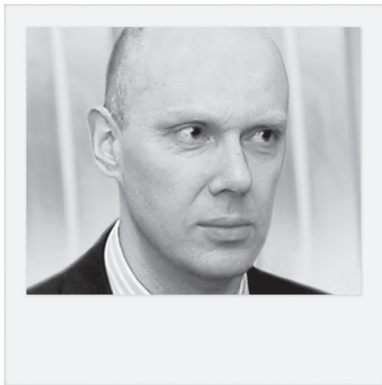


L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Quoi de neuf en DMLA ?



→ T. DESMETTRE

Centre de Rétine médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE.
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

En rétinologie, et plus particulièrement dans le domaine de la DMLA, l'année 2014 a surtout été marquée en France par l'évaluation de rythmes de traitements optimisés avec les deux anti-VEGF disponibles.

L'antibiothérapie autour des IVT qui était discutée depuis plusieurs années est progressivement marginalisée, certaines publications ayant même montré davantage d'endophtalmies sous antibiotiques.

En imagerie, comme chaque année, les progrès sont réguliers, mais l'arrivée de l'angio-OCT est certainement l'élément le plus marquant.

Ce module qui s'ajoute à un OCT classique, actuellement uniquement chez Optovue, est la source de nouveaux défis d'interprétation.

Formes de début

1. Facteurs de risques de la maladie

Il est actuellement bien établi que la DMLA est une maladie multifactorielle. Les facteurs génétiques sont apparus prépondérants avec des allèles à risque sur les gènes codant pour le facteur H du complément (CFH) et sur le gène ARSM2. Dans la plupart des études épidémiologiques l'âge, le tabagisme, le manque d'activité physique et l'obésité ont aussi été corrélés avec l'incidence de la maladie. Les principaux mécanismes de progression et d'aggravation de la maladie qui ont été identifiés sont le stress oxydatif et l'inflammation.

Plusieurs auteurs ont comparé les facteurs d'aggravation des formes précoces (maculopathie liée à l'âge [MLA]) (*fig. 1*) et de la DMLA. Un rapport de la *Beaver Dam Eye Study*, publié en 2005, n'avait pas montré de corrélation entre les marqueurs d'inflammation systémique et l'inci-

dence de la DMLA cumulée sur 10 ans [1]. Dans une étude plus récente, réalisée sur un sous-échantillon de la *Beaver Dam Eye Study* et comportant 975 participants publiée en 2014, Klein *et al.* ont classé les patients en fonction de la présence de facteurs de risques génétiques (CFH, ARSM2 et deux gènes codants pour des protéines du complément [C2 et C3]) et ont évalué la relation entre l'incidence de la MLA et la présence de marqueurs de l'inflammation et/ou de marqueurs du stress oxydatif et/ou de marqueurs de dysfonctionnement endothélial [2].

Dans cette étude, l'incidence cumulée sur 20 ans de la MLA était de 23 %. Les auteurs ont mis en évidence une corrélation positive entre le niveau sérique des marqueurs de l'inflammation et l'incidence de la MLA.

Il est difficile d'affirmer s'il s'agit d'une relation de cause à effet ou si les marqueurs d'inflammation sont un simple reflet de la maladie. Les mécanismes expliquant ces corrélations peuvent être discutés : des épisodes inflammatoires répétés au cours de la vie, sur un terrain génétique particulier pourraient ainsi générer une inflammation localisée au niveau de l'épithélium pigmentaire et de la membrane de Bruch.

Par ailleurs, dans cette étude, les auteurs n'ont montré qu'une très faible relation entre les marqueurs du stress oxydatif et l'incidence de la MLA, ce qui est finalement cohérent avec l'absence de bénéfice démontré de la formulation AREDS pour les stades précoces de la maladie dans le rapport 8 [3].

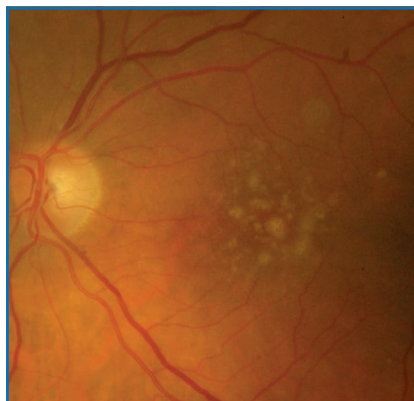


FIG. 1 : Maculopathie liée à l'âge (MLA) : drusen séreux (cliché TD)

DMLA

2. Tests génétiques et micronutrition

Dans le domaine de la micronutrition, il est intéressant de noter une controverse entre l'équipe d'Emily Chew (Bethesda) et celle de Carl Awh (Nashville). Cette controverse initialement polémique s'est fait progressivement plus appuyée. Le jeu des prépublications électroniques fait que le dernier numéro de *Ophthalmology* comporte un article original de Carl Awh et aussi une longue réponse de Emily Chew qui contredit cet article point par point.

L'équipe de Chew avait publié en 2001 le rapport 8 de l'Areds [3]. L'étude AREDS a été subventionnée par le NIH (*National Institutes of Health*) pour laquelle travaille le Dr Chew, et on notera que l'équipe du NIH perçoit des royalties pour les ventes des compléments alimentaires par Bausch + Lomb par le biais d'une licence. Le Dr Awh de son côté est consultant, membre du *board* et détient des parts de la société ArcticDx. Cette société commercialise un test génétique permettant de déterminer le CFH et l'ARMS2. Le test permettrait de guider les prescriptions de la formulation AREDS en fonction du terrain génétique.

Schématiquement, Carl Awh *et al.* ont réalisé une analyse rétrospective incluant les patients de l'étude AREDS pour lequel un échantillon d'ADN était disponible. À partir de quatre groupes constitués en fonction de la valeur du CFH et de l'ARMS2 et en distinguant les effets des antioxydants associés ou non au zinc, ils montrent que les bénéficiaires de la formulation "semblent" limités à un seul groupe, alors que pour les autres groupes l'effet est soit neutre soit défavorable [4].

D'après l'équipe d'Emily Chew, les résultats obtenus par Awh sont surtout biaisés par la constitution de groupes de patients *a posteriori* de l'AREDS [5]. Les analyses statistiques de sous-

groupes sont toujours d'interprétation difficile lorsque ces sous-groupes ont été constitués à l'avance. Mais pour des sous-groupes constitués *a posteriori*, il est impossible de déterminer la signification des "p".

Actuellement, les tests génétiques pour la DMLA ne sont pas pris en charge par le Medicare. L'équipe de Awh propose de faire prendre en charge ces tests pour mieux cibler les prescriptions de la formulation AREDS à ceux qui sont susceptibles d'en bénéficier. Au contraire, l'équipe de Chew explique que la généralisation de ce type de test représenterait un coût élevé pour un bénéfice actuellement non démontré. Awh a bien dit qu'une étude prospective serait nécessaire pour avoir un résultat définitif. L'éventuel remboursement par le Medicare des tests génétiques proposés par les médecins est soumis à une recommandation de la part de l'*American Academy of Ophthalmology* dans laquelle sont impliqués de nombreux rétiniologues, y compris les deux protagonistes.

Imagerie

L'angiographie à la fluorescéine est, depuis une cinquantaine d'année, considérée comme le standard absolu pour l'imagerie des vaisseaux rétiens. Le colorant circule rapidement après injection intraveineuse, et la transparence de la rétine pour les rayonnements du spectre visible implique *a priori* la visualisation de l'ensemble des vaisseaux perfusés.

Pourtant, quelques publications ont depuis longtemps montré une discordance entre les images histologiques et les clichés angiographie à la fluorescéine [6, 7]. Le réseau capillaire péripapillaire radiaire de même que le plexus rétinien profond ne sont habituellement visualisés que de façon très incomplète en angiographie à la fluorescéine, peut-être en raison d'une diffusion de la lumière d'excitation ou d'émission fluorescente [8, 9] (*fig. 2*). Il est possible que la fluorescence de fond attribuée à la choroïde vienne en partie de ces réseaux capillaires.

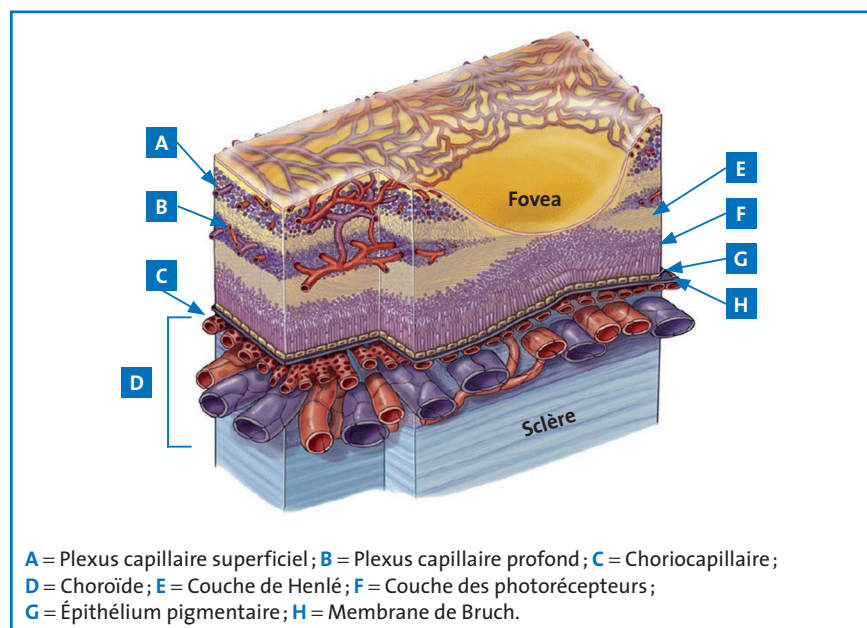


FIG. 2 : Rappel anatomique de la région fovéolaire avec les structures vasculaires. Le plexus capillaire superficiel est repéré en angiographie à la fluorescéine contrairement au plexus capillaire profond qui reste non visible même aux temps précoces (d'après Kur J *et al. Prog Retin Eye Res*, 2012).

Depuis peu, l'utilisation d'un logiciel de décorrélation d'amplitude (SSADA) permet d'obtenir des images des réseaux vasculaires à partir des flux vasculaires analysés avec les données de l'OCT. Ce système "d'angio-OCT" élaboré pour l'appareil Optovue (RTVue XR Avanti) bénéficie d'un brevet. Le système permet d'individualiser des réseaux vasculaires à différents niveaux de profondeur dans les couches rétinienne [10]. L'équipe de Rick Spaide a récemment comparé les images d'angio-graphie-OCT et des images d'angiographie à la fluorescéine pour illustrer ces discordances entre l'angiographie à la fluorescéine et l'angio-OCT [11].

On peut considérer que l'angiographie à la fluorescéine permet d'obtenir des informations sur la dynamique vasculaire et sur l'état des vaisseaux à travers les phénomènes de fuite et de diffusion du colorant. La technologie est relativement simple. Les incidents liés à l'injection de la fluorescéine sont exceptionnels mais possibles. Au contraire, en angiographie-OCT, il manque ces informations sur la dynamique de remplissage ou sur les altérations vasculaires mais l'examen permet d'individualiser successivement chaque réseau vasculaire par un traitement d'image (*fig. 3*).

Ces images trouveront bien sûr leur place dans notre pratique clinique.

L'étude de Rick Spaide illustre finalement l'absence de méthode d'imagerie standard de la vascularisation rétinienne à laquelle l'angio-OCT pourrait être comparée. Les développements futurs de cette technologie devront comporter des analyses de flux qui manquent encore, des améliorations de la rapidité d'acquisition et de traitement des images.

Traitements des formes néovasculaires

1. Intérêts des traitements précoces

Plusieurs équipes allemandes ont montré l'intérêt d'un traitement précoce des néovaisseaux de la DMLA [12, 13]. En Allemagne, une fois le diagnostic établi, il est en effet nécessaire d'obtenir un accord pour la prise en charge des anti-VEGF. Ces équipes ont montré que délai entre le diagnostic et le début du traitement pouvait altérer le pronostic visuel. Cette notion concorde avec le fait que le niveau initial de l'acuité visuelle est considéré comme le principal facteur pronostique des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA [14-16].

2. Les facteurs du pronostic visuel

Outre l'acuité initiale, certains auteurs ont montré que l'acuité visuelle mesurée 3 mois après le début du traitement

pouvait être un facteur important du pronostic [17]. Les facteurs génétiques interviennent également de façon notable: les patients présentant un polymorphisme à risque sur le CFH ou sur l'ARMS2/HTRA1 auraient une réponse moins favorable au traitement anti-VEGF [18]. Pour la majorité de nos patients, ces éléments génétiques ne sont pas actuellement recherchés. L'aspect initial des néovaisseaux en imagerie est en revanche un élément facilement accessible. La grande taille des néovaisseaux a été proposée comme facteur pronostique [18]. Elle est cohérente avec l'augmentation du délai avant prise en charge. Toutefois, l'aspect en autofluorescence qui comporte pourtant des éléments originaux associés à "l'état de santé" de l'épithélium pigmentaire n'entrerait pas parmi les facteurs du pronostic fonctionnel, au moins à court terme [19].

L'équipe de Schmidt Erfurth à Vienne a noté à plusieurs reprises l'association défavorable de l'œdème intrarétinien pour le pronostic visuel des néovaisseaux. Dans deux articles publiés en 2014, ils montrent que l'œdème rétinien initial est un facteur de mauvais pronostic visuel [20, 21]. Ce facteur pronostique est retrouvé quel que soit l'anti-VEGF utilisé [22, 23]. Dans ces études, la présence d'un décollement séreux rétinien (DSR) n'avait pas d'effet sur le pronostic visuel sauf s'il était récurrent. La présence d'un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) initial n'était un facteur de mauvais pronostic visuel qu'en association avec un œdème rétinien et un DSR.

L'implication de multiples facteurs rend difficile l'évaluation du pronostic visuel lors de la consultation initiale. C'est pourtant une notion importante à établir pour le patient comme pour le médecin. Elle permet de mieux motiver le patient pour un traitement chronique lorsque le pronostic visuel est plutôt favorable et pour un traite-

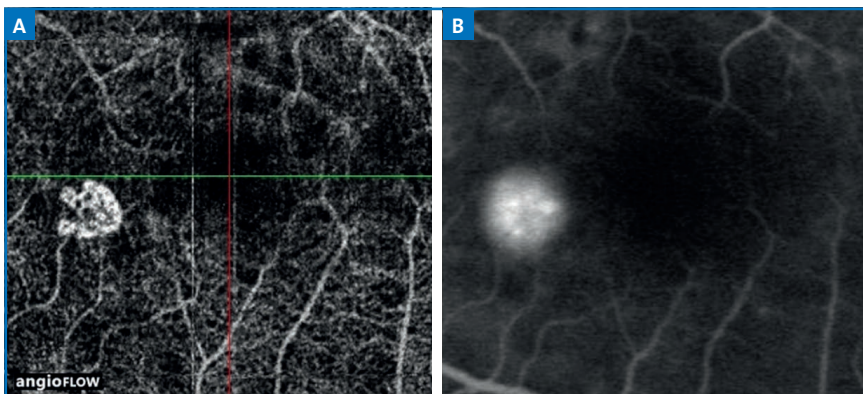


FIG. 3 : Néovaisseaux choroïdiens : **A.** Angio-OCT ; **B.** Angiographie à la fluorescéine, temps tardif (cliché TD).

DMLA

ment à plus brève échéance lorsque le pronostic est plus réservé.

3. La réponse globale aux anti-VEGF

L'équipe de Bloch avait montré la diminution des cécités légales au Danemark concomitante avec l'avènement des anti-VEGF [17]. La nette amélioration du pronostic visuel des néovaisseaux choroidiens de la DMLA apportée par les anti-VEGF est pourtant un peu occultée par le caractère contraignant des traitements. La longueur du trajet vers le centre où sont réalisées les injections intravitréennes représenterait le principal facteur d'interruption du traitement pour Pauleikhof [24]. Cet auteur notait un arrêt du traitement pour 38 % des patients au terme d'une étude de 2 ans réalisée chez 191 patients (210 yeux).

Dans les études à long terme reprenant les résultats des anti-VEGF utilisés dans les conditions de pratique clinique habituelle, on note globalement 15 à 20 % de patients répondant de façon très favorable au traitement avec peu d'injections d'entretien et le maintien d'une bonne acuité. Une proportion quasi équivalente de patient ne répond que de façon très médiocre au traitement avec la poursuite des baisses d'acuité visuelle malgré des injections fréquentes. Enfin, pour la majorité des patients (2/3 environ), un suivi et des traitements réguliers demeurent nécessaires pour maintenir une acuité visuelle améliorée par rapport à l'acuité initiale, mais souvent un peu moindre qu'à la fin de la phase d'induction [25, 26]. L'étude SEVEN UP analysant à long terme les patients des études MARINA et ANCHOR montre des résultats du même ordre [27]. Il est un peu difficile de bien mettre en parallèle le nombre d'injections nécessaire au maintien de l'acuité dans les études à long terme [28-31]. Une notion intéressante pour l'exercice quotidien est la mise en évidence récente de

"répondeurs lents". Pour 15 % environ des patients, le gain d'acuité n'est obtenu qu'à la fin de la première année de traitement. Cette notion d'abord observée dans l'étude HARBOR a également été retrouvée dans les études ANCHOR, MARINA ET CATT [32] (fig. 4 et 5).

3. Protocoles de retraitement

Après la phase d'induction comportant trois injections d'anti-VEGF espacées d'un mois, le débat reste ouvert concer-

nant la meilleure stratégie de retraitement permettant de conserver le résultat fonctionnel acquis, avec des injections aussi peu fréquentes que possible.

Depuis quelques années, de nombreux protocoles de suivi et de réinjections ont été décrits (Continu, Inject and Extend, *pro re nata*...). Le **protocole continu** est celui des études de référence sur les anti-VEGF. Il comporte des traitements à dates fixes parfois associés à des contrôles en imagerie. Le **protocole pro re nata** (*p. r. n.*) repose

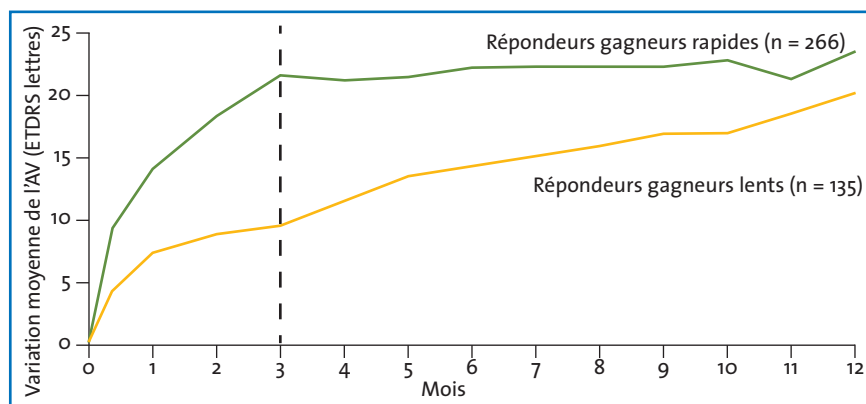
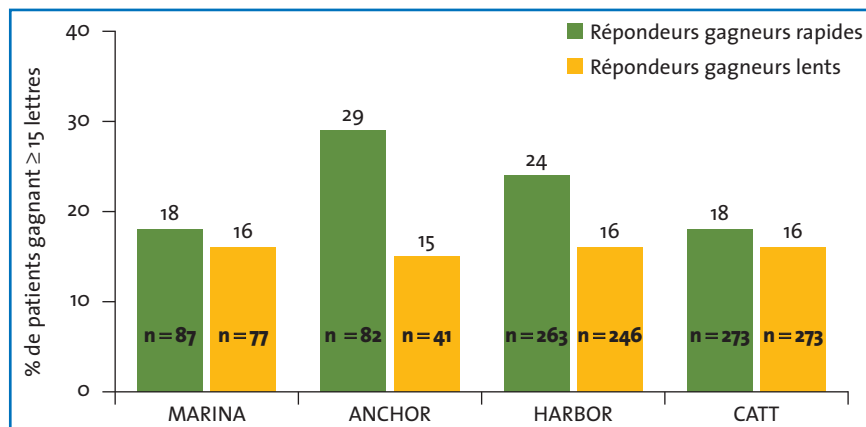


Fig. 4 : Étude HARBOR : variation moyenne de l'acuité visuelle chez les répondeurs avec gain ≥ 15 lettres ETDRS. Les répondeurs gagnés rapides atteignent des gains ≥ 15 lettres entre l'inclusion et le 3^e mois et maintiennent ce gain à M12. Les répondeurs gagnés lents ne parviennent pas à la même amélioration au 3^e mois, mais gagnent encore et progressivement de l'acuité jusqu'au 12^e mois (d'après Gale R, WOC 2014, Tokyo).



18 %-29 % : répondeurs gagnés rapides à M3; 15 %-16 % : répondeurs gagnés lents à M12.

Fig. 5 : Proportion de patients répondeurs rapides ou tardifs avec des injections mensuelles de ranibizumab dans les études MARINA, ANCHOR, HARBOR et CATT. On note la proportion de répondeurs rapides au 3^e mois qui varie entre 18 %-29 %. La proportion de répondeurs lents reste assez stable dans les différentes études 15 %-16 % (d'après Gale R, WOC 2014, Tokyo).

sur un rythme de contrôles fixes, le plus souvent mensuels, permettant de décider si une nouvelle IVT d'anti-VEGF est nécessaire ou non. Ce protocole a été utilisé dans l'étude PrONTO [33]. L'inconvénient de la méthode est le risque d'un allègement progressif du nombre des traitements, alors que les phénomènes exsudatifs ne sont pas totalement maîtrisés, ce qui majore le risque d'une baisse progressive de l'acuité visuelle.

Le protocole **Inject and Extend** permet d'espacer progressivement les injections. Ce protocole, assez largement adopté, implique la réalisation d'injections (IVT) alors que le patient va bien, en anticipant la reprise ultérieure des phénomènes exsudatifs. Il a été récemment mieux validé par plusieurs publications [30, 31].

En Suisse, l'équipe de Mantel a récemment développé le protocole **Observe and Plan** qui peut être assimilé à un p.r.n renforcé après une période de surveillance stricte. L'auteur a d'abord montré que l'intervalle entre la fin de la période d'induction et la première récurrence était relativement constant, et pouvait être une base fiable pour établir le rythme des retraitements [34]. Cet élément a permis aux mêmes auteurs de proposer un rythme de traitement reposant sur une période d'observation après la phase d'induction puis des retraitements régulièrement réévalués (**fig. 6**) [35]. Les résultats de cette étude prospective, monocentrique, sans groupe témoin comportant 115 yeux sont plutôt favorables. À 3 mois, le gain moyen est de 8,7 lettres; à 12 mois, il est de 9,8 lettres pour une moyenne de 7,8 IVT annuelles, 3,9 visites après la phase d'induction et un intervalle moyen entre les IVT de 1,97 mois.

4. Antibiothérapie prophylactique

En 2008, d'après les données du Medicare, on relevait déjà environ

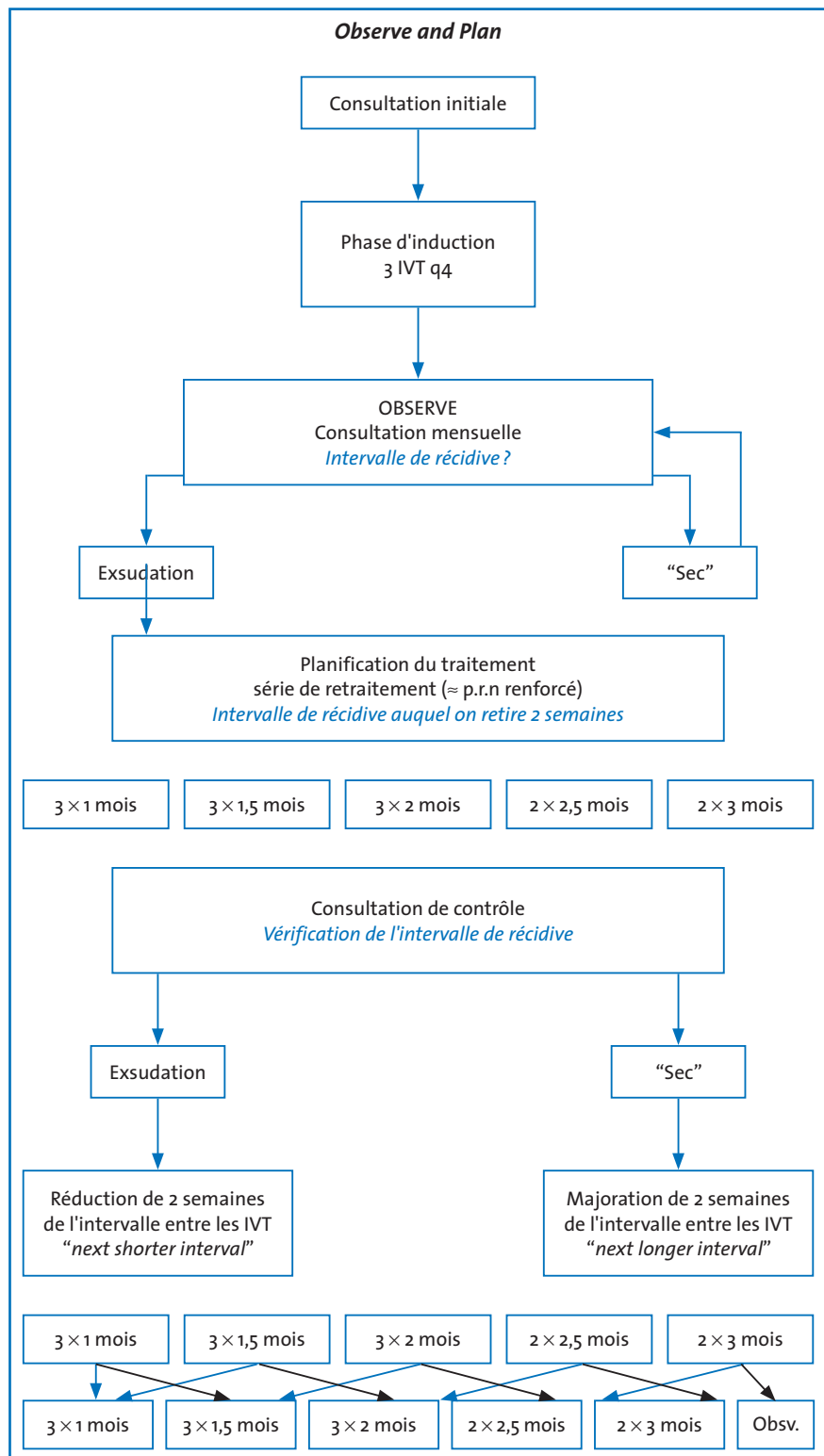


FIG. 6 : Schéma Observe and Plan publié par Mantel (d'après Mantel, *Brit J Ophthalmol* 2014).

DMLA

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

- ➞ La DMLA est une maladie multifactorielle :
 - les facteurs génétiques sont apparus prépondérants avec des allèles à risque sur les gènes codant pour le facteur H du complément (CFH) et sur le gène ARSM2.
 - l'âge, le tabagisme, le manque d'activité physique et l'obésité ont aussi été corrélés avec l'incidence de la maladie.
 - les principaux mécanismes de progression et d'aggravation de la maladie qui ont été identifiés sont le stress oxydatif et l'inflammation.
- ➞ Actuellement, il n'est pas démontré que des tests génétiques portant sur le CFH et sur l'ARSM2 pourraient avoir un intérêt pour mieux cibler les indications des compléments alimentaires. Cette hypothèse fait cependant actuellement l'objet d'une controverse aux États-Unis.
- ➞ L'angio-OCT, actuellement disponible uniquement sur le système Avanti d'Optovue, permet d'individualiser des réseaux vasculaires à différents niveaux de profondeur dans les couches rétinienne. Ces images trouveront progressivement leur place dans notre pratique clinique.
- ➞ Le protocole *Observe and Plan* récemment développé peut être assimilé à un p.r.n renforcé après une période de surveillance stricte. Les résultats publiés sur une série de 115 yeux traités selon ce protocole sont plutôt favorables avec un gain moyen est de 9,8 lettres à 12 mois pour une moyenne de 7,8 injections intravitréenne (IVT) annuelles.
- ➞ L'antibiothérapie autour des IVT semble de plus en plus marginalisée. Deux séries comparatives ont montré une majoration de l'incidence des endophtalmies après IVT chez les patients recevant une antibiothérapie topique. En France, dans les recommandations de bonne pratique des injections intravitréennes, l'ANSM a supprimé en février 2014 la mention *"avant traitement le patient doit être informé qu'il doit s'auto-administrer un collyre antibactérien 4 fois par jour pendant 3 jours avant et après chaque injection"*.

1 million d'injections intravitréennes (IVT) [36]. Actuellement, on peut estimer que plus de 2 millions d'IVT sont réalisées tous les ans sur la planète [37]. La complication la plus redoutée des IVT reste la survenue d'une endophtalmie parce qu'elle peut conduire à la perte fonctionnelle de l'œil. L'incidence des endophtalmies a augmenté avec la généralisation des injections, et l'IVT est devenue la seconde cause d'endophtalmie après la chirurgie de la cataracte [38]. Les taux d'endophtalmie après injections intravitréennes (IVT) varient beau-

coup selon les publications entre 1/60 et 1/14 000 [39].

Puisque le traitement des endophtalmies est basé sur une antibiothérapie, il était apparu logique de tenter de prévenir les endophtalmies post-IVT par une antibiothérapie topique. Ainsi, l'utilisation d'un antibiotique est restée la règle en France jusqu'à très récemment [40, 41]. Pourtant, dans la littérature internationale, les données concernant l'intérêt d'une antibiothérapie topique autour des injections intravitréennes (IVT) demeurent extrêmement contro-

versées. Aucune étude randomisée n'a montré l'intérêt d'une antibiothérapie topique pour diminuer le risque d'endophtalmie [42, 43].

De plus, l'exposition régulière des patients à un antibiotique topique pourrait être une voie de développement de germes résistants, aggravant les endophtalmies qui surviennent malgré cette antibiothérapie [42].

Une étude récente sur près de 20 000 IVT a montré des taux faibles d'endophtalmie, alors qu'aucune antibiothérapie prophylactique n'était utilisée [44]. Surtout, Cheung en 2012 et Storey en 2014 ont publié des séries comparatives montrant une majoration de l'incidence des endophtalmies après IVT chez les patients recevant une antibiothérapie topique [45, 46].

En France, dans les recommandations de bonne pratique des injections intravitréennes, l'ANSM a supprimé en février 2014 la mention *"avant traitement le patient doit être informé qu'il doit s'auto-administrer un collyre antibactérien 4 fois par jour pendant 3 jours avant et après chaque injection"*.

DMLA atrophique

Outre le risque faible de survenue d'une endophtalmie, les traitements par anti-VEGF des néovaisseaux de la DMLA pourraient comporter un risque de majoration d'une atrophie géographique en raison de la suppression chronique du rôle neurotrophique du VEGF. Plus récemment, lors de la publication des résultats à 2 ans de l'étude CATT en 2012, les auteurs avaient noté que les groupes en traitement mensuel développaient davantage d'atrophie géographique que les groupes traités en p.r.n., et que cet effet était plus marqué dans le groupe ranibizumab mensuel, mieux asséché que dans le groupe bevacizumab mensuel [47].

Chez les patients de l'étude CATT, les plages d'atrophie étaient développées en dehors de la zone fovéale, mais elles pouvaient être associées à une certaine majoration de la gêne fonctionnelle. Les auteurs avaient fait remarquer qu'un équilibre devait vraisemblablement être recherché entre une résolution des phénomènes exsudatifs potentiellement associée au développement d'une atrophie et la persistance de fluides intra ou sous-rétiniens eux-mêmes délétères pour la rétine neurosensorielle [28]. Plus récemment, les mêmes auteurs ont évalué de façon spécifique le risque du développement d'une atrophie géographique dans l'étude CATT. Ils concluent qu'environ 1/5^e des patients de l'étude a développé une AG dans les 2 ans de l'étude.

Deux études récentes apportent quelques nuances aux résultats de l'étude CATT. Bressler a rapporté les résultats d'une étude incluant 75 patients (81 yeux) avec des néovaisseaux de la DMLA qui ont bénéficié d'un traitement anti-VEGF dans le cadre des études pivots et qui ont bénéficié d'une extension de suivi d'au moins 3 ans 1/2 après initiation du traitement. Le suivi moyen est de 4,9 ans et d'au moins 6 ans pour 40 % des patients. Les auteurs ont évalué l'incidence des hémorragies et de l'atrophie géographique. Les auteurs concluent d'abord que ces patients traités par anti-VEGF pour des néovaisseaux choroïdiens peuvent développer des hémorragies dans les 3 ans 1/2 suivant le début du traitement ou même après. En revanche, la survenue de nouvelles plages d'atrophie géographique en dehors des limites de la lésion initiale semble peu probable s'il n'y a pas initialement déjà des zones d'atrophie en dehors de cette lésion [48].

Enfin, tout récemment, Nancy Holekamp reprenait pour la Macula Society les résultats concernant l'atrophie de l'étude HARBOR. Il s'agit d'une

étude prospective développée par Genentech, comportant 1 095 patients et qui comparait le ranibizumab 0,5 mg ou 2 mg mensuel ou p.r.n pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA. Dans l'analyse post-hoc de l'étude, ces auteurs observent que la présence ou le développement d'une atrophie n'empêchait pas les patients de gagner de l'acuité visuelle. L'absence de DSR, la présence d'un œdème maculaire, la présence d'une atrophie sur l'œil adelphe étaient des facteurs associés au développement d'une atrophie géographique sur l'œil traité [49]. Il s'agit d'une étude post-hoc sans groupe témoin et sans d'homogénéité parfaite des patients ni des traitements. On peut cependant retenir qu'avec les données actuelles sur les yeux traités par anti-VEGF, il n'est pas démontré que l'atrophie maculaire se développe de façon naturelle, en raison de la présence de néovaisseaux ou en raison de l'inhibition thérapeutique du VEGF. Dans l'étude HARBOR, le développement de l'atrophie n'est pas apparu contrebalancer l'effet bénéfique du ranibizumab au cours des 2 ans de l'étude.

Au vu de l'âge de nos patients, il semble aussi difficile d'imaginer la sanction pratique qui résulterait d'un risque de majoration de l'atrophie par le traitement qui permet aux patients de stabiliser leur acuité visuelle à court terme.

Conclusion

Ce tour d'horizon des nouveautés incite à faire la part de ce qui restera et de ce qui est davantage accessoire. Le choix des rythmes de traitement reste une préoccupation de notre quotidien. La bonne compréhension des facteurs de pronostic et le choix d'un traitement adaptés à chaque patient aident à garder un discours qui mobilise les patients pour conserver le résultat fonctionnel acquis après la phase d'induction.

Les progrès représentés par l'avènement de l'angio-OCT apportent une autre dimension à notre activité avec une technique qui va à l'avenir s'implanter sur la plupart de nos appareils d'OCT et compléter la sémiologie de nos examens habituels.

Bibliographie

1. KLEIN R, KLEIN BE, KNUDTSON MD *et al.* Systemic markers of inflammation, endothelial dysfunction, and age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2005;140:35-44.
2. KLEIN R, MYERS CE, CRUICKSHANKS KJ *et al.* Markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction and the 20-year cumulative incidence of early age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:446-455.
3. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1417-1436.
4. AWH CC, HAWKEN S, ZANKE BW. Treatment response to antioxidants and zinc based on CFH and ARMS2 genetic risk allele number in the Age-Related Eye Disease Study. *Ophthalmology*, 2015;122:162-169.
5. CHEW EY, KLEIN ML, CLEMONS TE *et al.* Genetic testing in persons with age-related macular degeneration and the use of the AREDS supplements: to test or not to test? *Ophthalmology*, 2015;122:212-215.
6. WEINHAUS RS, BURKE JM, DELORI FC *et al.* Comparison of fluorescein angiography with microvascular anatomy of macaque retinas. *Exp Eye Res*, 1995;61:1-16.
7. MICHAELSON I. *Retinal Circulation in Man and Animals*. Springfield, IL. Charles C Thomas 1954.
8. PINHAS A, DUBOW M, SHAH N *et al.* In vivo imaging of human retinal microvasculature using adaptive optics scanning light ophthalmoscope fluorescein angiography. *Biomed Opt Express*, 2013;4:1305-1317.
9. MENDIS KR, BALARATNASEGAM C, YU P *et al.* Correlation of histologic and clinical images to determine the diagnostic value of fluorescein angiography for studying retinal capillary detail. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:5864-5869.
10. ENFIELD J, JONATHAN E, LEAHY M. In vivo imaging of the microcirculation of the volar forearm using correlation mapping optical coherence tomography (cmOCT). *Biomed Opt Express*, 2011;2:1184-1193.
11. SPAIDE RF, KLANCNIK JM, Jr., COONEY MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:45-50.

12. MUETHER PS, HOERSTER R, HERMANN MM *et al.* Long-term effects of ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:453-458.
13. 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.
14. MARTIN DF, MAGUIRE MG, YING GS *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2011;364:1897-1908.
15. YING GS, HUANG J, MAGUIRE MG *et al.* Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2013;120:122-129.
16. HEIER JS, BROWN DM, CHONG V *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012;119:2537-2548.
17. BLOCH SB, LA COUR M, SANDER B *et al.* Predictors of 1-year visual outcome in neovascular age-related macular degeneration following intravitreal ranibizumab treatment. *Acta Ophthalmol*, 2013;91:42-47.
18. FINGER RP, WICKREMASINGHE SS, BAIRD PN *et al.* Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2014;59:1-18.
19. CHHAHLANI J, KOZAK IR, MOJANA F *et al.* Fundus autofluorescence not predictive of treatment response to intravitreal bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2012;32:1465-1470.
20. SIMADER C, RITTER M, BOLZ M *et al.* Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2014;121:1237-1245.
21. RITTER M, SIMADER C, BOLZ M *et al.* Intraretinal cysts are the most relevant prognostic biomarker in neovascular age-related macular degeneration independent of the therapeutic strategy. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:1629-1235.
22. ROBERTS P, MITTERMUELLER TJ, MONTUORO A *et al.* A quantitative approach to identify morphological features relevant for visual function in ranibizumab therapy of neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:6623-6630.
23. SULZBACHER F, ROBERTS P, MUNK MR *et al.* Relationship of retinal morphology and retinal sensitivity in the treatment of neovascular age-related macular degeneration using aflibercept. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;56:1158-67.
24. PAULEIKHOFF D. The 5 most common mistakes in the prn treatment of exudative age related macular degeneration. In: Heiman H, PAULEIKHOFF D, editors. Symposia: common misconceptions and mistakes in the treatment of retinal Diseases; 2014; London: 14^e EURETINA. Congress, 2014.
25. RASMUSSEN A, SANDER B. Long-term longitudinal study of patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*, 2014;25:158-163.
26. KRUGER FALK M, KEMP H, SORENSEN TL. Four-year treatment results of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab and causes for discontinuation of treatment. *Am J Ophthalmol*, 2013;155:89-95 e3.
27. ROFAGHA S, BHISITKUL RB, BOYER DS *et al.* Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*, 2013;120:2292-2299.
28. MARTIN DF, MAGUIRE MG, FINE SL *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*, 2012;119:1388-1398.
29. SCHMIDT-ERFURTH U, KAISER PK, KOROBELNIK JF *et al.* Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*, 2014;121:193-201.
30. RAYESS N, HOUSTON SK, 3RD, GUPTA OP *et al.* Treatment outcomes after 3 years in neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen. *Am J Ophthalmol*, 2015;159:3-8 e1.
31. ABEDI F, WICKREMASINGHE S, ISLAM AF *et al.* Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years. *Retina*, 2014;34:1531-1538.
32. GALE R, J-F K, YANG Y, WONG TY. Early and slow = 15 letter gainers with ranibizumab treatment in nAMD: a retrospective analysis from the ANCHOR, MARINA, HARBOR, and CATT trials. In: G R, Schmidt-Erfurth U, editors.; 2014; Tokyo, Japan: World Ophthalmology Congress, 2014.
33. LALWANI GA, ROSENFELD PJ, FUNG AE *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;148:43-58 e1.
34. 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;251:697-704.
35. MANTEL I, NIDERPRIM SA, GIANNIOU C *et al.* Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:1192-1196.
36. BRECHNER RJ, ROSENFELD PJ, BABISH JD *et al.* Pharmacotherapy for neovascular age-related macular degeneration: an analysis of the 100% 2008 medicare fee-for-service part B claims file. *Am J Ophthalmol*, 2011;151:887-895 e1.
37. YU CQ, TA CN. Prevention and treatment of injection-related endophthalmitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014;252:1027-31.
38. DURAND ML. Endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect*, 2013;19:227-234.
39. MOSHFEGHI AA, ROSENFELD PJ, FLYNN HW, JR *et al.* Endophthalmitis after intravitreal vascular [corrected] endothelial growth factor antagonists: a six-year experience at a university referral center. *Retina*, 2012;31:662-668.
40. COCHEREAU I, KOROBELNIK JF, ROBERT PY *et al.* Antibiotrophylaxie en chirurgie ophtalmologique. À propos des recommandations de l'AFSSAPS. *J Fr Ophtalmol*, 2011;34:428-430.
41. COHEN S, GRENET T, DE LAHAYE-MAZZA C *et al.* Volume 7, Chapt 12 : Les anti-VEGF. In : Cohen S, Gaudric A, editors. Retine. Paris : Lavoisier, 2012. p. 109-127.
42. BHATT SS, STEPIEN KE, JOSHI K. Prophylactic antibiotic use after intravitreal injection: effect on endophthalmitis rate. *Retina*, 2011;31:2032-2036.
43. BHAVSAR AR, GOOGE JM, JR. *et al.* Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required: the diabetic retinopathy clinical research network laser-ranibizumab-triamcinolone clinical trials. *Arch Ophthalmol*, 2009;127:1581-1583.
44. BHAVSAR AR, SANDLER DR. Eliminating antibiotic prophylaxis for intravitreal injections: a consecutive series of 18,839 injections by a single surgeon. *Retina*, 2014.
45. CHEUNG CS, WONG AW, LUI A, KERTES PJ *et al.* Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology*, 2012;119:1609-16014.
46. STOREY P, DOLLIN M, PITCHER J *et al.* The role of topical antibiotic prophylaxis to prevent endophthalmitis after intravitreal injection. *Ophthalmology*, 2014;121:283-289.
47. GRUNWALD JE, DANIEL E, HUANG J, YING GS *et al.* Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2014;121:150-161.
48. TANAKA E, CHAKITMONGKOL V, BRESSLER SB *et al.* Vision-threatening lesions developing with longer-term follow-up after treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2015;122:153-161.
49. HOLEKAMP N. Development of atrophy in neovascular AMD treated with ranibizumab: results of the Harbor study. In: Macula Society 38th Annual Meeting; 2015; Scottsdale, Arizona: The Macula Society, 2015.

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