

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

DMLA : quoi de neuf ?



→ **T. DESMETTRE**
Centre de Rétine Médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE.

En France, dans le domaine de la DMLA, l'année 2012 a certainement été marquée par l'optimisation progressive de nos schémas de traitement par Lucentis et en même temps par une expectative vis-à-vis de l'Eylea, disponible aux Etats-Unis depuis décembre 2011.

Les rythmes fixes "proactifs" de traitement utilisés aux Etats-Unis pour ce dernier anti-VEGF viendront prochainement rencontrer nos habitudes de prise en charge "réactives", très influencées par les contrôles en imagerie.

Nous reprenons ici les éléments publiés qui nous ont semblés importants concernant les aspects diagnostiques et thérapeutiques de la DMLA.

Epidémiologie, facteurs de risque

1. Epidémiologie de la DMLA en Angleterre

Une étude publiée par une équipe anglaise permet de reprendre quelques notions sur l'épidémiologie de la DMLA de l'autre côté de la Manche pour les années 2007 à 2009 [1]. Dans cette étude, la prévalence globale de la DMLA était de 2,4 % dans la population générale (soit 513 000 cas), et les auteurs prévoient une augmentation de la prévalence à 679 000 cas pour 2020. Chez les sujets de plus de 65 ans, les auteurs rapportent une prévalence de 4,9 %. Le chiffre passe à 12,2 % chez les plus de 80 ans. La prévalence des femmes est plus importante que celle des hommes (60 % contre 40 % environ). A partir d'un échantillon de 1 000 femmes, l'incidence annuelle des formes évoluées de DMLA a été évaluée à 4,1 %. Celle des formes néovasculaires de 2,3 % et celle des formes atrophiques de 2,4 %. Pour les hommes, l'incidence des formes évoluées est calculée à 2,6 %, celle des formes néovasculaires à 1,4 % et celle des formes atrophiques à 1,7 %. Les auteurs estiment à 71 000 le nombre de nouveaux cas de DMLA chaque année.

2. Facteurs de risque génétiques et mécanismes impliqués dans la DMLA

L'inflammation, le métabolisme lipidique et le stress oxydatif font partie des mécanismes fondamentaux de la pathogénie de la DMLA. Ces mécanismes sont étroitement liés à des facteurs génétiques.

Le gène du facteur H du complément (CFH) sur le chromosome 1 comporte plusieurs variants, identifiés en 2005 comme des éléments importants de susceptibilité de la DMLA. Ainsi, les homozygotes pour l'allèle CFH Y402H ont un risque de DMLA majoré d'environ quatre fois. La cascade du complément est impliquée à d'autres niveaux dans la pathogénie de la maladie (variants du C3, du facteur B et du C2). Les variants à risque expriment un certain défaut de régulation des processus inflammatoires.

Un autre gène situé sur la région q26 du chromosome 10 a également été associé à la DMLA. Il s'agit du gène *ARMS2* (*Age Related Maculopathy Susceptibility* ou LOC387715 A69S). Les porteurs de l'allèle LOC387715 A69S auraient une majoration du risque de DMLA de cinq à six fois lorsqu'ils sont homozygotes [2].

L'association des deux types de variants sur le facteur H du complément (CFH Y402H) et sur le gène *ARMS2* (LOC387715 A69S) serait présente chez plus de 60 % des DMLA. Les homozygotes pour les deux variants ont un risque relatif de DMLA multiplié par 50 [2].

En outre, le polymorphisme de l'apolipoprotéine E (apoE) lié au métabolisme des lipides avait été décrit comme associé à la maladie. Plus récemment, d'autres gènes du métabolisme lipidique ont été identifiés depuis 2010 comme liés à la DMLA (gènes *LIPC* et *CETP*) ou le gène *SCARB1* qui serait associé à l'élimination du cholestérol et au transport de la lutéine [3].

DMLA

Ces éléments ont été retrouvés dans la méta-analyse de Hollyday comportant des tests génétiques chez 4 089 patients présentant des stades divers de MLA et de DMLA [4]. Les auteurs montrent une influence moindre des facteurs génétiques sur les formes précoces par comparaison aux formes tardives de la maladie.

3. Aspirine

L'utilisation de l'aspirine reste très banalisée dans nos pays occidentaux. En ophtalmologie, il est remarquable que, lorsque le bilan étiologique d'une occlusion de la veine centrale de la rétine est négatif, on prescrit souvent une faible dose quotidienne d'aspirine à visée préventive d'une récurrence. Cette prescription est parfois effectuée même si aucun élément du bilan sanguin ne laisse envisager un intérêt à utiliser l'aspirine pour son effet anti-agrégant plaquettaire.

Concernant la DMLA, plusieurs publications récentes pourraient faire revenir sur la banalisation de l'aspirine chez nos patients âgés, tout au moins au long cours. Dans la *Beaver Dam Eye Study*, la prise régulière d'aspirine pendant 10 ans était associée à une augmentation de l'incidence de la DMLA [5]. Il s'agit d'une augmentation modérée mais significative au plan statistique, du risque de présenter une forme évoluée ou une forme néovasculaire de DMLA. Une autre étude, publiée cette année par une équipe australienne rapporte également une majoration du risque de DMLA chez les patients consommateurs d'aspirine au long cours [6].

Par jeu, on pourrait citer une autre étude récente qui montre que la consommation quotidienne d'aspirine pourrait permettre de réduire la mortalité par cancer colorectal [7].

L'utilisation d'un médicament au long cours n'implique pas sa banalisation. Une prescription relève bien sûr d'une logique thérapeutique.

Imagerie

1. OCT

Pour la DMLA, les progrès de l'imagerie restent surtout liés à l'amélioration des OCT. L'utilisation plus fréquente des protocoles d'OCT en face est à l'origine d'une nouvelle sémiologie. Dans un avenir proche, l'utilisation d'appareils comportant une diode avec une longueur d'onde déplacée vers les infrarouges facilitera l'imagerie de la choroïde. Le couplage de l'OCT avec la technologie Doppler améliorera l'imagerie des structures vasculaires [8]. Certains auteurs ont par exemple montré avec l'OCT spectral la possibilité de quantifier la diminution d'épaisseur rétinienne en fonction de l'anti-VEGF utilisé [9]. Les auteurs montrent ainsi sur une série de 122 patients que l'Avastin diminue deux fois mieux l'œdème rétinien que le Macugen. Dans une revue extensive, les mêmes auteurs font remarquer que la rapidité de l'évolution technologique des OCT est une source de difficulté d'interprétation et même de mise à niveau pour les rétinologues [10].

2. Place et rôle des examens

Une étude de l'équipe de Crétéil a comparé l'intérêt respectif de l'OCT, de l'autofluorescence "classique" dans le spectre bleu et de l'autofluorescence infrarouge pour évaluer l'épargne de la zone fovéale au cours des formes atrophiques de la DMLA [11]. L'étude réalisée chez 83 patients (158 yeux) a montré que l'OCT spectral était un outil adapté pour évaluer la persistance ou non d'une épargne centrale chez ces patients par le biais de la persistance ou non d'une fixation centrale stable. L'autofluorescence infrarouge et l'autofluorescence en bleu sont apparues moins performantes.

L'équipe de l'Université Johns Hopkins dans le Maryland a évalué l'intérêt d'une analyse automatisée des photo-

graphies du fond d'œil pour détecter et classer les stades de DMLA [12]. Les auteurs ont comparé les performances de leur système d'analyse avec celles des lecteurs de l'étude AREDS. L'étude a été réalisée à partir des images téléchargées sur le site de l'AREDS. L'analyse de 2 145 images rétinienne montre une sensibilité et une spécificité élevées, tout à fait comparables à celles des lecteurs de l'étude AREDS. Un tel système, s'il était intégré dans un système d'imagerie couplé au rétinographe, pourrait avoir un rôle dans le dépistage ou la surveillance de nos patients.

Les néovaisseaux de type 3 (ou *retinal angiomatous proliferation* [RAP]) évoquent des anastomoses pour lesquelles il est difficile de déterminer si elles sont rétinio-choroïdiennes ou chorio-rétiniennes selon l'origine de la néovascularisation. La pathogénie de ces néovaisseaux reste l'objet d'hypothèses. Certains auteurs ont noté des facteurs génétiques différents des autres types de néovaisseaux [13]. Une équipe coréenne a récemment utilisé l'OCT pour comparer l'épaisseur choroïdienne et l'étendue et la densité des drusen chez des patients présentant une RAP avec celles des patients présentant des néovaisseaux choroïdiens d'un autre type. Ces auteurs montrent un amincissement de la choroïde en regard de la foveola dans les cas de RAP, ainsi que des drusen plus nombreux et plus étendus. Les auteurs évoquent l'implication d'un défaut de perfusion choroïdienne dans la pathogénie des RAP [14].

Les pseudodrusen réticulés ou drusen bleus sont une forme particulière de dépôts sous-rétiniens historiquement mieux repérés sur le cliché monochromatique bleu. Depuis quelques années, l'utilisation courante de l'autofluorescence a facilité leur repérage au quotidien. L'équipe de S. Y. Cohen avait montré il y a quelques années le rôle prédictif de ce type de drusen pour le

DMLA

risque de néovascularisation choroïdienne [15]. Une équipe de Kyoto au Japon a comparé différentes techniques pour le repérage de ces pseudodrusen réticulés (cliché bleu, autofluorescence, angiographie ICG, OCT *spectral domain*) sur une série de 220 yeux. Ces auteurs montrent que l'OCT spectral a la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité pour le diagnostic de ces drusen. Néanmoins, ils montrent aussi l'intérêt de confirmer les données de l'OCT avec une autre technique pour une meilleure efficacité [16].

3. Vasculopathie polypoïdale idiopathique

La vasculopathie polypoïdale idiopathique (VPI) constitue une "forme frontière" de la DMLA caractérisée par la présence de dilatations vasculaires en forme de polypes développées sur un réseau néovasculaire à la partie interne de la choroïde. Les polypes peuvent être révélés par des hémorragies sous-rétiniennes parfois importantes. Le traitement repose sur l'occlusion des polypes "actifs", initialement par photo-coagulation puis, plus récemment, par la thérapie photodynamique et/ou les anti-VEGF suivant les auteurs.

Le bilan d'imagerie repose classiquement sur l'angiographie ICG. Yannuzzi avait d'ailleurs basé sa description de l'affection sur l'aspect observé en angiographie ICG avec un système à caméra. Certains auteurs ont plus récemment montré l'intérêt de l'OCT pour objectiver les polypes sous la forme de soulèvements de l'épithélium pigmentaire à bords abrupts [17]. Depuis peu, l'amélioration des OCT avec la diffusion des appareils en *spectral domain* est en passe de faire évoluer l'OCT d'un simple complément à l'angiographie ICG vers celui d'un examen de référence [18]. Certains auteurs ont même montré que le suivi des traitements pouvait reposer sur l'OCT [19]. La technologie d'OCT en face a également été proposée dans ce cadre [20].

Traitements

1. Les retraitements par Lucentis : du p.r.n. à l'Inject & Extend

En pratique clinique courante, après trois injections mensuelles initiales, les stratégies de retraitement des patients traités par anti-VEGF reposent actuellement surtout sur deux techniques :

- le PRONTO avec des contrôles mensuels et retraitements si reprise de l'exsudation ;
- et l'Inject & Extend avec des IVT réalisées après chaque contrôle en imagerie, mais une extension progressive du délai des contrôles lorsque les phénomènes exsudatifs sont résolus.

L'étude LUMIERE est une étude observationnelle, rétrospective, analysant la pratique de 16 centres français. Les résultats de cette étude avaient été présentés en 2011 à l'ARVO par H. Oubraham et à la SFO par G. Mimoun. L'objectif de l'étude était de décrire l'évolution de l'acuité visuelle des patients atteints de DMLA exsudative (selon échelle ETDRS) et traités par Lucentis dans les conditions réelles par des rétiniologues. L'effectif de l'étude était de 551 yeux. L'acuité visuelle de base était de $53,2 \pm 19,33$ lettres ETDRS. L'étude comportait 54,7 % de néovaisseaux occultes et 22,8 % de néovaisseaux de type visible.

Les résultats à un an de cette étude figurent sur le **tableau I**.

Les résultats de l'étude montrent d'abord la vraie difficulté à assurer un suivi men-

n = 551	
AV moyenne à l'inclusion	53,4
Respect du suivi mensuel (visites tous les 30 jours $\pm$ 7 jours)	0 %
Nombre de visites de suivi sur 12 mois	8,6
Nombre moyen d'IVT sur les 12 mois	5,1
Gain moyen d'AV à 12 mois (lettres ETDRS)	+ 3,2
% de patients avec gain $\geq$ 15 lettres	19,6

TABEAU I : Résultats de l'étude LUMIERE.

suel, même dans des centres sélectionnés. Le gain moyen d'acuité visuelle est inférieur à celui des études MARINA, ANCHOR, ou à ceux de l'étude PRONTO. Les auteurs avaient ainsi démontré la réelle difficulté à mettre en place un schéma "réactif" de type p.r.n. comportant un suivi régulier avec des contrôles en imagerie guidant les retraitements.

Cette étude a incité à améliorer la prise en charge avec un suivi plus strict des patients ou surtout l'utilisation d'une stratégie de traitement réactive de type *Inject & Extend* (I & E). Dans une autre étude, l'auteur a ainsi montré la possibilité de maintenir un gain de $10,8 \pm 8,8$ lettres dans un groupe I & E (38 patients) contre $+2,3 \pm 17,4$ lettres (52 patients) à un an [21]. D'autres techniques de retraitement utilisent un p.r.n. dit "renforcé" impliquant des séries de quelques IVT espacées d'un mois en réponse à une reprise des phénomènes exsudatifs observés en OCT.

Le **tableau II** reprend les résultats des principales études françaises publiées

A 12 mois	Lumière	LUEUR 2	Querques	Cohen
Nbre yeux	551	79	96	125
Gain moyen d'AV (lettres ETDRS)	+3,2	+1,3	+9	+6,0
Nbre moyen d'injections	5,1	3,3	5,1	5,0
Nbre de visites	8,6	5,4	12	7,8

TABEAU II : Résultats comparatifs des études françaises récentes (LUMIERE : H. Oubraham, ARVO 2011 ; LUEUR 2 : M. Weber, SFO 2012 ; Querques : Br J Ophthalmol, 2010 ; Cohen : SFO 2012).

montrant l'amélioration progressive des résultats utilisant des schémas réactifs.

On remarquera que le nombre moyen des injections n'est pas très différent entre l'étude LUMIERE et les séries de Querques et Cohen. En revanche, le gain moyen d'acuité visuelle est différent, ce qui reflète une meilleure adéquation du traitement aux épisodes de récurrence des phénomènes exsudatifs.

2. Traiter tôt

Malgré une démographie ophtalmologique en perte de vitesse, nous avons tous observé que nos patients atteints de DMLA consultaient souvent plus tôt dans l'évolution de la maladie et plus particulièrement en cas de métamorphopsies. La campagne de dépistage mise en place conjointement par la SFO et Novartis a certainement joué un rôle favorable dans ce phénomène. Il est ainsi souvent possible de traiter les néovaisseaux choroïdiens au début de leur évolution.

Plusieurs auteurs avaient déjà montré l'importance d'un délai court entre le diagnostic des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA et le début du traitement [22, 23]. L'arrivée des néovaisseaux sous la neurorétine et surtout l'œdème et le décollement séreux rétinien (DSR) qui leur sont associés provoquent des lésions rétinienne qui sont majorées avec le temps et la survenue d'une fibrose. Le risque de survenue d'une hémorragie sous-rétinienne augmente aussi avec le temps. L'importance des lésions rétinienne explique logiquement le pronostic visuel. On peut rappeler que la croissance des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA a été estimée entre 10 et 18 μm par jour [24, 25]. Le temps semble donc jouer un rôle essentiel dans la progression de des lésions rétinienne associées aux néovaisseaux choroïdiens de la DMLA.

L'étude rétrospective de Rauch comportant 45 patients traités pour des néovaisseaux choroïdiens a montré qu'un délai court

entre les premiers symptômes et le début du traitement a été corrélée avec un meilleur résultat visuel après ce traitement [26].

En pratique, il est souvent plus facile de mobiliser un patient pour initier le traitement rapidement que de maintenir le résultat visuel au long cours avec les retraitements itératifs relativement contraignants. Ces notions peuvent être présentées au patient pour l'inciter à ne pas retarder un traitement dans la situation où le diagnostic est fait mais la symptomatologie pas encore très bruyante parce qu'il s'agit de l'atteinte du "premier œil" ou de néovaisseaux un peu décalés par rapport à la foveola.

3. Résultats à deux ans de l'étude CATT

Aux Etats-Unis, en 2010, le Lucentis représentait à lui seul environ 10 % du budget médicament du Medicare (partie B). Le caractère surtout suspensif du traitement avec dans de nombreux cas la poursuite de traitements itératifs chez des patients de plus en plus nombreux implique un coût qui ne peut qu'augmenter. Le rapport de prix entre le Lucentis et l'Avastin qui est de l'ordre de 40 fait discuter la similarité des effets

thérapeutiques mais aussi la possibilité d'une différence des effets secondaires.

La publication sur les résultats à deux ans de l'étude CATT reprenait le schéma initial avec quatre groupes de traitement suivant l'anti-VEGF utilisé (Lucentis ou Avastin) et le rythme d'administration (mensuel strict ou p.r.n.). En outre, les patients qui avaient été traités en mensuel strict pendant la première année (que ce soit avec du Lucentis ou avec de l'Avastin) ont été répartis par tirage au sort entre un groupe poursuivant une administration mensuelle et un groupe p.r.n.

Un total de 1 107 patients ont été suivis pendant deux ans sur les 1 185 qui avaient été inclus initialement dans l'étude.

Chez les patients pour lesquels le rythme d'administration est resté le même pendant deux ans, le gain moyen d'acuité visuelle était identique pour les deux anti-VEGF (différence Avastin/Lucentis de -1,4 lettre (IC à 95 % {-3,7; 0,8} p = 0,21). Le gain moyen d'acuité visuelle était plus important dans les groupes traités mensuellement que dans les groupes traités en p.r.n. (différence p.r.n./mensuel de -2,4 lettres (IC à 95 % {-4,8; 0,1} p = 0,046) (fig. 1). La pro-

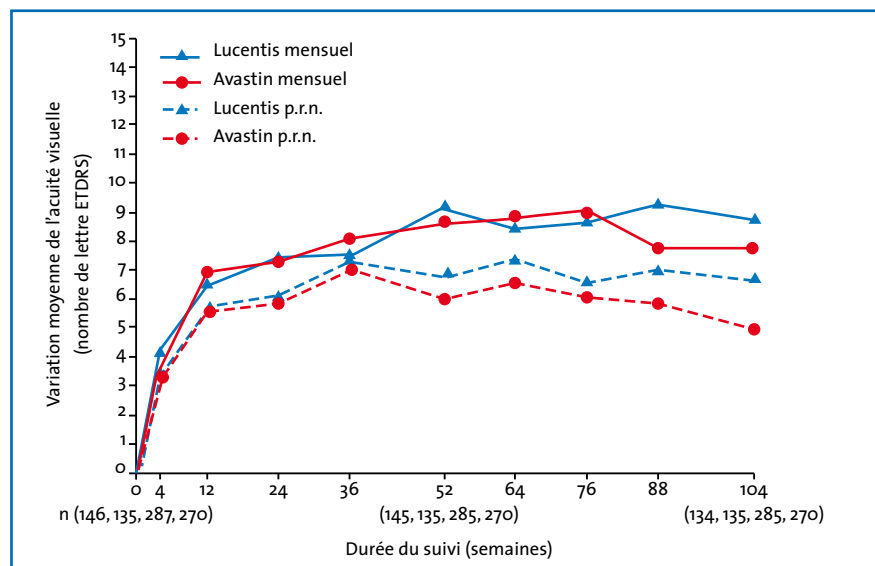


FIG. 1 : Variations d'acuité visuelle (ETDRS) dans chaque groupe de patients.

DMLA

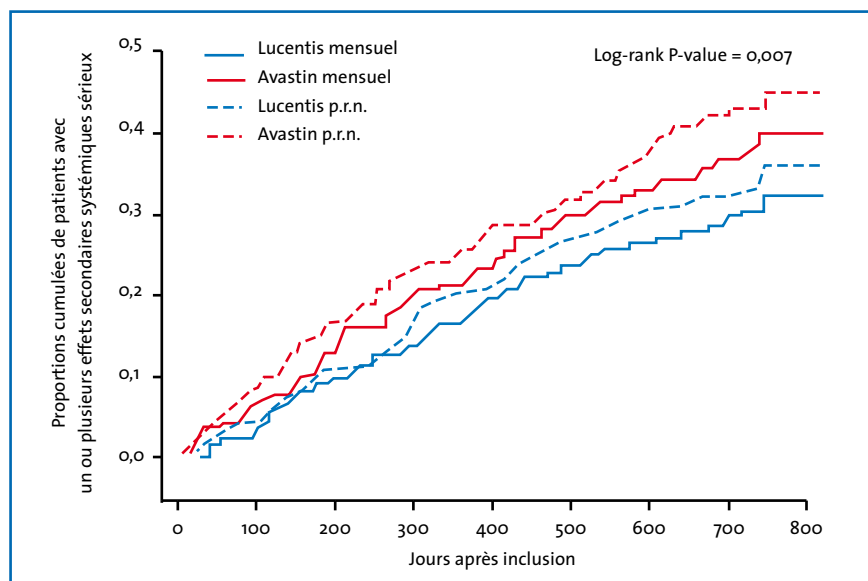


FIG. 2 : Proportions cumulées des effets secondaires systémiques sérieux dans chaque groupe de patients.

portion des patients dont les phénomènes exsudatifs étaient complètement résolus était la meilleure dans le groupe Lucentis mensuel (46,5 %) et dans le groupe Avastin p.r.n (13,9 %). Le fait de passer d'un rythme d'administration mensuel à un rythme p.r.n. était associé à davantage de pertes de vision (-2,2 lettres; $p = 0,03$) et à une majoration des phénomènes exsudatifs. Les taux de décès par accidents thrombo-emboliques artériels étaient similaires dans les différents groupes. En revanche, la proportion des patients avec un ou des effets indésirables sévères était plus élevée dans chez les patients traités par Avastin que chez ceux traités par Lucentis (39,9 % vs 31,7 %) (**fig. 2**). Le ratio du risque ajusté en fonction des comorbidités et des données démographiques était de 1,30 (IC à 95 % {1,7; 1,57} $p = 0,009$). La plupart de ces effets indésirables n'ont pas été en rapport avec des effets secondaires connus des anti-VEGF.

Les auteurs concluent donc que l'Avastin et le Lucentis restent comparables en termes d'efficacité sur une période de deux ans, que le traitement en p.r.n ne permet pas de gagner autant d'acuité visuelle qu'un traitement mensuel strict, et enfin

que les accidents thrombo-emboliques artériels surviennent dans une proportion similaire avec les deux médicaments.

La plus grande proportion des effets indésirables graves avec l'Avastin déjà

identifiée lors de la publication des résultats à un an reste d'interprétation difficile en raison de leur faible spécificité vis-à-vis du blocage du VEGF. On notera que ces effets secondaires ne comportent pas de décès. Selon les auteurs, une étude qui aurait inclus davantage de patients aurait tout à fait pu apporter une conclusion inverse sur la répartition de ces effets indésirables non spécifiques. Il reste que l'aspect cumulatif d'effets secondaires associés à un traitement administré pendant de longues années est une préoccupation importante.

Il sera intéressant de disposer prochainement des résultats de l'étude française GEFAL.

4. Schémas de traitement

L'une des études de phase II du Lucentis avait utilisé des injections toutes les deux semaines avec des doses croissantes de Lucentis de 0,3 mg jusqu'à 2,0 mg. Les résultats de cette étude étaient également favorables sur le plan de l'efficacité et de la sécurité [27].

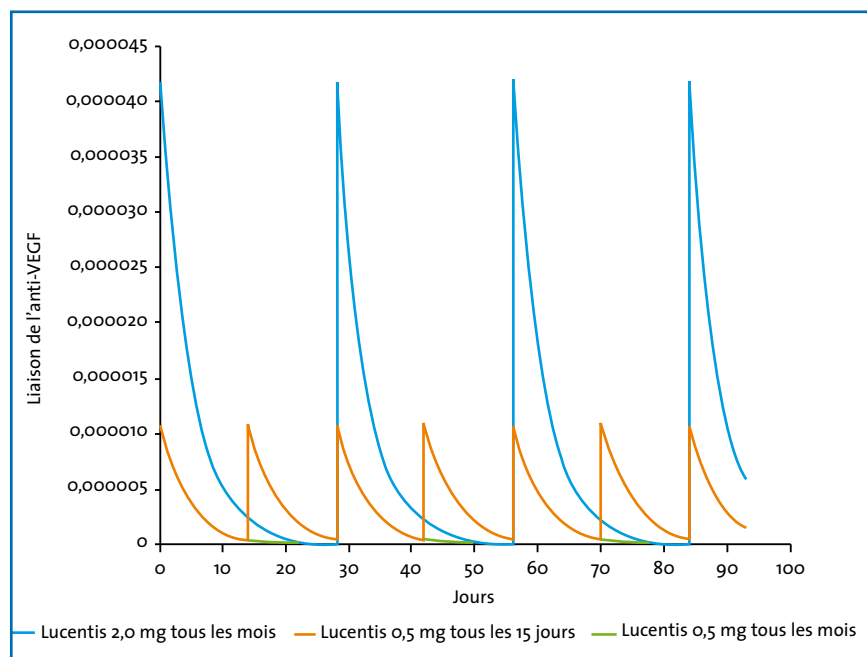


FIG. 3 : Cinétique de l'activité anti-VEGF après injections de Lucentis suivant divers rythmes et dosages.

Pour quelques patients, les injections mensuelles initiales ne permettent pas de résoudre complètement l'œdème rétinien ou le décollement séreux rétinien (DSR), et il est difficile d'établir une stratégie de retraitement qui permette de préserver la fonction rétinienne au long terme. Dans ces cas, on peut se poser la question de l'opportunité d'augmenter les doses d'anti-VEGF ou de rapprocher les injections pour maintenir au mieux l'activité anti-VEGF.

Certains auteurs ont montré la possibilité de réaliser des injections toutes les deux semaines avec le Lucentis, l'Avastin et l'Eylea [28]. Ces auteurs montrent qu'il est préférable de rapprocher les IVT plutôt que d'augmenter la dose mensuelle d'anti-VEGF injectée. En effet, la dose résiduelle d'anti-VEGF serait plus importante que l'importance du pic de concentration qui suit l'injection. Les demi-vies intravitréennes du Lucentis, de l'Avastin et de l'Eylea ont été calculées à 3,2, 5,6 et 4,8 jours, respectivement (*fig. 3*).

Dans les cas de lésions difficiles à traiter sur un œil unique, la méthode permettrait peut être de "passer un cap", la contrainte pour le patient étant ensuite diminuée avec un retour à des IVT mensuelles. A l'avenir, il serait utile de comparer ce type d'injections rapprochées avec l'effet des traitements qui combinent la thérapie photodynamique aux anti-VEGF.

Eylea

Le VEGF-trap (aflibercept ou Eylea) est une protéine de fusion qui agit comme un récepteur-leurre soluble du VEGF-A et du facteur de croissance placentaire (PlGF). La fixation du VEGF ou du PlGF sur l'aflibercept empêche une fixation de ces molécules sur les vrais récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 présents sur la surface des cellules endothéliales. On empêche ainsi l'activation des récepteurs du VEGF et la cascade d'événements



FIG. 4 : A l'instauration du traitement, Eylea est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs, puis une fois tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections (mais ces visites ne sont pas interdites).

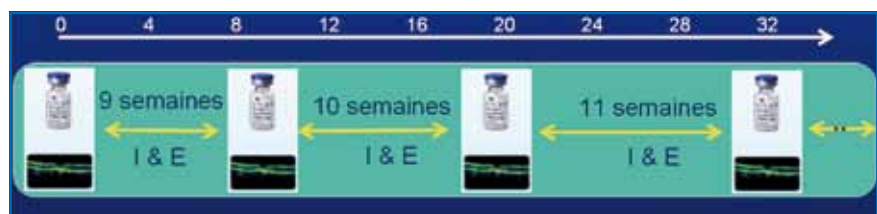


FIG. 5 : Après les 12 premiers mois de traitement par Eylea, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé.

qui en découle, provoquant inflammation, hyperperméabilité vasculaire et néovascularisation [29].

Les études de phase III VIEW 1 et VIEW 2 sont des études de non-infériorité comparant l'efficacité du traitement de référence des formes exsudatives de la DMLA, le ranibizumab avec l'aflibercept.

En décembre 2011, Bayer et son partenaire Regeneron avaient annoncé les résultats des études de phase III VIEW 1 et VIEW 2 à deux ans qui confirment les résultats précédents. Fin novembre 2011, le VEGF-trap a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis [30]. Le schéma de traitement utilisé aux Etats-Unis est le suivant : 2 mg une fois par mois pendant les trois premiers mois, puis 2 mg une fois tous les deux mois.

Une AMM européenne a été accordée il y a quelques mois. En France, l'Eylea devrait être disponible au cours de l'été

2013. Contrairement au schéma de traitement utilisé aux Etats-Unis, il est prévu que des contrôles en imagerie puissent être réalisés pour vérifier la réponse au traitement (*fig. 4 et 5*).

Au cours de cette première année, des visites de monitoring (paramètres anatomiques et fonctionnels) devront être effectuées conformément aux recommandations de l'HAS pour la DMLA.

Après les 12 premiers mois de traitement par Eylea, l'intervalle entre deux injections pourra être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques. Dans ce cas, le calendrier de suivi sera déterminé par le médecin administrant le traitement et ces visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections programmées.

La *figure 5* comporte un schéma *Inject & Extend* (I & E), mais on pourra choisir un p.r.n. en fonction des habitudes et des possibilités des patients et des praticiens.

DMLA

Conclusion

Le début des années 2010 a été marqué par l'optimisation de nos protocoles d'utilisation du Lucentis. La publication des résultats à deux ans de l'étude CATT est finalement surtout intéressante pour l'aspect comparatif entre les deux protocoles de traitements mensuel ou p.r.n. sur un grand échantillon. L'arrivée prochaine de l'Eylea va probablement bénéficier de la maturité acquise pour nos protocoles de traitements.

Au cours des années 2000, la démocratisation des OCT et le travail "aidé" ont majoré la quantité des images réalisées pour le diagnostic et la surveillance des traitements des patients traités par anti-VEGF. Cette profusion d'images influencera en France les règles de traitement par anti-VEGF avec des schémas de traitements plus réactifs qu'ailleurs.

Bibliographie

- OWEN CG, JARRAR Z, WORMALD R *et al.* The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *Br J Ophthalmol*, 2012; 96: 752-756.
- SCHAUMBERG DA, HANKINSON SE, GUO Q *et al.* A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. *Arch Ophthalmol*, 2007; 125: 55-62.
- ZERBIB J, SEDDON JM, RICHARD F *et al.* rs5888 variant of SCARB1 gene is a possible susceptibility factor for age-related macular degeneration. *PLoS One*, 2009; 4: e7341.
- HOLLIDAY EG, SMITH AV, CORNES BK *et al.* Insights into the genetic architecture of early stage age-related macular degeneration: a genome-wide association study meta-analysis. *PLoS One*, 2013; 8: e53830.
- KLEIN BE, HOWARD KP, GANGNON RE *et al.* Long-term use of aspirin and age-related macular degeneration. *JAMA*, 2012; 308: 2469-2478.
- LIEW G, MITCHELL P, WONG TY *et al.* The association of aspirin use with age-related macular degeneration. *JAMA Intern Med*, 2013; 173: 258-264.
- MC COWAN C, MUNRO AJ, DONNAN PT *et al.* Use of aspirin post-diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all-cause and colorectal cancer specific mortality. *Eur J Cancer*, 2013; 49: 1049-1057.
- ADHI M, DUKER JS. Optical coherence tomography – current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol*, 2012; 2013: 20.
- KEANE PA, HEUSSEN FM, OUYANG Y *et al.* Assessment of differential pharmacodynamic effects using optical coherence tomography in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012; 53: 1152-1161.
- KEANE PA, PATEL PJ, LIAKOPOULOS S *et al.* Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Surv Ophthalmol*, 2012; 57: 389-414.
- FORTE R, QUERQUES G, QUERQUES L *et al.* Multimodal evaluation of foveal sparing in patients with geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Retina*, 2013; 33: 482-489.
- KANKANAHALLI S, BURLINA PM, WOLFSON Y *et al.* Automated Classification of Severity of Age-related Macular Degeneration from Fundus Photographs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013; 54: 1789-1796.
- HAYASHI H, YAMASHIRO K, GOTOH N *et al.* CFH and ARMS2 variations in age-related macular degeneration, polypoidal choroidal vasculopathy, and retinal angiomatous proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010; 51: 5914-5919.
- KIM JH, KIM JR, KANG SW *et al.* Thinner Choroid and Greater Drusen Extent in Retinal Angiomatous Proliferation Than in Typical Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2013; 155: 743-749.
- COHEN SY, DUBOIS L, TADAYONI R *et al.* Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration with newly diagnosed choroidal neovascularization. *Br J Ophthalmol*, 2007; 91: 354-359.
- UEDA-ARAKAWA N, OOTO S, TSUJIKAWA A *et al.* Sensitivity and specificity of detecting reticular pseudodrusen in multimodal imaging in Japanese patients. *Retina*, 2013; 33: 490-497.
- OTSUJI T, TAKAHASHI K, FUKUSHIMA I *et al.* Optical coherence tomographic findings of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers*, 2000; 31: 210-214.
- OJIMA Y, HANGAI M, SAKAMOTO A *et al.* Improved visualization of polypoidal choroidal vasculopathy lesions using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*, 2009; 29: 52-59.
- UENO C, GOMI F, SAWA M *et al.* Correlation of indocyanine green angiography and optical coherence tomography findings after intravitreal ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 2012; 32: 2006-2013.
- SAITO M, IIDA T, NAGAYAMA D. Cross-sectional and en face optical coherence tomographic features of polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 2008; 28: 459-464.
- OUBRAHAM H, COHEN SY, SAMIMI S *et al.* Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2011; 31: 26-30.
- ALGVERE PV, STEEN B, SEREGARD S *et al.* A prospective study on intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration of different durations. *Acta Ophthalmol*, 2008; 86: 482-489.
- OLIVER-FERNANDEZ A, BAKAL J, SEGAL S *et al.* Progression of visual loss and time between initial assessment and treatment of wet age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*, 2005; 40: 313-319.
- VANDER JF, MORGAN CM, SCHATZ H. Growth rate of subretinal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1989; 96: 1422-1426; discussion 1426-1429.
- KLEIN ML, JORIZZO PA, WATZKE RC. Growth features of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1989; 96: 1416-1419; discussion 1420-1421.
- RAUCH R, WEINGESSEL B, MACA SM *et al.* Time to first treatment: The significance of early treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2012; 32: 1260-1264.
- ROSENFELD PJ, BROWN DM, HEIER JS *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1419-1431.
- STEWART MW, ROSENFELD PJ, PENHA FM *et al.* Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye). *Retina*, 2012; 32: 434-457.
- STEWART MW, ROSENFELD PJ, PENHA FM *et al.* Pharmacokinetic Rationale for Dosing Every 2 Weeks Versus 4 Weeks with Intravitreal Ranibizumab, Bevacizumab, and Aflibercept (Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye). *Retina*, 2011; 2011: 18.
- TRAYNOR K. Aflibercept approved for macular degeneration. *Am J Health Syst Pharm*, 2012; 69: 6.

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