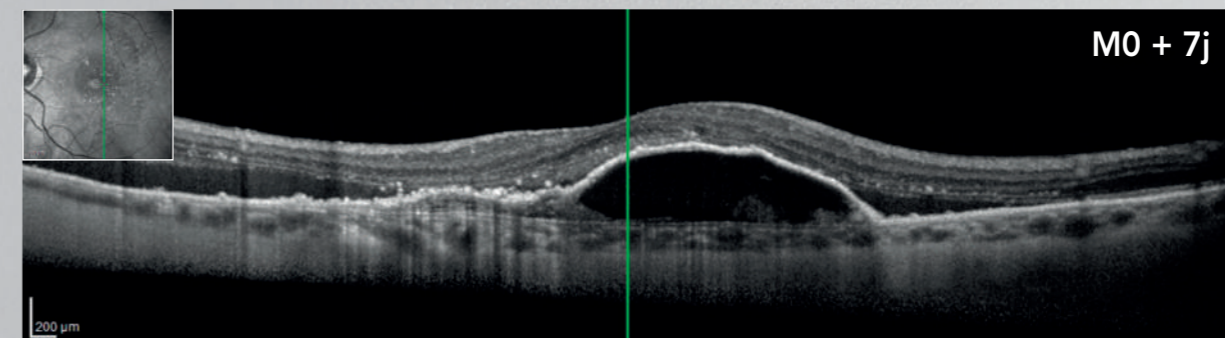
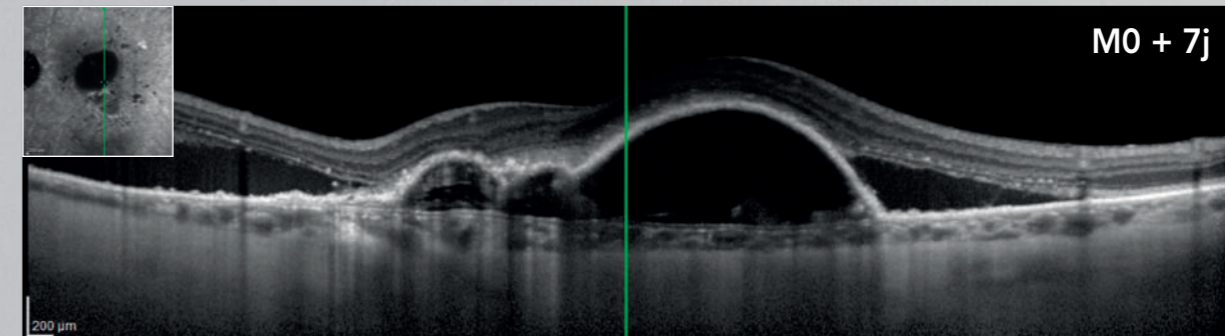
Après 12 IVTs du précédent Anti-VEGF : BAV à 20/40 - M<sup>+</sup>, accentuation du DSR et augmentation des polypes  
 → Switch thérapeutique (M0) avec phase d'induction (3 IVTs : M0, M1, M2) contrôlée avant chaque IVT

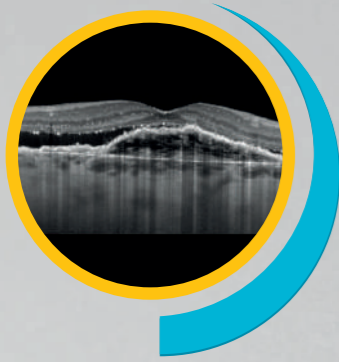
M0 : AV 20/40 - 69 lettres



7 jours après 1<sup>re</sup> 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

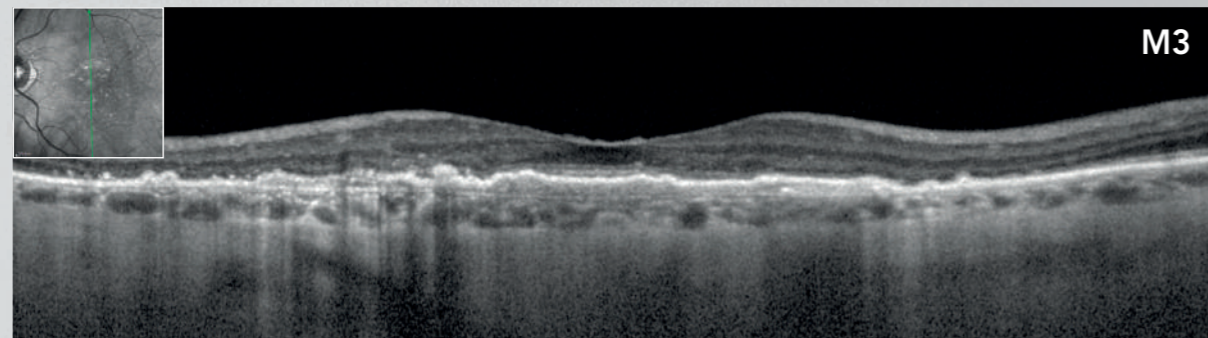
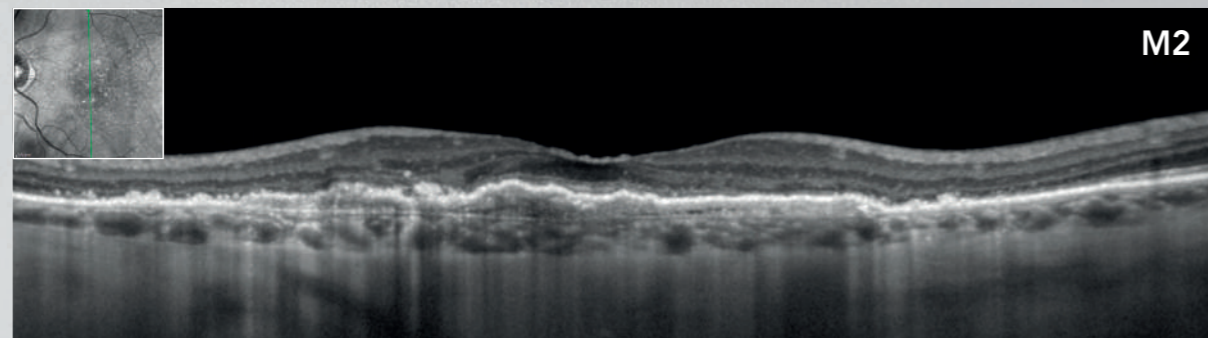
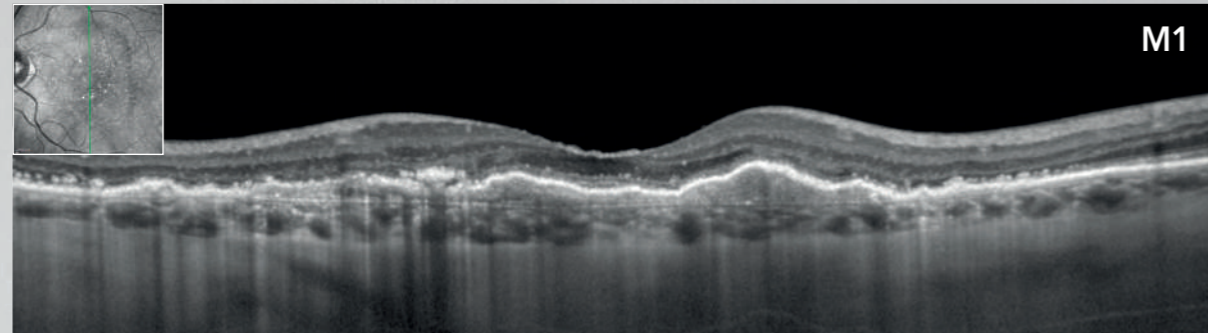




**M1, M2 évolution en OCT durant la phase d'induction** : gain de 2 lignes, disparition du polype et affaissement rapide et marqué du DEP

**M3** : surveillance, EP à plat

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

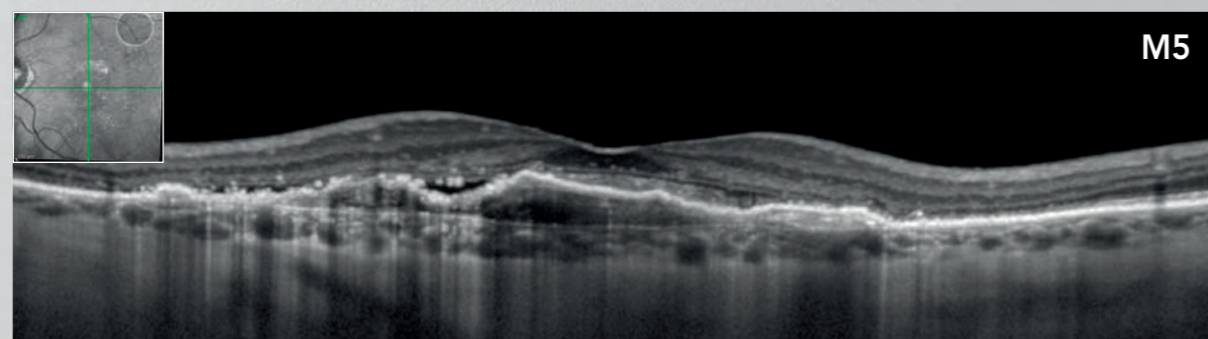


**M5** : réapparition du DSR et du DEP, PHR+, sans BAV avec gain de 4 lettres

→ 4<sup>e</sup> IVT (1<sup>er</sup> IVT d'entretien) à M5

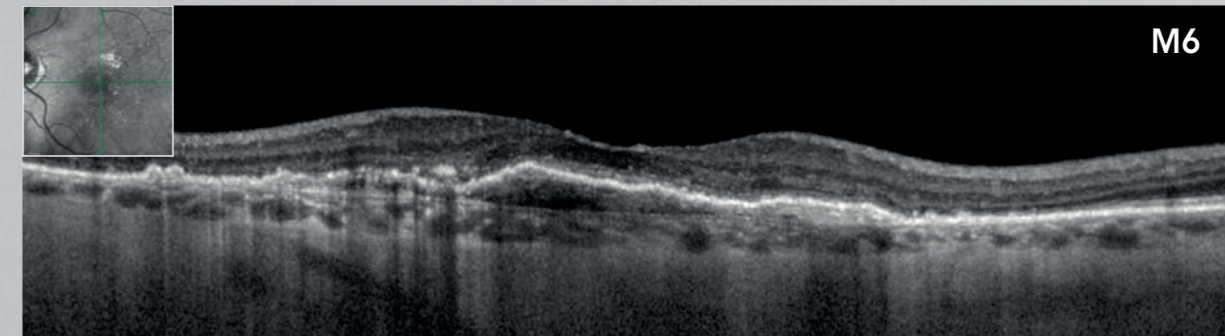
→ Début phase entretien avec IVTs bimestrielles fixes sans récurrence intercurrente

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



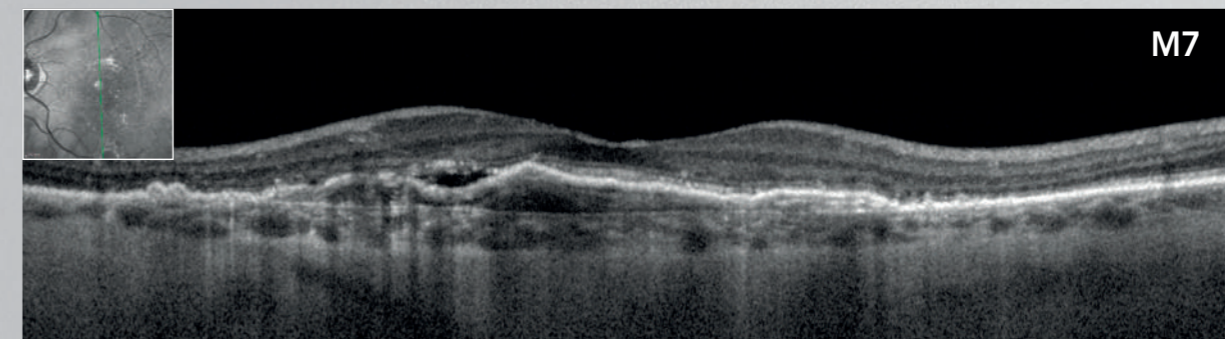
**M6** : contrôle satisfaisant

**M6** : AV stable à 20/20 - 84 lettres



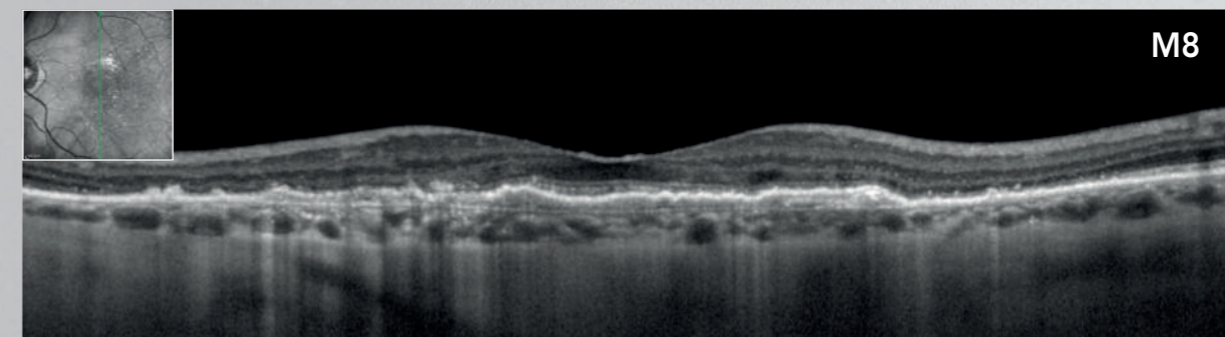
**M7** : 1<sup>re</sup> vraie récurrence morphologique et fonctionnelle avec DSR et BAV de 5 lettres  
→ 5<sup>e</sup> IVT (2<sup>e</sup> IVT d'entretien)

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



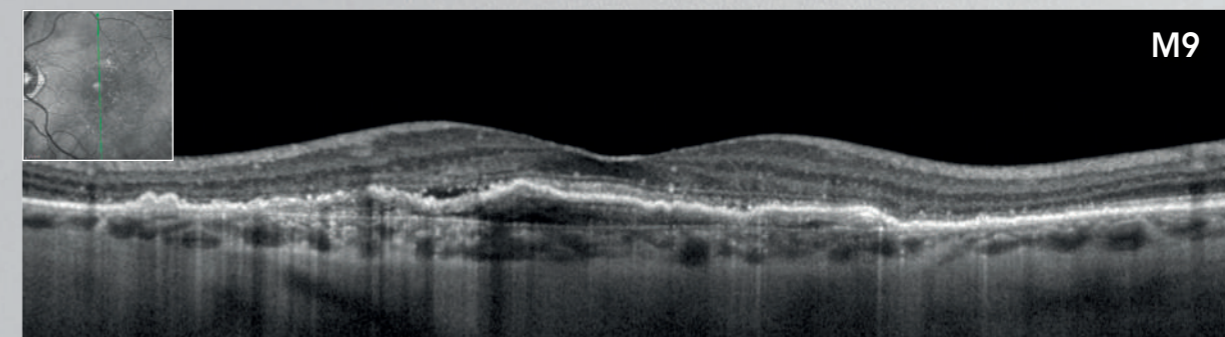
**M8** : contrôle satisfaisant

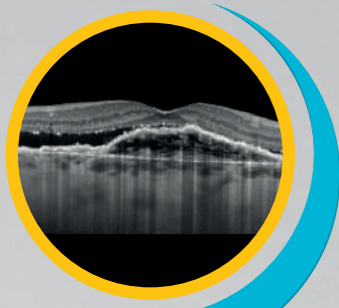
**M8** : AV 20/25 - 80 lettres



**M9** : micro récurrence avec DSR et perte d'une lettre  
→ 6<sup>e</sup> IVT (3<sup>e</sup> IVT d'entretien)

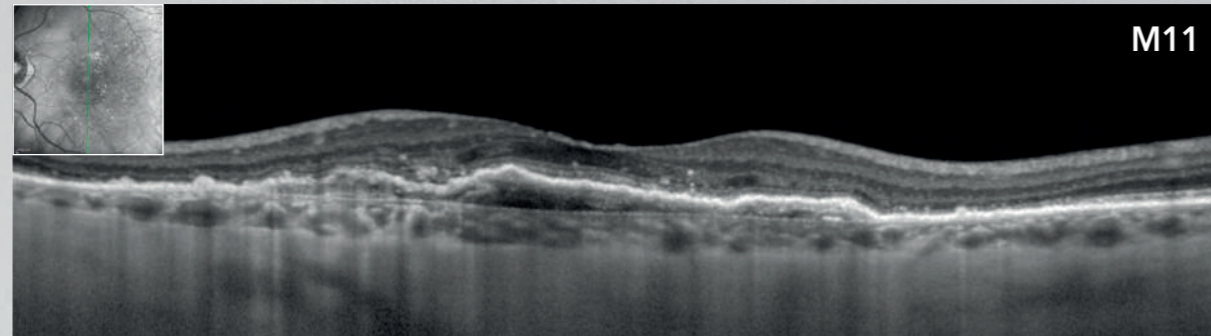
**M9** : AV 20/25 - 79 lettres





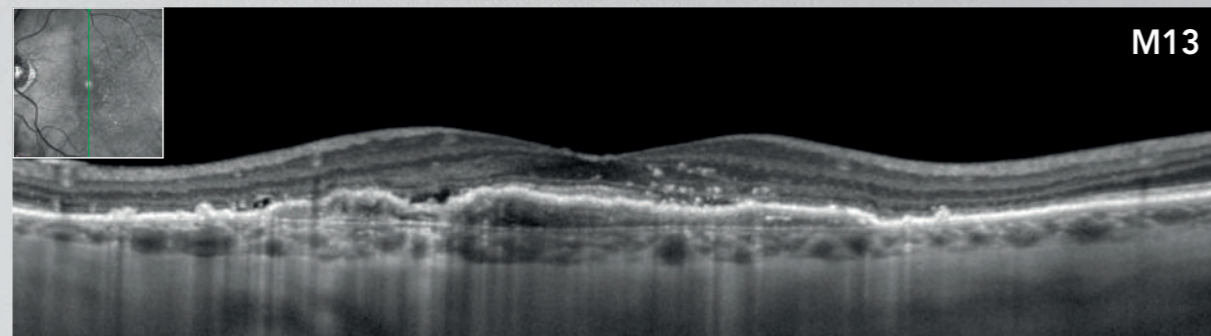
M11 : disparition du DSR  
→ 7<sup>e</sup> IVT (4<sup>e</sup> IVT d'entretien)

M11 : AV 20/25 - 79 lettres



M13 : micro récurrence morphologique avec DSR et PHR sans BAV  
→ 8<sup>e</sup> IVT (5<sup>e</sup> 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<sup>r</sup>, gain de + 2 lignes (baseline à 20/40 - 69 lettres).

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

Il semble crucial de respecter les délais entre chaque IVT et de vérifier le risque de récurrence 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.

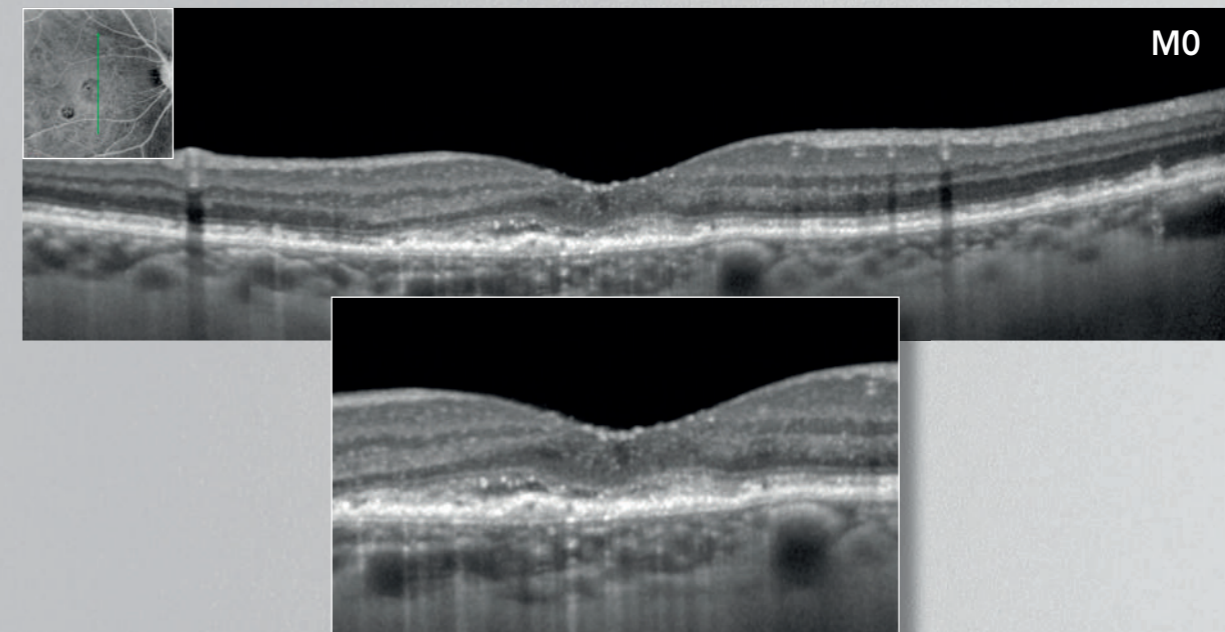
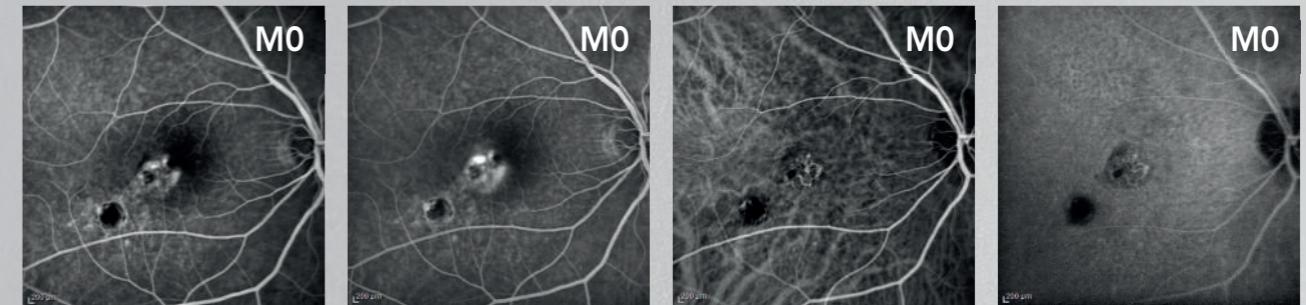
## B. NVC naïfs

### 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<sup>++</sup>

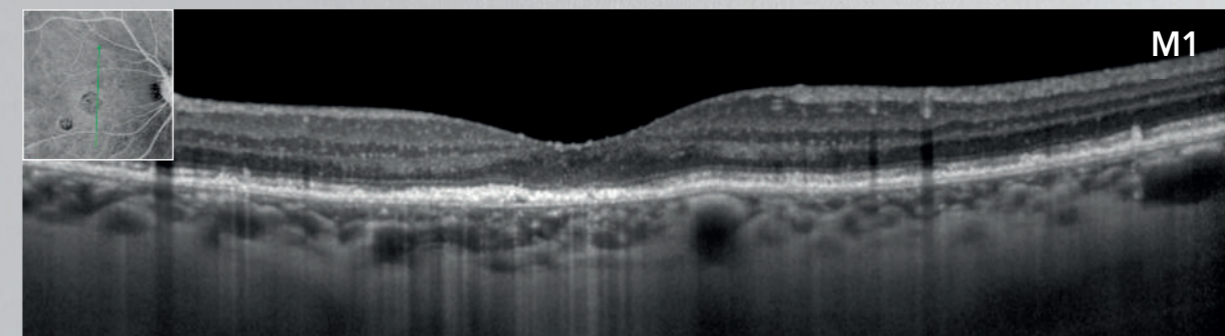
→ Induction switch thérapeutique (3 IVTs : M0, M1, M2)

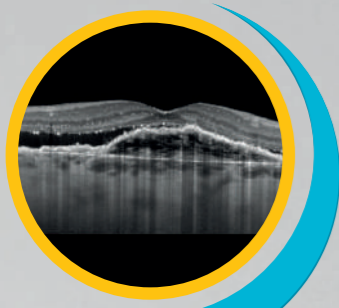
M0 : AV à 20/63



M1 : amélioration de l'AV - M<sup>r</sup>, disparition de l'ADHR et du DSR

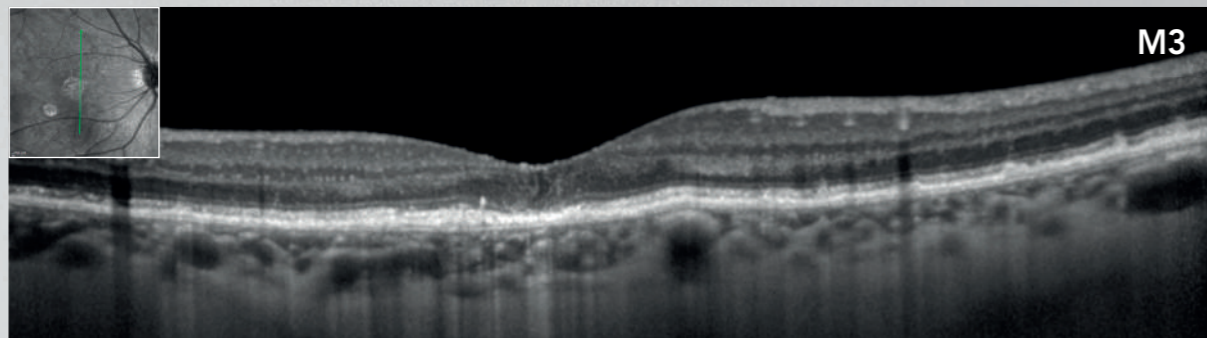
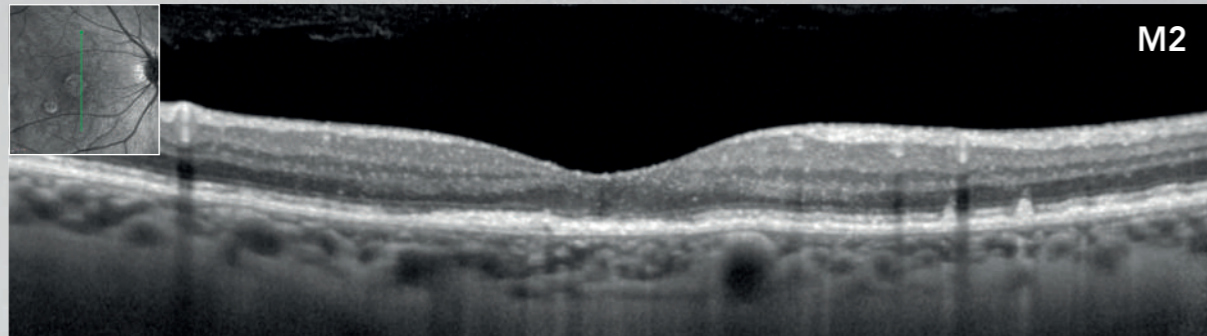
M1 : AV 20/40 - 69 lettres





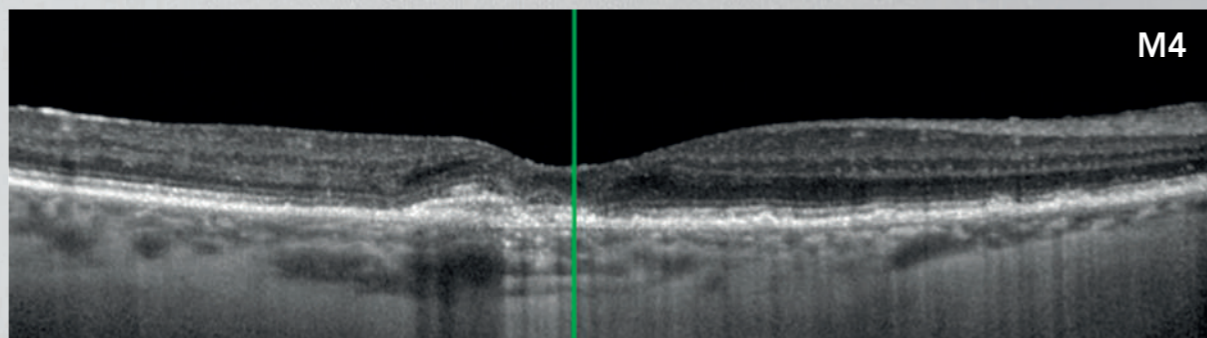
M2 à M3 : AV stable et normalisation de la dépression fovéale

M3 : AV 20/40 - 69 lettres



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

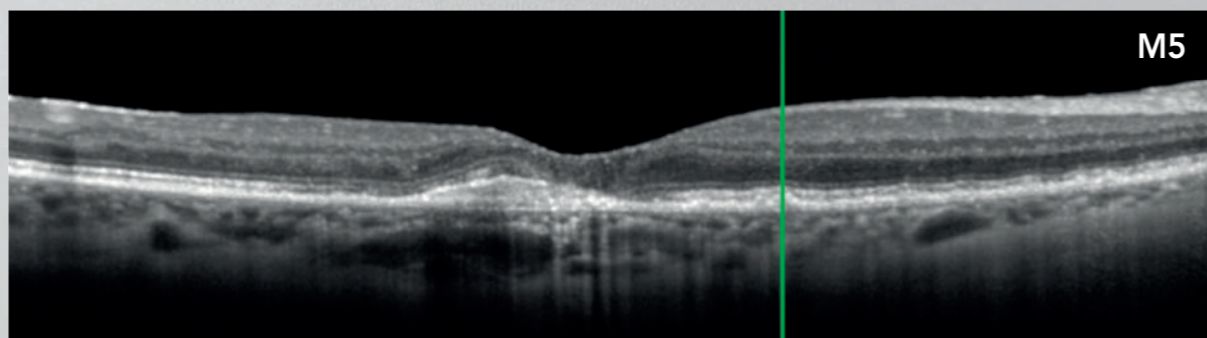
→ IVTs bimestrielles (4<sup>e</sup> IVT à M4) et surveillance mensuelle M4 : AV 20/50 - 67 lettres



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

→ Surveillance

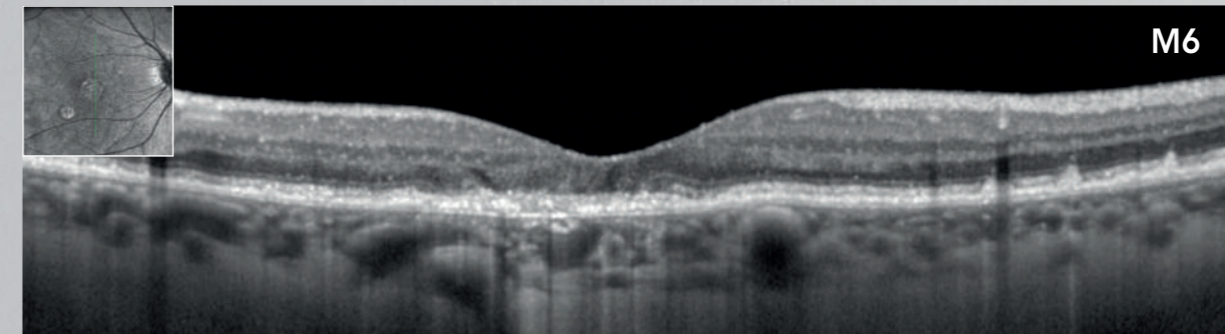
M5 : AV 20/50 - 66 lettres



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

→ 5<sup>e</sup> IVT

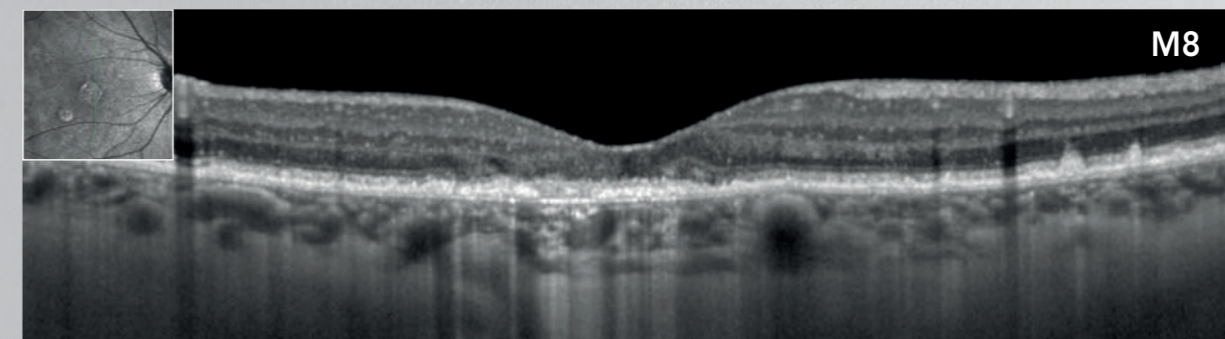
M6 : AV 20/50 - 64 lettres



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

→ Poursuite des IVTs bimestrielles (6<sup>e</sup> IVT)

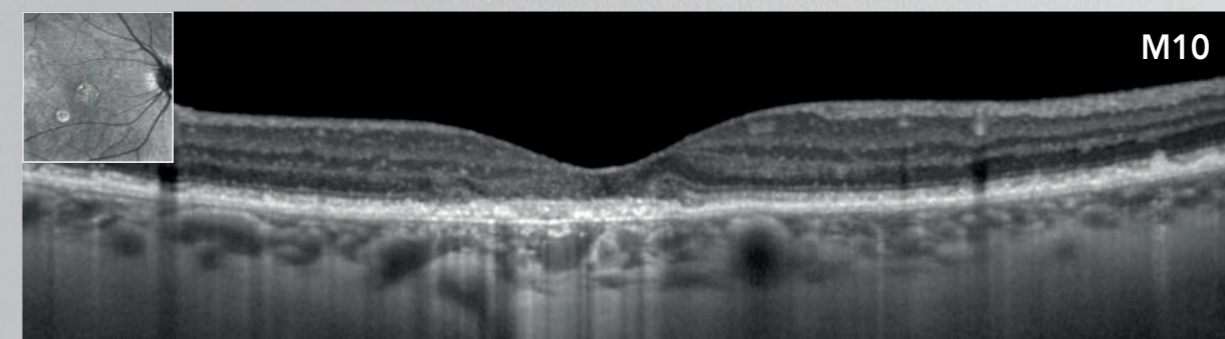
M8 : AV 20/40 - 73 lettres



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

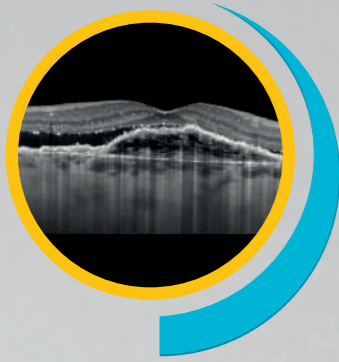
→ 7<sup>e</sup> IVT

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.

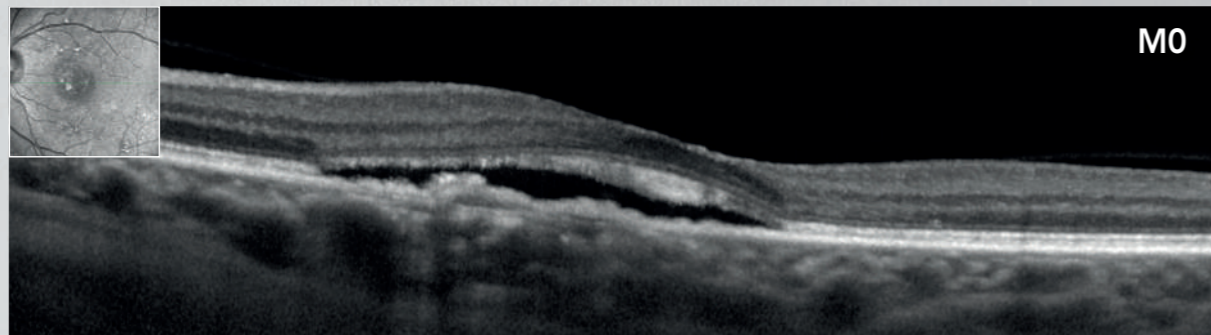


## 2. DEP naïf, débutant

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

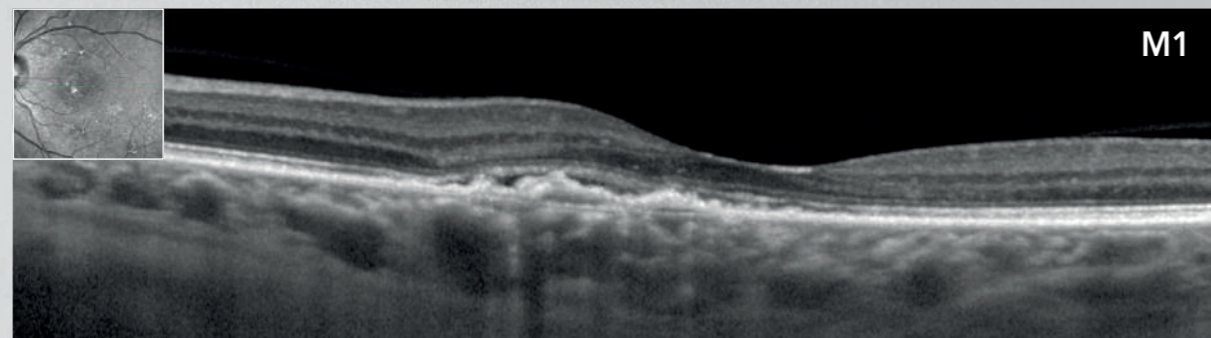
→ Phase d'induction (3 IVTs : M0, M1, M2) avec contrôle mensuel

**M0** : AV 20/25 - 79 lettres



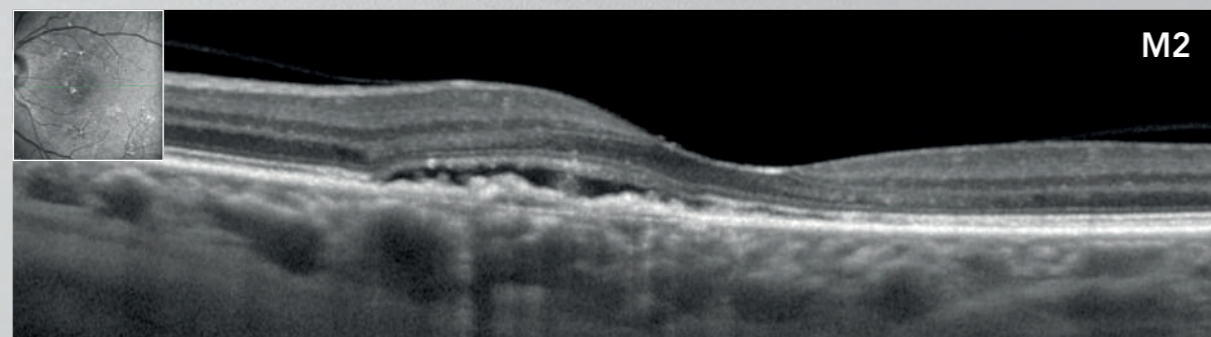
**M1** : perte de 2 lettres - M<sup>-</sup>, régression du DSR  
→ Poursuite des IVTs (2<sup>e</sup> IVT à M1)

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



**M2** : DSR débutant, perte de 3 lettres  
→ Poursuite de l'induction (3<sup>e</sup> IVT à M2)

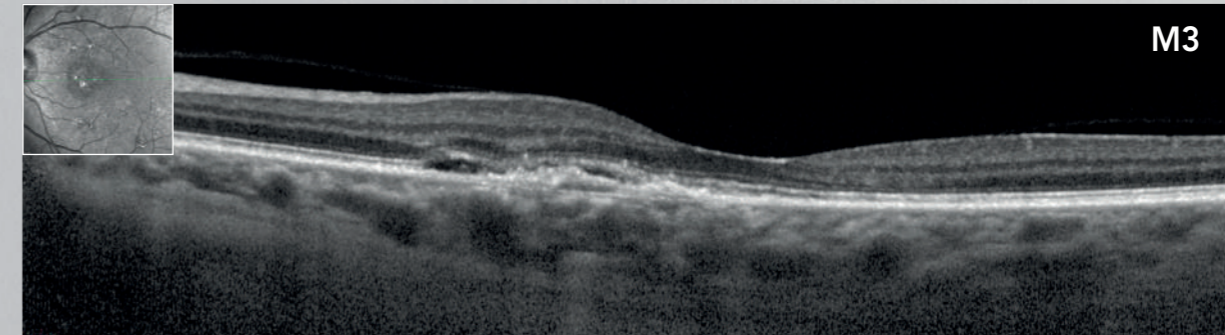
**M2** : AV 20/32 - 74 lettres



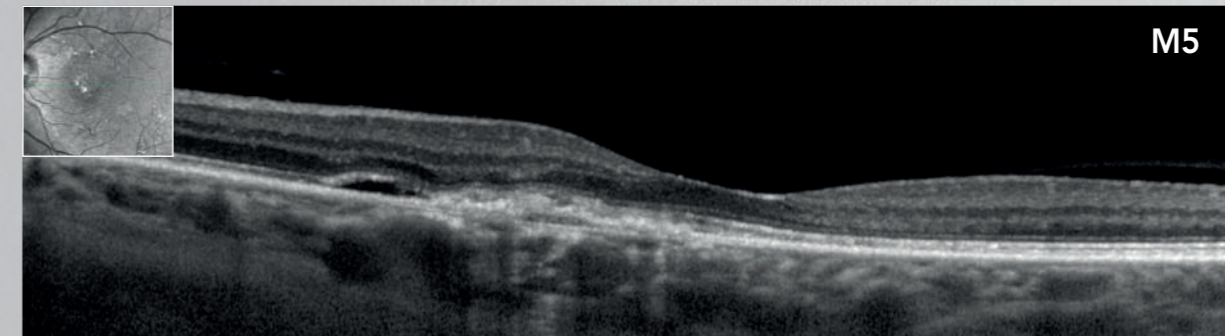
**M3 à M7** : suivi en eye tracking, conservation d'une excellente AV, arrêt de l'activité exsudative 9 mois après le début de la prise en charge, ayant nécessité 1 IVT supplémentaire à M5.

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

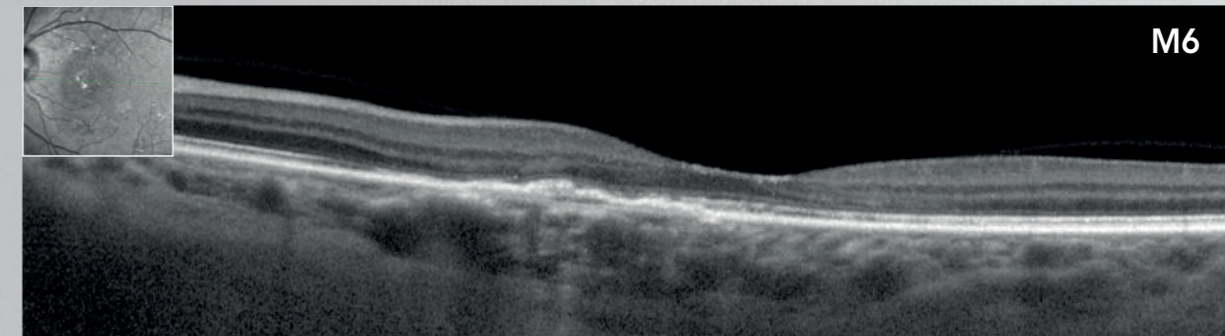
**M3** : AV 20/25 - 80 lettres



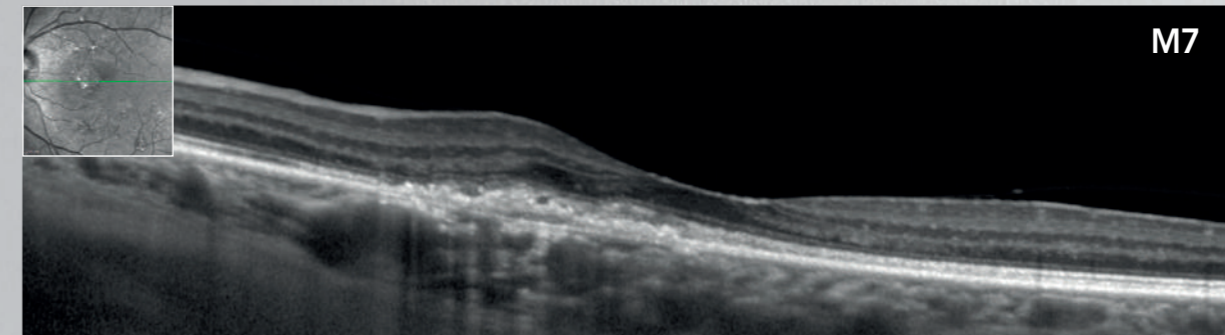
**M5** : AV 20/32 - 76 lettres



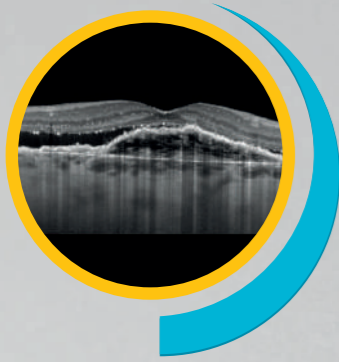
**M6** : AV 20/25 - 80 lettres



**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.



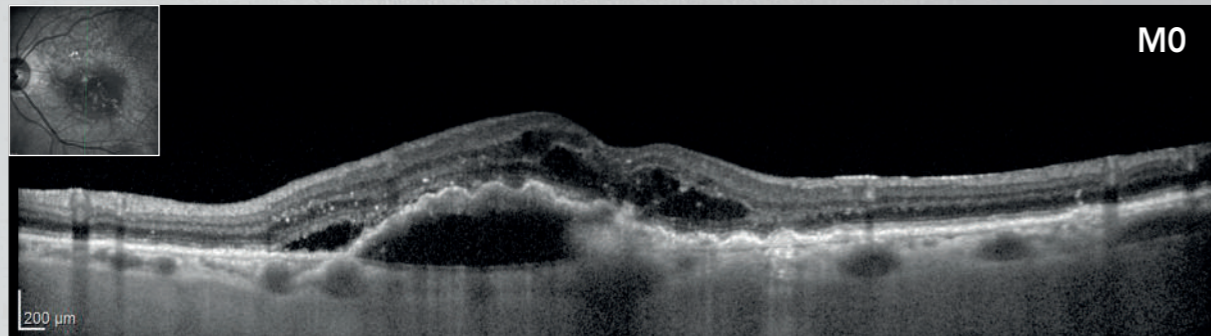
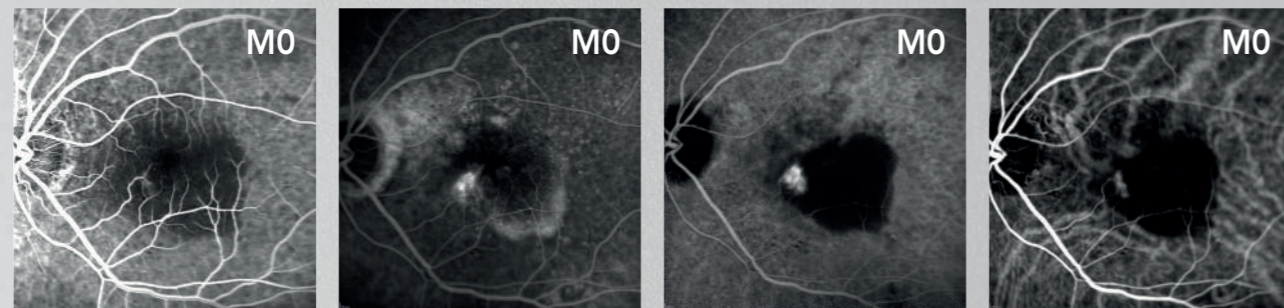
### 3. DEP par ACR, second œil

#### i. ACR constituée naïve

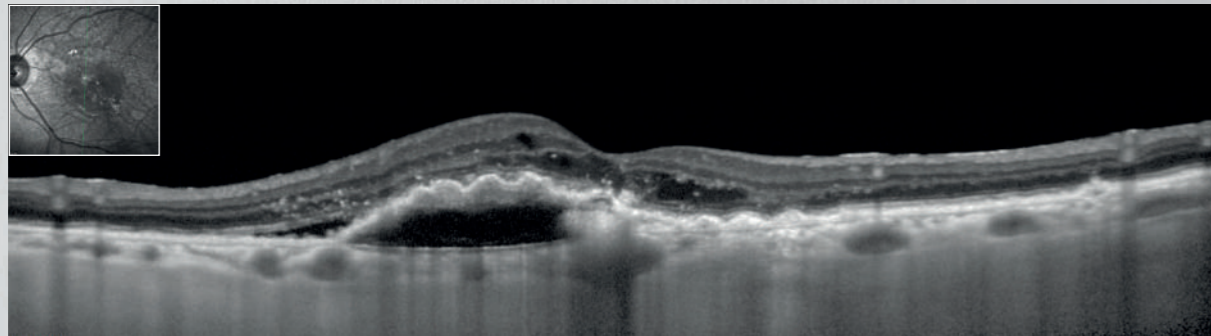
**M0** : ACR avec diffusion, remplissage inhomogène du DEP, logettes cystoïdes en AF, présence de NVC associés en ICG, effraction de l'EP et bandeau hyper réfléchif sous l'EP décollé dont le reste de la cavité est hypo réfléchif (+PHR, DSR, Logettes), AV 20/160 - M<sup>+</sup>

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

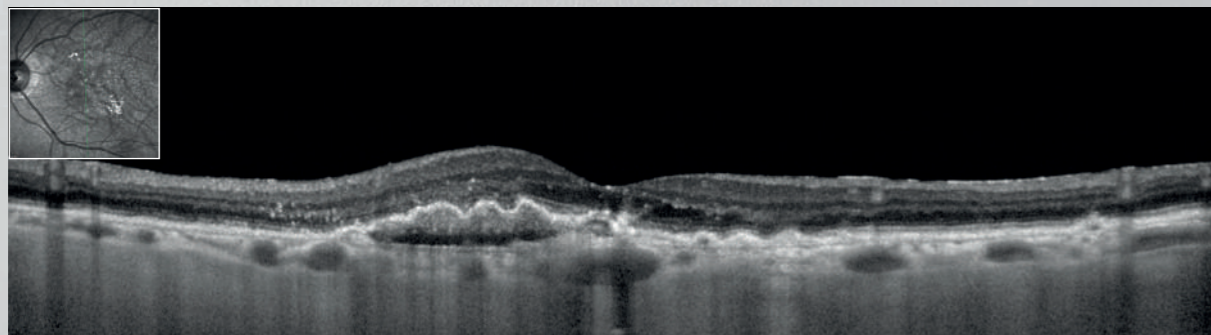
M0 : AV 20/160 - 42 lettres



À 1 jour : discrète diminution des fluides



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

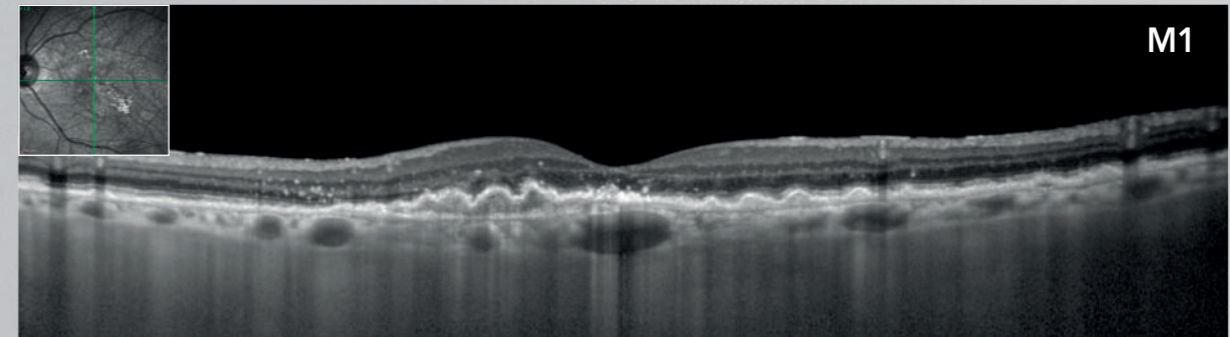


**M1, M2** évolution de l'OCT durant la phase d'induction : absence de signe d'exsudation

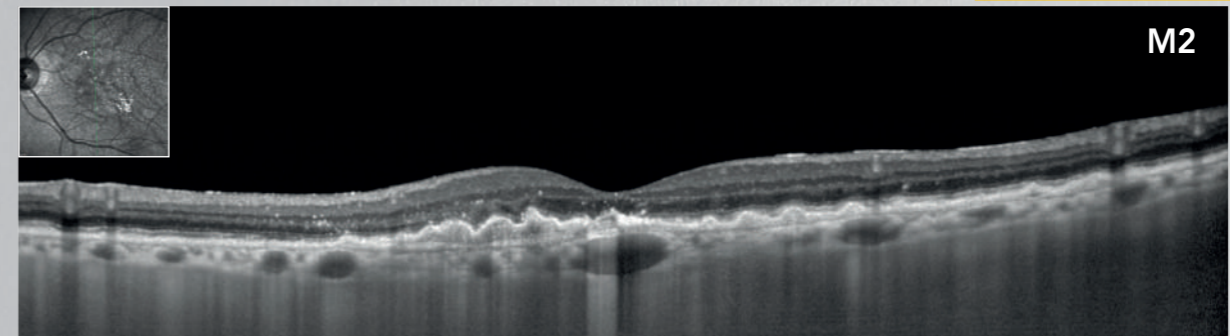
M3 : très discret DEP hyper réfléchif

→ Surveillance mensuelle

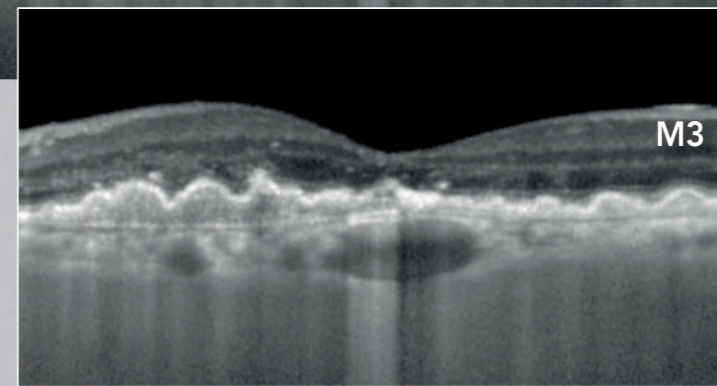
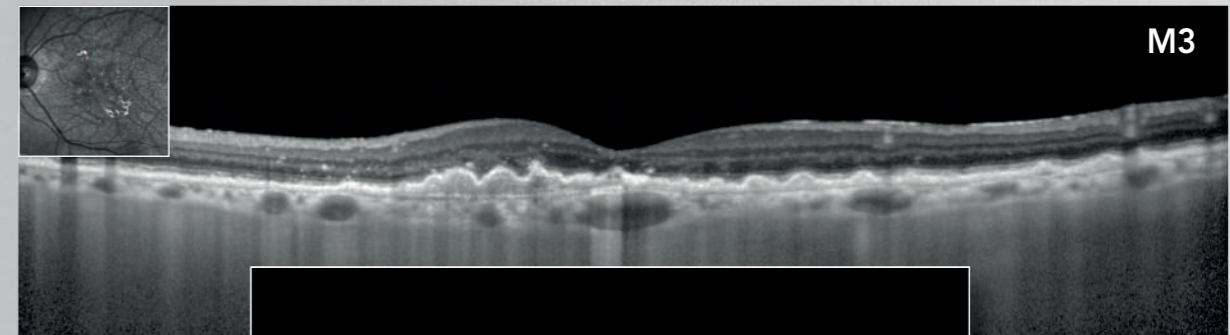
M1 : AV 20/125 - 46 lettres

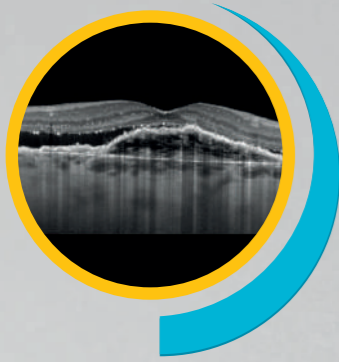


M2 : AV 20/125 - 44 lettres



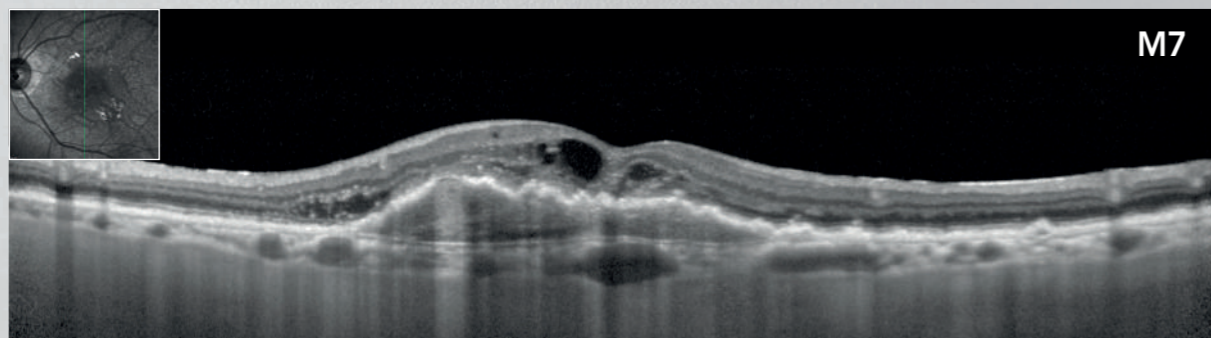
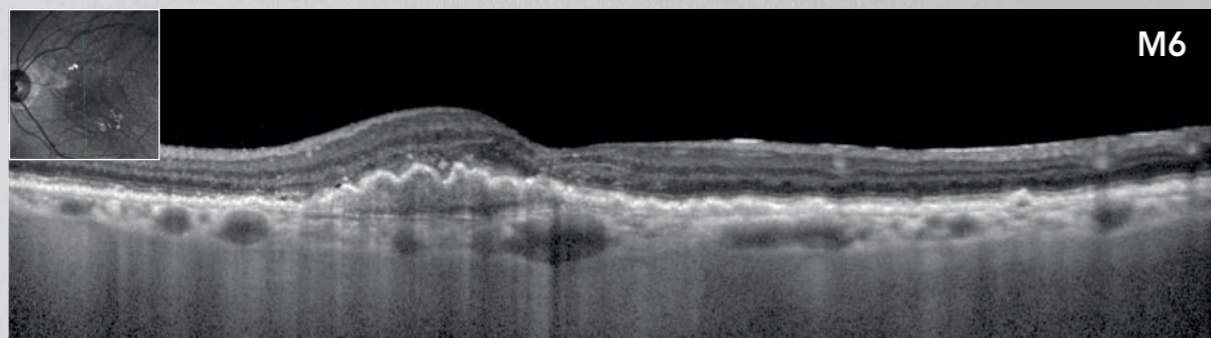
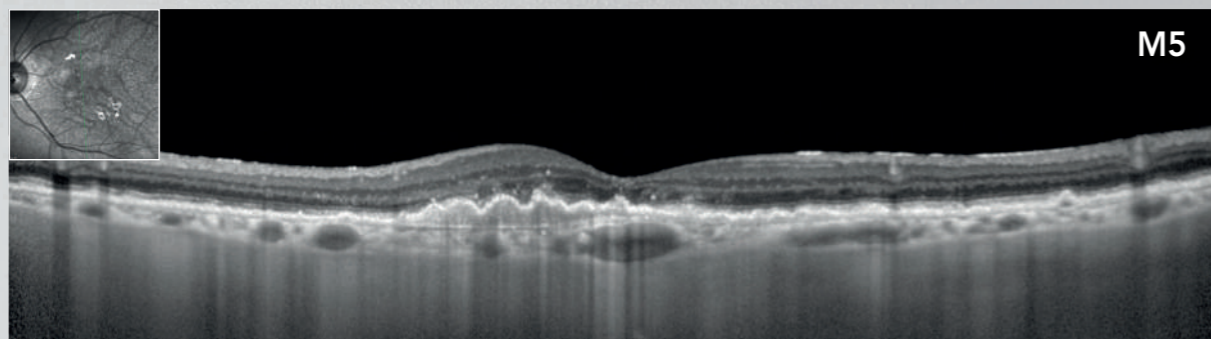
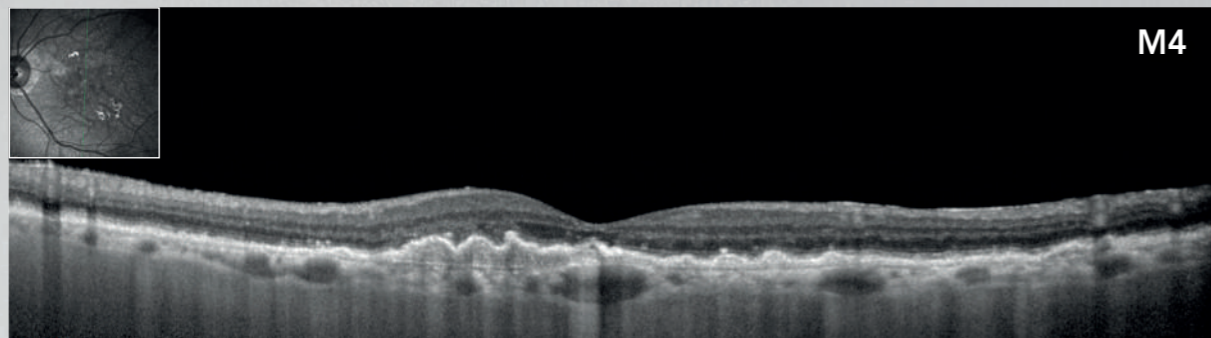
M3 : AV 20/160 - 42 lettres



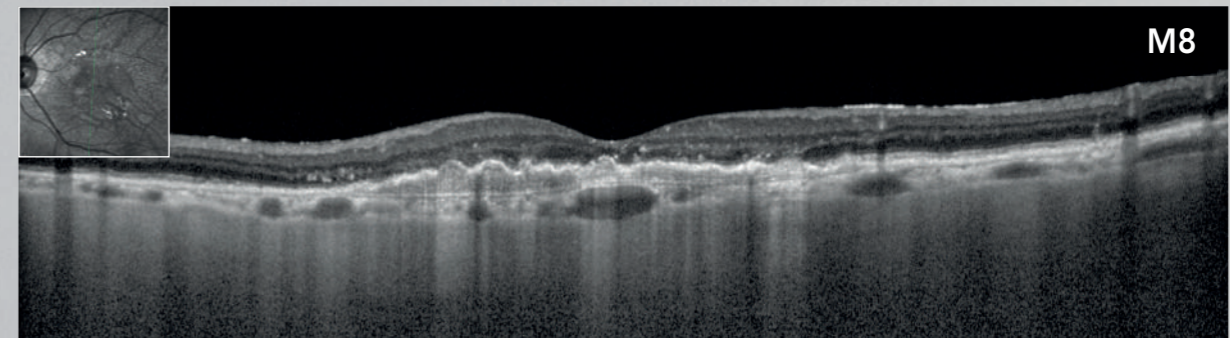


M4 à M7 : eye tracking  
 → IVTs bimestrielles sans IVT supplémentaire  
 → Gain d'AV stabilisé à 20/80 depuis M4

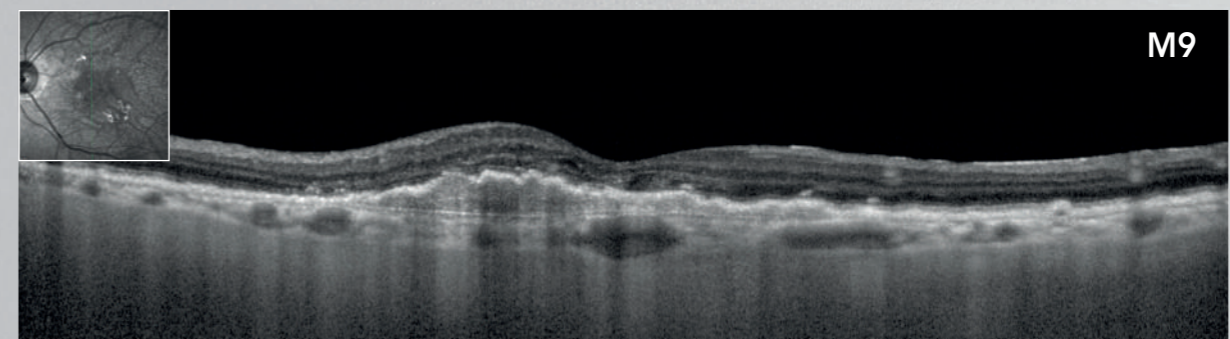
M7 : récurrence exsudative après 3 mois PDV, sans BAV  
 → 5<sup>e</sup> IVT M7 : AV stable à 20/80 - 53 lettres



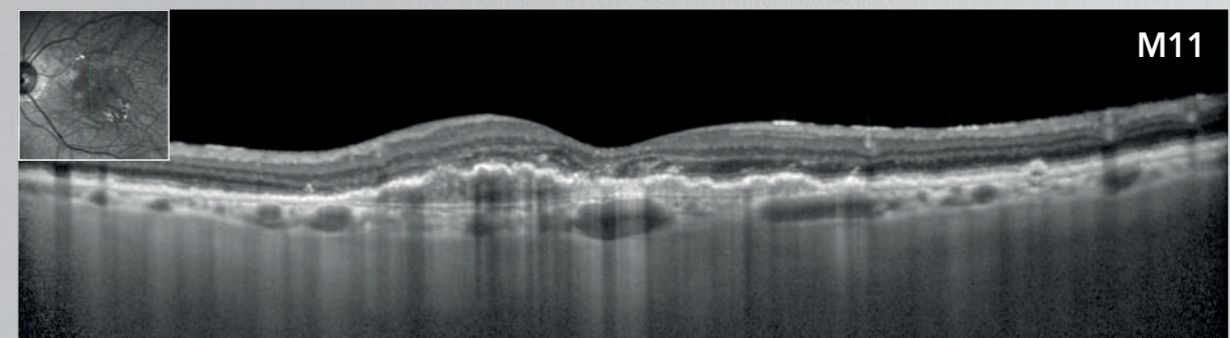
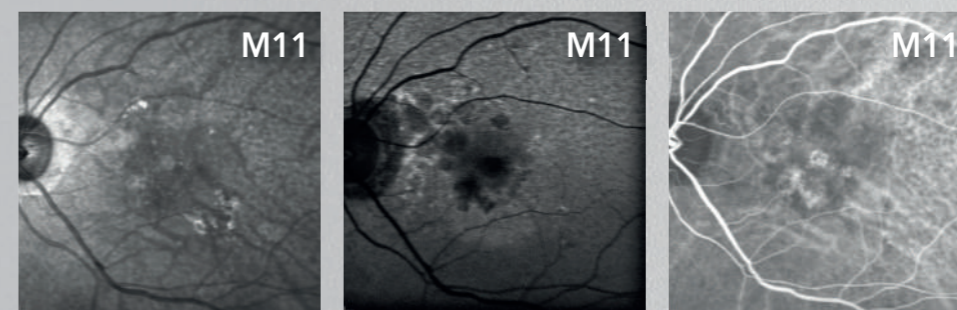
M8 : surveillance, aspect sans récurrence ni persistance M8 : 20/80 - 54 lettres

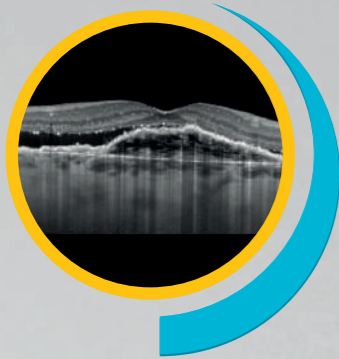


M9 : discrète augmentation DEP sans fluide  
 → 6<sup>e</sup> IVT M9 : AV stable à 20/80 - 54 lettres



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

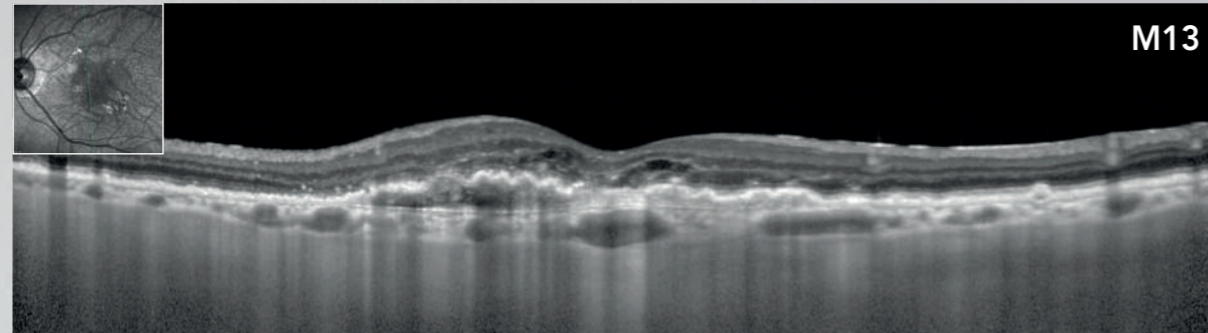




**M13** : pas de reprise évolutive ni de récurrence, gain supplémentaire à 13 mois de 4 lettres

**M13** : AV 20/80 - 58 lettres

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



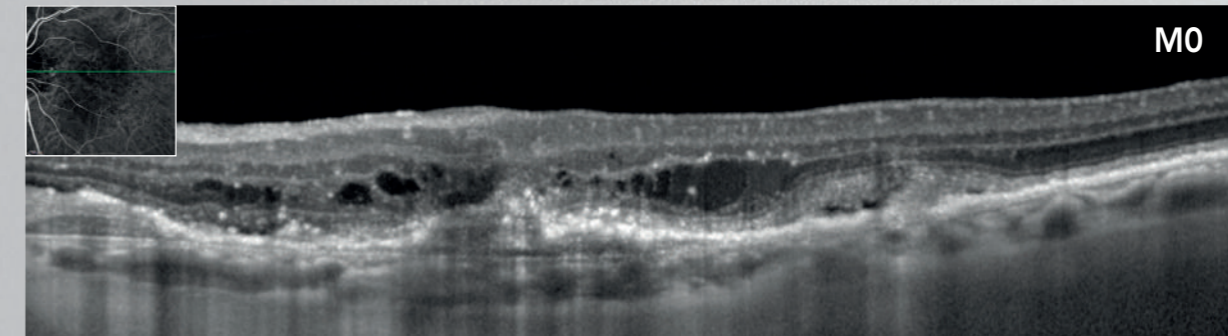
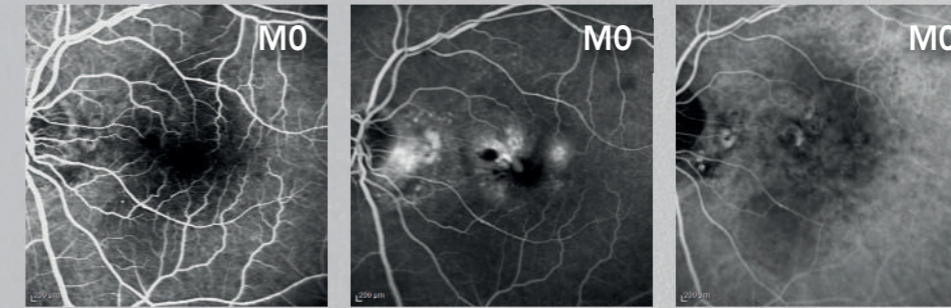
Cette ACR avec DEP constitué d'emblée, a bien répondu au traitement sans complication néovasculaire, ni déchirure de l'EP, ni majoration de la composante atrophique, avec un gain total de 16 lettres (en deux temps : à M4 puis à M13). Un protocole T&E est mis en place la seconde année.

## ii. ACR débutante naïve, décompensée

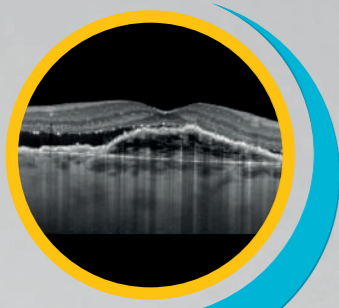
**M0** : ACR débutante et décompensée avec diffusion, logettes cystoïdes et hémorragie juxtra-fovéale en AF, chorio rétinienne en ICG, exsudative en OCT- AV : 20/50

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

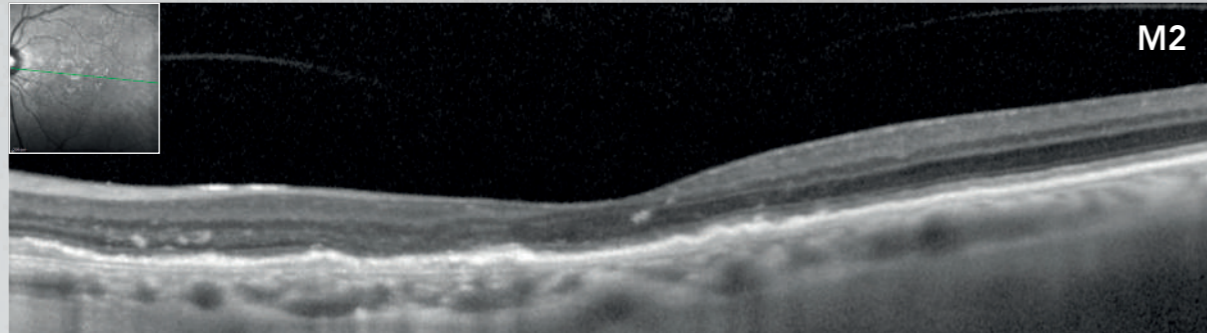
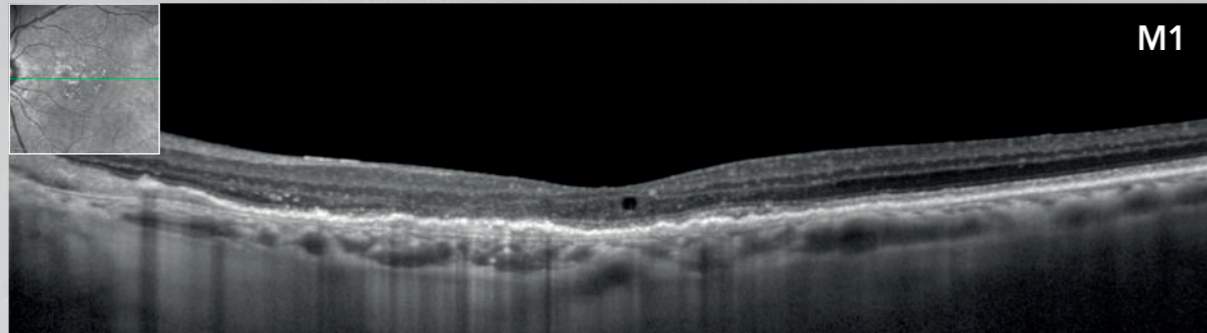
**M0** : AV 20/50 - 64 lettres



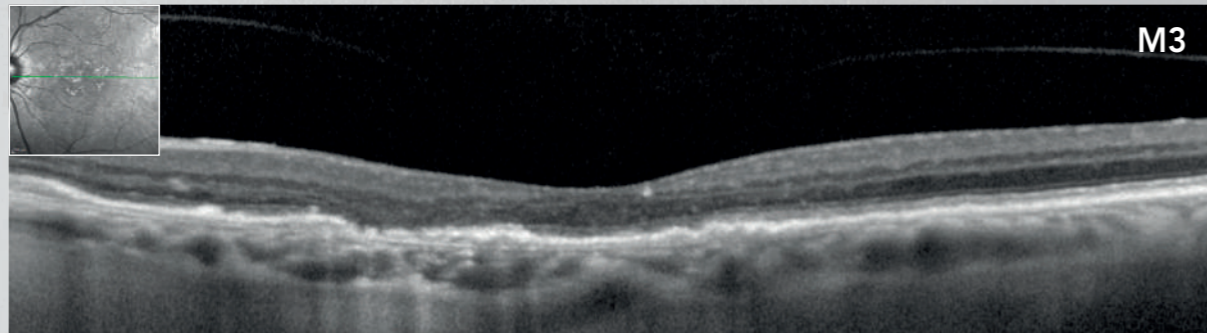




M1, M2 : évolution de l'OCT durant la phase d'induction  
 M3 : surveillance, gain de 3 lettres, absence d'exsudation  
 → Prévion de la 4<sup>e</sup> IVT à M4

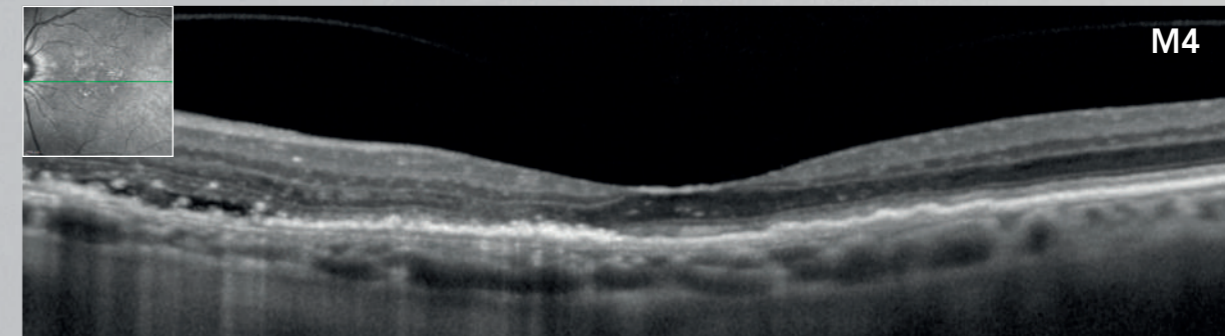


M3 : AV 20/50 - 67 lettres



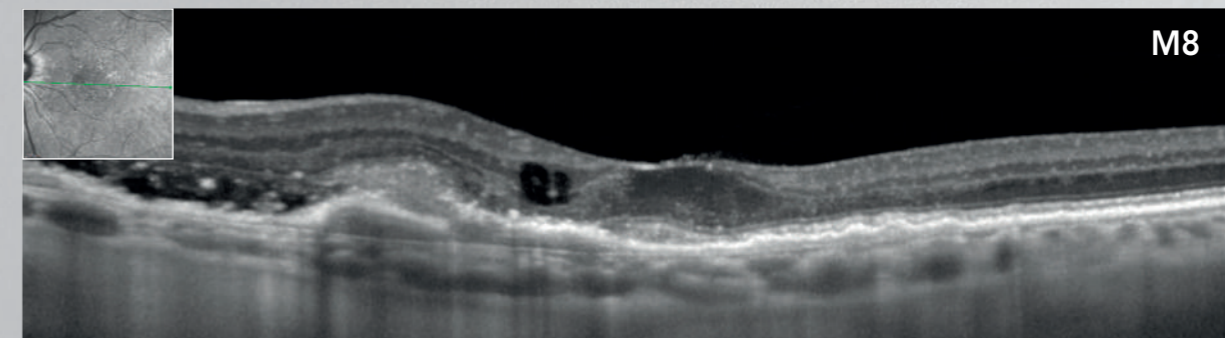
M4 : démarrage de la phase d'entretien  
 → 4<sup>e</sup> IVT

M4 : AV stable à 20/50 - 67 lettres



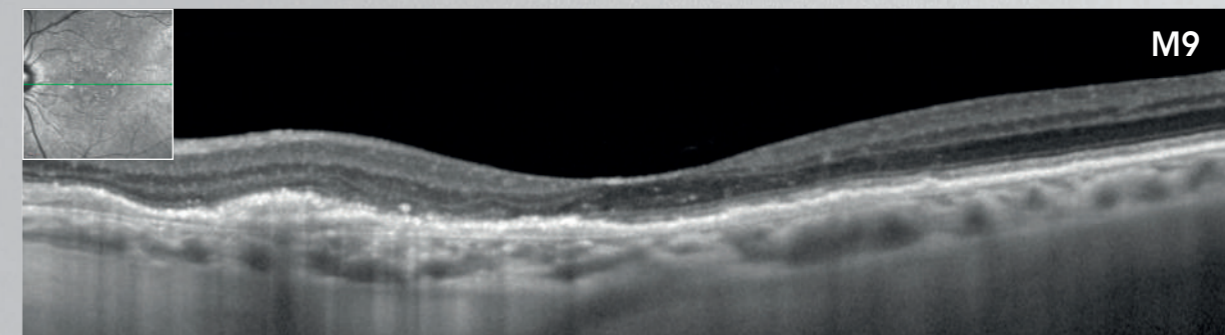
M5, M6, M7 : patient absent pour cause d'hospitalisation (traumatologie)  
 M8 : reprise évolutive exsudative, avec hémorragie, DEP, logettes cystoïdes,  
 PHR et SHE, perte de 18 lettres  
 → 5<sup>e</sup> IVT

M8 : AV 20/100 - 49 lettres



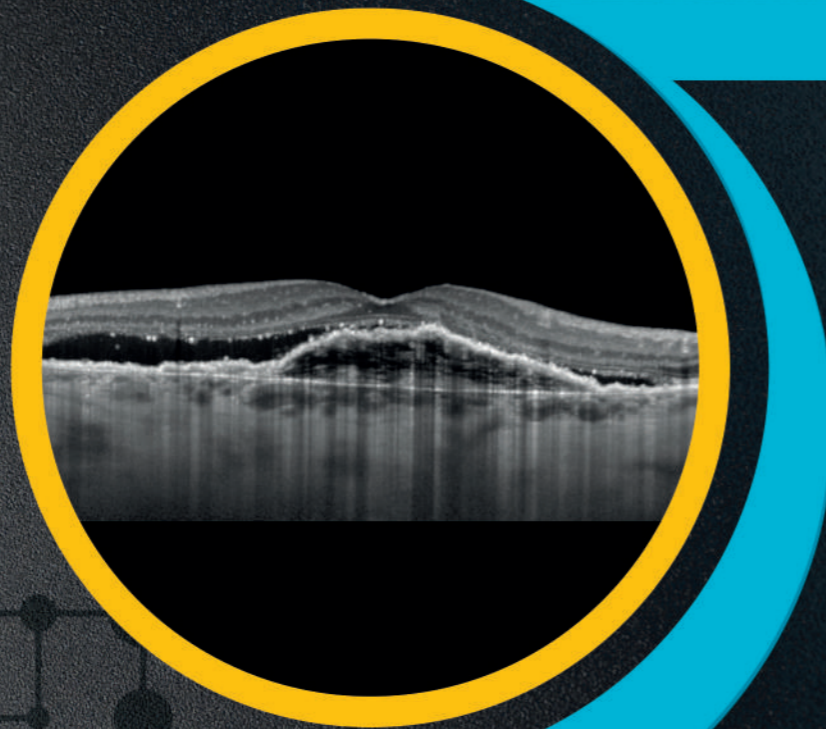
M9 : l'IVT du 8<sup>e</sup> mois a permis la résorption complète des fluides  
 avec un gain de 11 lettres

M9 : AV 20/63 - 60 lettres



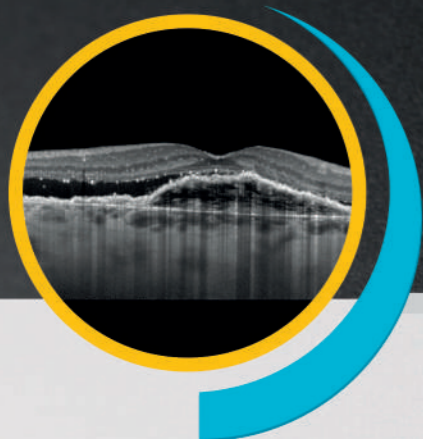
Cette ACR est bonne répondeuse, malgré une absence prolongée du patient ayant causée une récidence au 8<sup>e</sup> mois.

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



## LES INDICATIONS DE TRAITEMENT PAR ANTI-VEGF

<b>A. Diagnostic initial</b> .....	146
<b>B. Surveillance ophtalmologique</b> .....	147
<b>C. Les stratégies thérapeutiques</b> .....	148
1. Le traitement « dans la vraie vie » en France .....	149
2. Le traitement « dans la vraie vie » dans le monde .....	149
<b>D. Possibilité de switch</b> .....	150
<b>E. Conclusion</b> .....	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<sup>(1)</sup>. Les deux molécules Anti-VEGF non sélectives ayant l'AMM pour la DMLA et actuellement utilisées en France, sont utilisées en première intention<sup>(2)</sup>.

## 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<sup>(1)</sup>.

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<sup>\*\*</sup>.
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<sup>\*\*</sup>. Ces explorations peuvent être couplées entre elles, assurant une optimisation du diagnostic initial<sup>(3)</sup>.

## 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)<sup>(1; 4)</sup>.

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<sup>\*\*</sup> :

#### • 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<sup>(5)</sup>.

#### • 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<sup>(6; 7; 8; 9; 10; 11; 12)</sup>.

#### • 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<sup>(13; 14)</sup>.

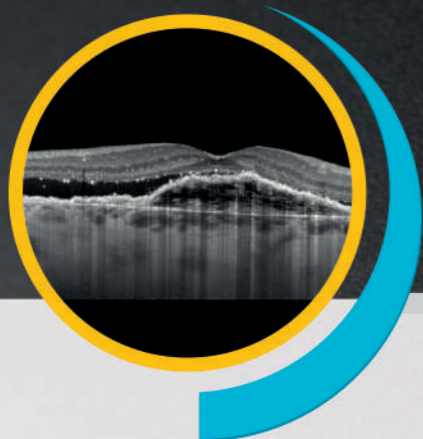
La détection de ces signes en OCT sera, tout au long de la surveillance, un des meilleurs garants de la mise en évidence d'une récurrence débutante, parfois infra clinique.

\* 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 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.

\* 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, Zourani 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<sup>(1)</sup>.

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<sup>(15)</sup>) 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<sup>(16,17)</sup> 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).<sup>(18)</sup>

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**<sup>(19)</sup>. **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<sup>(20, 21)</sup> 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<sup>(15)</sup> 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.

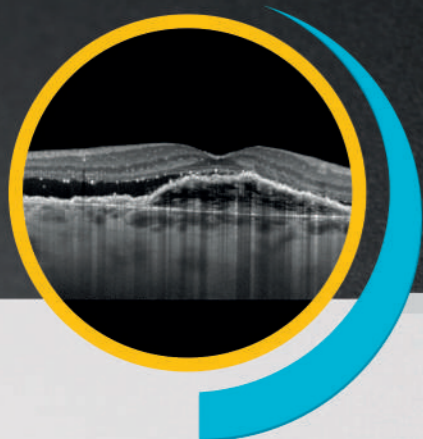
**Aucun patient n'a bénéficié du suivi mensuel recommandé.**

Un an plus tard, l'étude TWIN<sup>(22)</sup> 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**<sup>(23)</sup> 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<sup>(24)</sup> 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.<sup>(25)</sup>

Ainsi, même si la transposition dans la vraie vie a pu donner des résultats inférieurs à ceux initialement espérés<sup>(26)</sup>, **les Anti-VEGF ont réduit de moitié l'incidence des cécités dans le monde**, selon des études menées au Danemark<sup>(27)</sup>, en Israël<sup>(28)</sup> et en Écosse<sup>(29)</sup>. En outre, Sloan et al.<sup>(30)</sup> 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<sup>(31)</sup>.

## 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**<sup>(32; 33)</sup>.

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**<sup>(6-12, 34-37)</sup>.

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

Après le switch, le nombre moyen d'IVTs variait de 2,73 à 5,6 sur 6 mois<sup>(6-8, 34-36)</sup> (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<sup>(12)</sup>.

## 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.

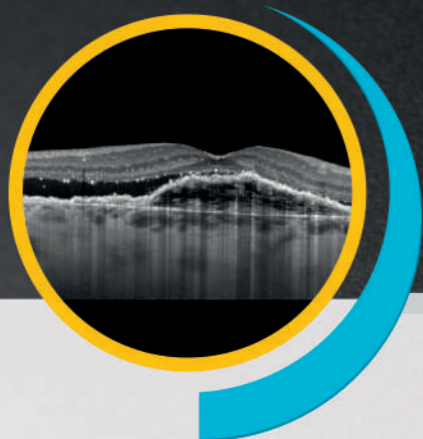
Les deux Anti-VEGF non sélectifs ont obtenu une AMM et le remboursement à 100 % en France dans l'indication des NVC rétro fovéaux décompensés liés à la DMLA et s'utilisent en première intention<sup>(2; 38; 39)</sup>.

**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.

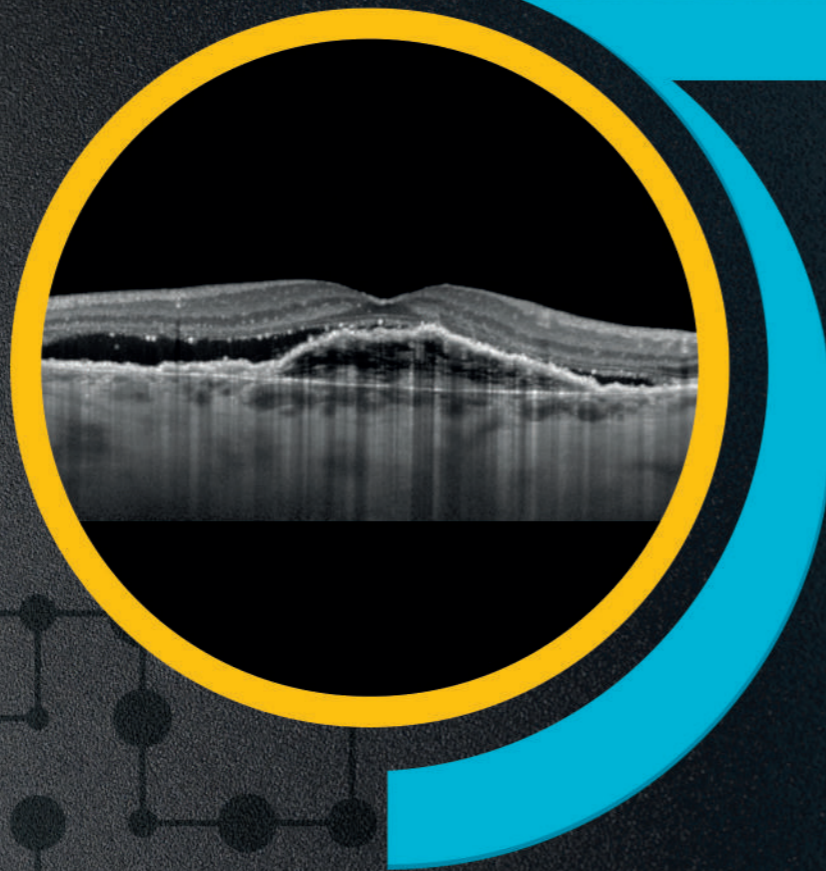


## Bibliographie

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

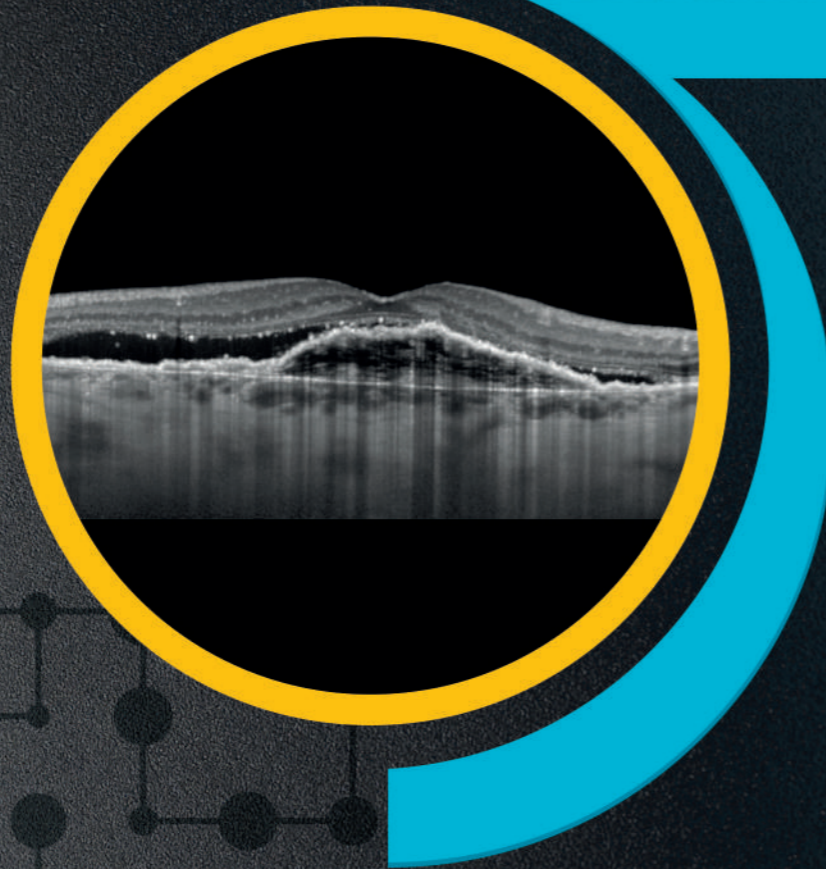
évolue très vite depuis 10 ans. Les progrès sont très rapides et tellement excitants !

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.

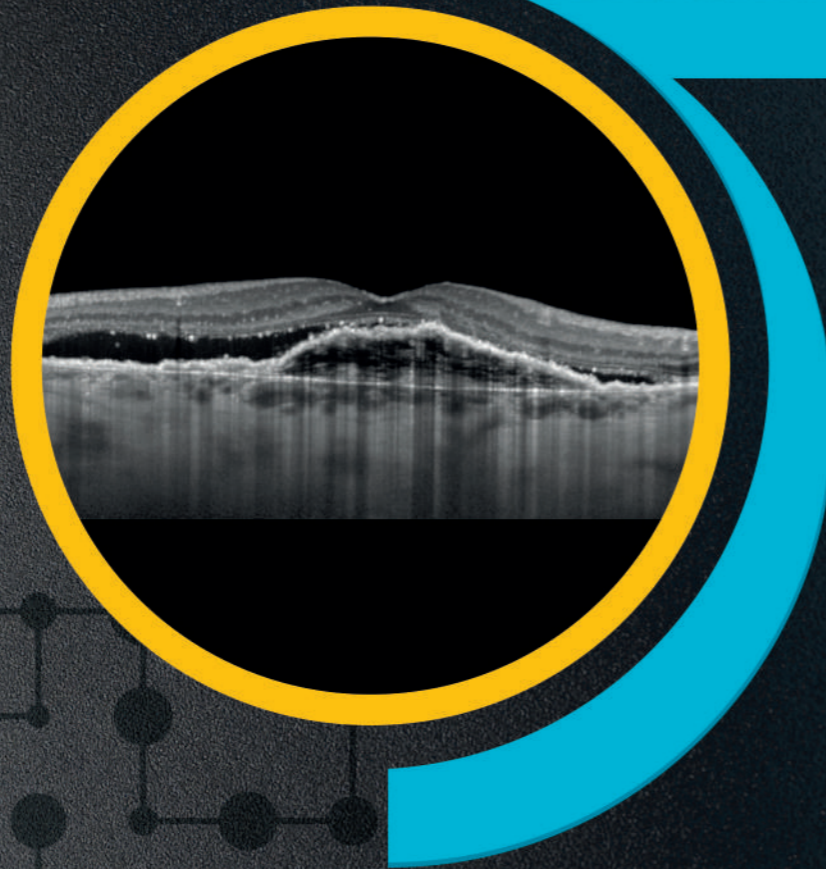
# GLOSSAIRE



- **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<sup>+</sup>** : présence de métamorphosies
- **M<sup>-</sup>** : 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 (Ophtalmoscope 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

