

«Anti-VEGF : 7 années d'expérience»

Une conférence d'angiographie de Créteil s'est tenue le 27 mai 2013 sous la direction du Professeur Eric SOUIED, avec pour programme particulièrement riche : « Anti VEGF : 7 années d'expérience ».

Après 7 années de recul d'utilisation et à l'aube de l'arrivée d'un VEGF-trap, nous rapportons ici en résumé les communications qui ont marqué cette soirée.

Ce rapport s'adresse au personnel de santé, médical et paramédical, désireux de faire le point sur l'utilisation des anti VEGF en ophtalmologie.

Introduction sur les différences entre les affections : DMLA, diabète, OVR, NVX sujet jeune. Dr Yves COHEN.....	2
Anti-VEGF et DMLA exsudative : Résultats à 6 ans. Dr David SAYAG	3
Safety des anti VEGF. Dr Nathalie PUCHE	4
Etudes prospectives	4
Etudes rétrospectives	4
Protocole diabète. Dr Bénédicte DUPAS	5
Néovaisseaux de la maculopathie myopique. Dr Franck LALLOUM.....	6
Matériel vitelliforme et NVC. Dr Violaine CAILLAUX	7
Causes d'abandon du Traitement par anti-VEGF. Dr Elise BOULANGER	8
Stries angioïdes, néovaisseaux choroïdiens et Anti-VEGF. Dr Julien TILLEUL.....	9
Hypertonie oculaire et IVT d'antiVEGF. Dr Julien TILLEUL	9
Les délais de prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative. Dr Oudy SEMOUN	10
Injecter : jusqu'à quand ? Pr Gabriel COSCAS.....	11
Conclusion. Pr Eric SOUIED	12

Rédaction : Anne SIKORAV

Introduction sur les différences entre les affections : DMLA, diabète, OVR, NVX sujet jeune. Dr Yves COHEN

Dans la DMLA, la mise en route du traitement anti-VEGF est toujours urgente. En effet, Muerther et al. ont retrouvé une perte finale à un an d'au moins une ligne d'acuité lorsque le délai de prise en charge d'une DMLA exsudative dépasse 28 jours (Graefe's Arch 2011). Le traitement d'induction est donc urgent, et de réalisation plutôt facile. En revanche, le traitement de maintien est plus difficile à planifier, avec à notre disposition à ce jour différentes stratégies possibles de retraitement par ranibizumab :

- Régime fixe mensuel (études MARINA et ANCHOR), dont l'efficacité est prouvée mais qui induit une inflation d'injections qui ne sont pas toutes utiles, avec un nombre proportionnel d'endophtalmies.
- Traitement à la demande ou Pro renata (PRN ; étude PrONTO, avec un nombre moyen de 9,9 injections sur 2 ans, versus 24 injections dans le régime fixe) qui est actuellement de la méthode de référence dans la plupart des pays avec des contrôles mensuels. L'efficacité est un peu moindre que le régime fixe et dépend de la qualité du suivi, qui est en effet fondamentale pour envisager un gain visuel comme attestent les bon résultats des études PRN « en vie réelle » (Fung 2007, Rothenbuehler 2009, Querques 2010, Gerding 2011).
- Inject and Extend, qui est un traitement préventif des récurrences, facile d'organisation. En présence de signes cliniques et OCT exsudatifs, le patient est traité et revu à 4 semaines ; en l'absence de signe cliniques et OCT exsudatifs, le patient est quand même injecté et revu à 8 semaines. Il y a peu de données publiées et le caractère éthique est discutable. L'étude menée par H.Oubraham sur 90 patients retrouve une différence significative en terme de gain d'acuité visuelle à un an de +10 +/- 8,8 lettres en treat and extend versus + 2,3 +/-17,4 lettres en schéma PRN, au dépens d un nombre plus important d'injections (Retina 2011).

Le Dr S.Y. Cohen propose que le schéma de traitement par ranizumab en monothérapie soit évolutif pour un même patient au cours du temps : traitement d'induction par 3 IVT initiales puis PRN avec suivi mensuel strict 6 à 9 mois, puis inject and extend permettant de déterminer l'intervalle de récurrence, et enfin un traitement d'entretien fixe personnalisé, ce qui diminuerait la charge globale du suivi.

L'étude PrONTO et GEFAL retrouvent un intervalle de récurrence avec un nombre d'injections très variable selon les patients.

Le Dr S.Y. Cohen pose enfin le problème de l'extension des indications des Anti-VEGF et souligne les différences de la DMLA exsudative avec les autres pathologies rétinienne.

Concernant les néovaisseaux du sujet jeune, qui sont de meilleur pronostics, il n'ya pas d'AMM actuellement pour le ranibizumab, et la contraception est indispensable chez les patientes. Seul un traitement PRN d'emblée est réalisé, sans phase d'induction. L'angiographie reste très utile pour la décision de retraitement dans la myopie forte.

Concernant l'œdème maculaire des OVR, les options sont multiples (abstention, laser, IVT d'anti VEGF ou de corticoïdes) et le choix thérapeutique est guidée selon le type et la sévérité de l'occlusion. Il en est de même pour la maculopathie diabétique, sur laquelle est revenue au cours de la conférence le Dr B. Dupas.

La DMLA exsudative, les néovaisseaux du sujet jeune, et les OVR constituent une urgence dont la rapidité de prise en charge par les anti-VEGF conditionne le pronostic, au contraire de la maculopathie diabétique, ou le praticien peut prendre le temps d'équilibrer HTA et diabète et de réaliser un traitement focal. Dans tous les cas, la stratégie thérapeutique doit s'adapter en « sur mesure » à chaque patient, à chaque maladie et à chaque forme clinique.

Anti-VEGF et DMLA exsudative : Résultats à 6 ans. Dr David SAYAG

Les anti-VEGF ont révolutionné la prise en charge de la DMLA exsudative, notamment depuis l'instauration du bevacizumab en août 2006 et du ranibizumab en février 2007. Le recul des études à large échelle publiées à ce jour (ANCHOR, MARINA, HORIZON, SAILOR, CATT, FOCUS, PIER, PRONTO, HARBOR, EXCITE, SUSTAIN, DENALI, MONT BLANC, RADICAL, PDEX) est cependant faible, avec suivi moyen de 1 à 2 ans, sauf pour l'étude CABERNET qui présente un follow up de 3 ans.

Le Dr SAYAG présente les résultats de l'étude rétrospective monocentrique EXPLORE VISION menée en vie réelle sur patients traités pour DMLA exsudative et vasculopathie polypoidale par ranibizumab ou bevacizumab, inclus d'août 2006 à mai 2013 et suivis pendant au moins un an.

Safety des anti VEGF. Dr Nathalie PUCHE

Le Dr N. Puche soulève le problème de la pertinence des études permettant d'étudier les effets secondaires des anti VEGF.

Etudes prospectives

Le but premier des études prospectives face à face analysant ranibizumab versus bevacizumab était d'évaluer la non infériorité du bevacizumab. L'analyse de l'incidence des effets secondaires est donc limitée étant donnée le suivi sur une durée limitée d'un nombre restreint de patients. L'étude anglaise IVAN sur 600 patients suivis pendant 2 ans ne retrouve pas de différence significative sur la répartition des effets secondaires dans les deux groupes ranibizumab versus bevacizumab. L'étude américaine CATT sur 1200 patients suivis pendant 2 ans ne retrouve pas non plus de différence sauf pour la survenue d'hémorragies digestives un peu plus fréquentes dans le groupe bevacizumab. Enfin, l'étude française GEFAL menée sur 500 patients pendant 1 an et dont les résultats ont été révélés à l'ARVO 2013 par le Pr KODJIKIAN retrouve aussi des effets indésirables graves digestifs à type d'hémorragies digestives plus fréquentes dans le groupe bevacizumab, mais sans différence significative (1.2 % vs 2.1%, $p=0.05$). La méta analyse de GEFAL avec les études comparatives précédentes (CATT, IVAN MANTA) ne retrouve pas significativement plus d'effets indésirables systémiques sévères ni de décès dans un des deux groupes.

Une revue de la littérature avec méta analyse présentée à l'ARVO 2013 par Takashi et al, (Cerebrovascular risk by intravitreal injections of vascular endothelial growth factor inhibitors for AMD : systematic review of literature and meta-analysis, program number : 3172) reprend toutes les études randomisées contrôlées incluant le ranibizumab comprenant plus de 100 patients avec un suivi supérieur à 1 an, et retrouve que : le risque d'AVC est plus significativement élevé en traitement mensuel par ranibizumab qu'en PRN (RR 2.79, 95% CI 1.19-6.54) tandis que le risque d'IDM et la mortalité ne sont pas affectées par le schéma de traitement . Enfin, le traitement par Aflibercept serait associé significativement à un risque plus élevé d'AVC ($p=0.014$).

Etudes rétrospectives

Les études de pharmacovigilance de phase 4 permettent de mieux évaluer l'incidence des effets indésirables, sur de larges effectifs.

Curtis et al (Arch Ophthalmol. 2010) ont repris tous les patients âgés de plus de 65 ans atteints de DMLA et bénéficiaires de l'assurance Medicare entre 1er janvier 2004, et le 31 décembre 2007 comprenant 142 942 patients traités par PDT, pegaptanib, bevacizumab, ou ranibizumab. Les risques relatifs ajustés des patients traités par ranibizumab ($n=19\ 026$) versus bevacizumab ($n= 21\ 815$) retrouvent une moindre incidence de manière significative de décès et d'AVC dans le groupe ranibizumab, mais pas de différence sur la survenue d'hémorragies et d'IDM. Ces résultats diffèrent des données des études prospectives qui retrouvaient plus d'hémorragies dans le groupe traité par bevacizumab. Enfin, concernant l'aflibercept, les résultats de VIEW à 2 ans montrent que les accidents cérébro vasculaires sévères et décès surviennent dans 3% des cas, sans différence observée entre les groupes (ranibizumab, ou différents protocoles d'aflibercept).

En conclusion, les données des différentes études retrouvent des résultats divergents sans qu'à l'heure actuelle des tendances nettes puissent se dessiner.

En pratique, en l'absence de consensus défini, vigilance et rapport bénéfice risque sont à garder au premier plan. Les IVT par ranibizumab et bevacizumab sont à différer en cas d'IDM ou d'AVC inférieurs à 3 mois.

Protocole diabète. Dr Bénédicte DUPAS

Le Dr B. Dupas rapporte les résultats des anti-VEGF dans l'œdème maculaire diabétique à long terme.

Le terrain du patient est un élément essentiel à considérer avant toute prise en charge thérapeutique, avec notamment l'âge, le type et la durée du diabète, la présence de complications micro et macroangiopathiques, l'équilibre glycémique (HbA1c) et tensionnel, et enfin l'association avec un syndrome d'apnée du sommeil ou une dyslipidémie. Il faudra bien sûr aussi relever toute grossesse en cours ou programmée.

Le ranibizumab permet un gain de 2 lignes à 1 an pour plus de 50 % des patients, avec une diminution de 2 à 3 fois du risque de perte d'AV par rapport à l'ancien traitement de référence constitué par le laser (RESOLVE, DRCR.net, RESTORE). Le nombre d'IVT est important au cours de la 1ère année (jusqu'à 9 IVT en moyenne) mais diminue au cours de la 2ème et 3ème année avec moins de 4 IVT par an, permettant le maintien du gain d'AV. La diminution du nombre d'IVT au cours du temps pourrait être liée à une rémanence de l'anti VEGF, ou à un « effet étude », les patients suivis mensuellement étant plus enclins à réaliser un meilleur contrôle glycémique et tensionnel.

Concernant le traitement combiné, les données du DRCR.net retrouvent que l'adjonction d'un laser grid immédiat apparaît délétère sur le plan visuel (- 3 lettres) versus un laser différé d'au moins 2 ans et, de plus, au cours de la troisième année de traitement le nombre d'IVT de ranibizumab n'est pas significativement diminué dans le groupe laser + ranibizumab par rapport au ranibizumab seul (étude READ 2). Cependant, le laser reste opératoire dépendant et l'étude récente présentée par le Dr Kernt à l'ARVO 2013 sur la photocoagulation rétinienne assistée semi-automatisée NAVILAS® avec eye tracking présente des résultats prometteurs avec diminution de 50% du nombre d'IVT de ranibizumab dans le groupe traité par laser Navilas par rapport au ranibizumab seul sur 12 mois, soulignant ainsi l'intérêt du laser focal combiné aux anti VEGF, s'il est réalisé de manière précise, avec peu de conséquences néfastes sur la rétine.

Le protocole actuel par ranibizumab dans l'OMD aux États-Unis diffère par son côté plus interventionniste qu'en France avec 4 IVT initiales suivi de 2 IVT supplémentaires jusqu'à l'obtention d'une AV à 10/10 et /ou d'une épaisseur maculaire centrale < 250 µm. L'absence de réponse fonctionnelle initiale associée à une réponse anatomique, même partielle, doit faire poursuivre le traitement. L'étude de S. Bressler (2012) retrouve près de 50 % de bons répondeurs, avec comme facteurs de bon pronostic de réponse au traitement l'âge jeune, un stade de rétinopathie diabétique peu avancé, l'absence d'anomalie de l'interface vitéo-rétinienne et l'AV initiale élevée.

En France, l'HAS préconise 3 IVT initiales, dès que l'AV est inférieure à 6/10 puis 1 IVT mensuelle jusqu'à obtention d'un plateau d'acuité visuelle stable sur 3 visites consécutives, avec un traitement intensif au cours de la première année. Un laser en cas de composante focale sera associé. L'AV constitue le critère principal de retraitement et l'OCT est un critère secondaire, contrairement à ce qui est réalisé aux États Unis. Néanmoins, les répondeurs tardifs existent : une 4ème ou 5ème IVT d'anti-VEGF pourra être proposée avant un switch thérapeutique.

Le Dr B. Dupas conclut en soulignant les différences de l'OMD avec la DMLA : l'importance des facteurs systémiques, la BAV lente chez une population plus jeune, et l'absence d'urgence à traiter. L'objectif du traitement n'est pas, contrairement à la DMLA, d'assécher la macula. En cas de réponse anatomique isolée, sans bénéfice visuel, le traitement par Anti-VEGF pour l'OMD n'est pas conseillé.

Néovaisseaux de la maculopathie myopique.

Dr Franck LALLOUM

La maculopathie myopique représente la 1^{ère} cause de néovaisseaux choroïdiens chez le sujet de moins de 50 ans (60% des cas de NVC avant 50 ans, Cohen SY et al. Ophthalmology 1996). Ces NVC compliquent 5-10% des cas de myopie forte (Bottoni F et al. Int Ophthalmol 2001) Ils sont bilatéraux dans 12-40%, extrafovéolaires dans 11% des cas. La localisation rétrofovéolaire est plus fréquente et a été rapportée dans 58-74% des cas. (Secrétan M et al. Eur J Ophthalmol 1997, Hampton GR et al. Ophthalmology 1983).

Le pronostic est médiocre à long terme en l'absence de traitement avec 96.3 % d'AV inférieure à 1/10 à 5 ans (Yoshida et al, Ophthalmology 2002).

L'arsenal thérapeutique des néovaisseaux du myope fort a évolué au cours du temps : d'abord le laser utilisé uniquement sur les néovaisseaux extrafovéolaires, décrit par Hotchkiss et al en 1981 (Am J Ophthalmol. 1981), puis la photothérapie dynamique, dont l'étude VIP a montré en 2001 que l'amélioration de l'AV était significative par rapport à un traitement placebo (étude prospective sur 120 patients, PDT vs Placebo sur 12 mois, 86% vs 67 % de perte < 15 lettres ($p < 0,05$) et 32% vs 15 % de gain > 5 lettres ($p < 0,05$)) avec des résultats ne retrouvant cependant pas de différence significative à 2 ans entre les 2 groupes (Ophthalmology, 2001 et 2003). La PDT reste le seul traitement qui possède l'AMM en France et l'autorisation de la FDA au USA en 2013. (Note du Dr Sikorav : l'AMM pour les néovaisseaux de la maculopathie myopique est apparue en Juillet 2013).

Les anti VEGF constituent à ce jour le traitement de choix dans cette indication. La revue de la littérature sur Pubmed est riche avec 22 publications majeures pour le bevacizumab, 9 majeures pour le ranibizumab et 1 pour le pegaptanib. Les études incluant au moins 15 patients traités par bevacizumab retrouvent dans la majorité des cas un gain significatif d'1 à 3 lignes d'AV EDTRS. Dr F. Lalloum et al. ont publié une étude sur l'intérêt du ranibizumab dans les NVC compliquant la myopie forte portant sur 32 patients et retrouvent 81,2% de gain de plus de 1 ligne et 46,8% de gain de plus de 3 lignes (Retina, 2010), ce qui concorde avec les résultats de la littérature retrouvant dans 20 à 70 % des cas un gain de plus 3 lignes.

Wang et al. ont réalisé une méta-analyse (Retina 2013) sur l'utilisation des anti VEGF dans la myopie forte et retrouvent un gain de 2 lignes sur 513 patients à 1 an, qui persiste à 2 ans sur 189 patients.

Six études avec faible effectif de patients (au moins 20 yeux dans chaque groupe) sont recensées dans la littérature sur l'utilisation du ranibizumab ou bevacizumab versus la PDT et concluent dans la majorité des cas que le gain d'AV est supérieur avec l'utilisation d'IVT d'anti-VEGF sur 12 mois, ce qui est confirmé par la méta analyse de Wang et al. (Retina 2013). L'étude récente prospective randomisée multicentrique RADIANCE en 2012 dont les résultats ont été présentés à l'ARVO cette année retrouve sur un large effectif de 330 patients que le ranizumab est supérieur au traitement de référence par PDT avec un gain moyen de 14 lettres à 1 an avec une moyenne de 2 IVT au total.

Gharbiya et al (AJO 2010), Iacono et al. (Retina 2012), Lai et al. (Eye 2012) ainsi que la méta analyse de Wang et al (Retina 2013) ne retrouvent pas de différence en terme d'AV sur l'utilisation du ranibizumab ou du bevacizumab dans cette indication. Iacono et al. (Retina 2012) retrouve un nombre d'injection plus faible significativement dans le groupe ranibizumab (2,5 (R) vs 4,7 (B), $p < 0,001$), mais ce résultat n'est pas reproduit dans les deux autres études. Enfin le schéma par 3 IVT initiales suivi d'un traitement PRN présente un gain d'AV significatif à 3 mois et à 6 mois, mais qui ne se poursuit pas jusqu'à 12 mois, versus un schéma par 1 IVT initial suivi d'un traitement PRN. (Wang et al, Retina 013)

Le suivi prolongé de nos patients semble indiquer une perte d'AV mais des études complémentaires nous permettront d'évaluer l'efficacité à long terme des anti VEGF dans cette indication.

Matériel vitelliforme et NVC. Dr Violaine CAILLAUX

Le Dr V. Caillaux rapporte l'utilisation des Anti-VEGF dans les néovaisseaux choroïdiens compliquant la dystrophie pseudo vitelliforme.

La dystrophie pseudo vitelliforme touche le sujet d'âge moyen et se caractérise par la présence d'un dépôt de matériel jaunâtre sous rétinien, formé par une accumulation de lipofuscine, ce qui lui confère son caractère hyperautofluorescent. En OCT, il est retrouvé sous la forme d'une hyperréflexivité en dôme en avant de l'épithélium pigmentaire. Le matériel reste hypofluorescent sur toute la séquence en angiographie à la fluorescéine. Il est hypofluorescent au temps précoce puis devient progressivement hyperfluorescent par les bords, sans diffusion, sur l'angiographie au vert d'indocyanine. Le matériel évolue au cours du temps en se fragmentant, pouvant alors s'associer à un décollement séreux rétinien, puis vers l'atrophie. La BAV peut être brutale en cas de survenue de néovascularisation choroïdienne avec un diagnostic difficile à ce stade car l'aspect sémiologique est parfois similaire à celui du matériel fragmenté. La présence d'hémorragie rétinienne, d'une diffusion sur l'angiographie à la fluorescéine, d'une hyperfluorescence en ICG, l'augmentation d'épaisseur rétinienne et des logettes en OCT, sont tout autant d'éléments qui permettent de redresser le diagnostic.

La prise en charge thérapeutique des néovaisseaux compliquant la dystrophie pseudo vitelliforme est pauvre dans la littérature : quelques cas rapportent une mauvaise efficacité de la PDT.

Le Dr. Caillaux présente les résultats d'étude à un an de l'utilisation du ranibizumab dans la néovascularisation choroïdienne compliquant la dystrophie pseudo vitelliforme. Il s'agit d'une étude rétrospective sur 24 yeux (20 patients), utilisant un protocole PRN., avec 3 IVT initiales puis un suivi mensuel avec retraitement si persistance de signes exsudatifs. Le nombre moyen d'IVT a été de 4,5 sur les douze mois. L'AV s'est améliorée mais de manière non significative (0.37 ± 0.2 logMar vs. 0.30 ± 0.25 logMar $P = 0.115$). Un gain d'au moins 3 lignes a été observé chez 25% des cas.; 62 % des patients se sont stabilisés et 12,5 % se sont aggravés.

Le traitement par ranizumab apparaît donc comme une option raisonnable dans cette indication, avec une stabilisation de la meilleure acuité visuelle corrigée.

[\(Ranibizumab for choroidal neovascularization associated with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: one-year results.](#) (Mimoun G, Caillaux V, Querques G, Rothschild PR, Puche N, Souied EH.

Retina. 2013 Mar;33(3):513-21. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182753adb.

Causes d'abandon du Traitement par anti-VEGF.

Dr Elise BOULANGER

Le Dr E. Boulanger rapporte les résultats d'une étude rétrospective mono centrique réalisée au centre hospitalier intercommunal de Créteil, portant sur l'adhérence à 5 ans et les motifs d'arrêt de suivi au cours du traitement par ranibizumab dans la DMLA exsudative. Les résultats préliminaires sur la cohorte analysée de 201 patients (203 yeux), comprenaient 63 % de femmes, d'âge moyen 76 ans. 74 % avaient déjà bénéficié d'un traitement antérieur (par PDT, photocoagulation laser, ou IVT de peptaganib sodium). L'atteinte de l'œil controlatéral était présente dans 63 % des cas. L'acuité visuelle initiale moyenne était de 47 lettres (EDTRS).

Les résultats retrouvent un taux de suivi à 5 ans de 43 %, avec plus de 50 % perdu de vue au cours de la première année, et concordent avec les données de la littérature (Pushpoth S, et al, Measuring the benefit of 4 years of intravitreal ranibizumab treatment for neovascular age- related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2012 Dec ; 96(12):1469-73.)

Dans seulement la moitié des cas, les patients ayant arrêté leur suivi ont pu être joints par rappel téléphonique : parmi eux, 2/3 poursuivaient un suivi extérieur, le reste avait totalement arrêté tout suivi. Les principaux motifs évoqués à l'abandon du traitement à l'hôpital étaient les suivants : distance hôpital-domicile trop importante, sentiment d'inefficacité du traitement par injections. Les comorbidités générales, qui ont probablement été sous estimées, et l'isolement social n'étaient relevés que dans moins de 10% des cas. Aucune intolérance aux injections n'a été rapportée.

Ces données préliminaires confirment, que comme pour toute maladie chronique, l'adhérence au suivi et au traitement est essentielle à une bonne prise en charge thérapeutique de la DMLA. L'information du patient et l'accessibilité aux soins sont des notions à mettre au premier plan.

Stries angioïdes, néovaisseaux choroïdiens et Anti-VEGF. Dr Julien TILLEUL

Le Dr J. Tilleul rapporte les résultats sur l'utilisation du ranibizumab dans les néovaisseaux choroïdiens compliquant les stries angioïdes, qui reste une complication fréquente de cette pathologie avec une bilatéralisation observée dans 85% des cas. Les traitements par PDT et laser n'ont montré qu'un bénéfice limité dans cette indication. Les études sur le traitement par ranibizumab ont été réalisées sur des suivis courts de 1 à 2 ans et retrouvent une AV qui s'est améliorée dans 85 à 100 % des cas, avec des AV initiales très variables selon les études.

L'étude réalisée par le Dr Mimoun et coll. ([Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization in angiod streaks](#). Am J Ophthalmol. 2010) était une analyse rétrospective sur l'intérêt du ranibizumab dans la prise en charge de la néovascularisation choroïdienne maculaire compliquant les stries angioïdes, portant sur 35 yeux (27 patients), avec 10 yeux naïfs de tout traitement. Le protocole effectué était un schéma PRN avec 3 IVT initiales, suivi mensuel, et retraitement à la demande. L'analyse à 2 ans avait montré une bonne efficacité du traitement anti-VEGF (AV stable ou améliorée dans 85.7 % des cas).

Le but de cette nouvelle étude était d'évaluer l'efficacité du traitement à 4 ans.

Le suivi moyen était de 48,6 mois (8-66) avec un nombre moyen d'IVT de 9,9 (2-26). L'AV s'est améliorée de plus de 3 lignes ou stabilisée 62,9% des cas (22/35). A la fin du suivi 77,1% des cas (27/35) ne présentaient plus de diffusion angiographique et l'épaisseur maculaire était diminuée ou stable chez 45,7% des patients (16/35). 11/35 yeux (31,4%) étaient encore en cours de traitement. En analyse de sous-groupe, les patients déjà traités présentaient une AV améliorée ou stabilisée dans 80 % (20/25) avec 9,5 IVT en moyenne, tandis que les patients naïfs de traitement ont une AV améliorée ou stabilisée dans 20 % des cas (2/10) avec un nombre d'IVT moyen de 10,8. Les résultats apparaissent moins bons pour le groupe naïf mais l'AV initiale est plus élevée chez ces patients.

Le ranibizumab dans les NVC associés aux stries présente donc un intérêt notable même à 4 ans et permet de transformer le pronostic de cette maladie, en s'associant à un diagnostic rapide, un suivi fréquent et retraitement précoce (2ème œil ++).

Hypertonie oculaire et IVT d'antiVEGF. Dr Julien TILLEUL

La fréquence de survenue d'HTO varie entre 3 et 11 % selon les études portant sur bevacizumab et ranibizumab. Les facteurs de risques sont mal connus et les résultats des différentes séries sont hétérogènes. Le nombre important d'IVT réalisées apparaît comme un facteurs de risque de survenue d'HTO secondaire, comme le suggèrent les résultats de l'étude menée par et Hoang et al, (Retina 2013) portant sur 449 yeux sur un suivi prolongé (risque augmenté en cas de plus de 29 IVT versus <12 IVT). Le glaucome apparaît comme un facteur de risque significatif dans la seule étude de Good et al. (33% vs 3,1%, p<0,001), ainsi que le type de produit utilisé (Becavizumab 9,9%, Ranibizumab 3,1%) (BJO 2011). Enfin, l'intervalle inférieur à 8 semaines entre 2 IVT est suggéré dans la série de Mathalone et al. (Graefes 2012).

L'HTO est probablement moins bien tolérée chez les patients ayant une neuropathie optique glaucomateuse ; le dépistage et traitement de l'HTO post-IVT est cruciale chez les patients glaucomateux.

Les délais de prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative. Dr Oudy SEMOUN

La croissance de la membrane néovasculaire est $10 \mu\text{m}/24 \text{ h}$ en moyenne (1-24) (Klein et al. 1989) et conduit à des dommages cellulaires et tissulaires parfois irréversibles.

Les études princeps dont MARINA et ANCHOR s'intéressent à l'AV finale mais pas au délai entre les symptômes /diagnostic et traitement et à l'incidence de ce délai sur les résultats.

Les difficultés qui interviennent pour analyser les conséquences de ce délai sont nombreuses et mettent en jeu la variabilité de la date effective d'apparition des signes et la date de découverte, la date rapportée par le patient, ou encore parfois la découverte fortuite.

Fernandez et al. (Can J Oph 2005) ont retrouvé chez 32 patients une BAV chez 44 % des cas (15 % > 3 lignes) entre le diagnostic de DMLA exsudative par l'ophtalmologiste traitant et la consultation en centre spécialisé, sur un délai moyen de 28 jours. De même sur un plus large effectif, l'étude multicentrique rétrospective menée par Arias et al (Eye 2009) incluant 100 patients retrouve un temps moyen entre diagnostic et consultation en centre spécialisé de 2,3 mois (25% > 4,2 mois) avec une AV détériorée surtout dans les NVC de types minimally classic et occultes.

Une étude prospective par Him et al. publiée récemment (AJO 2012) a suivi sur 6 mois 185 yeux (185 patients) traité par ranibizumab (n = 110) ou bevacizumab et ranibizumab (=75). Les résultats retrouvent que l'AV finale est meilleure de manière significative en cas de traitement réalisé dans les 7 semaines suivant le diagnostic. Pour ces patients traités avant la 7ème semaine, 38 % ont eu une amélioration de l'AV, et seuls 11 % se sont dégradés. De plus, les bonnes AV initiales ont plus tendance à se dégrader, quelque soit le délai de prise en charge. Une mauvaise AV initiale sur l'œil adelphe ne modifie pas les délais et l'AV finale.

Une étude rétrospective réalisée par Muether et al (Graefes , 2011) portant sur 69 patients naïfs et 21 retraitements retrouve que le délai moyen entre diagnostic et traitement est 27.4j avec 44.9 % de patients présentant une BAV dans le groupe de patients naïfs, tandis que le délai est de 23 j avec 52.4 % BAV pour les patients retraités. Les auteurs concluent après analyse, que le traitement serait optimal dans les 15 jours suivant le diagnostic.

Le délai de prise en charge reste UN des facteurs pronostic pour l'AV et doit donc être au premier plan en pratique quotidienne. Les recommandations de l'HAS orientent vers un délai inférieur à 10 jours.

Il faudra également prendre en compte dans les futures études le terrain génétique, le protocole thérapeutique et l'existence d'une éventuelle atrophie fovéale.

Injecter : jusqu'à quand ? Pr Gabriel COSCAS

Le Pr COSCAS rappelle que les Recommandations de Bonne Pratique de la HAS, publiées en 2012, concernant la prise en charge de la DMLA exsudative sont claires :

La suspension temporaire d'un traitement par un anti-VEGF est à considérer **lorsqu'il n'y a plus de signes d'activité de la lésion néovasculaire**, ce qui repose sur un faisceau d'arguments comportant : l'absence de baisse d'acuité visuelle attribuable à l'activité néovasculaire, à de nouvelles hémorragies, à de nouvelle augmentation de taille de la lésion ou de nouveaux signes exsudatifs en OCT, et enfin, à l'absence de diffusion angiographique.

La poursuite du traitement peut cependant être envisagée même en l'absence des critères sus cités, *en cas de récives* antérieures lors de tentatives de suspension du traitement.

Le traitement par anti-VEGF sera bien évidemment suspendu temporairement en cas *d'évènements indésirables liés à l'anti-VEGF* ou à la technique d'injection (endophtalmie, décollement de rétine, inflammation chronique sévère, complications thromboemboliques etc...).

L'arrêt définitif du traitement par anti-VEGF en monothérapie sera proposé en cas de : réaction d'hypersensibilité suspectée ou établie, de meilleure AV corrigée inférieure à 15 lettres (EDTRS) lors de deux visites consécutives, de diminution de l'AV de 30 lettres ou plus (en l'absence d'hématome sous-rétinien et de déchirure de l'épithélium pigmentaire), ou encore devant des signes de *détérioration morphologique de la lésion* malgré un traitement optimum sur trois visites consécutives.

Ces recommandations ne s'appliquent pas aux patients monophthalmes qui nécessitent une prise en charge plus agressive.

Au-delà des situations simples témoignant d'une inactivité de la membrane néovasculaire :

- (fibrose sous et en avant de l'épithélium pigmentaire,
- régression des fluides,
- absence de diffusion angiographique),

le praticien se trouve face à des difficultés diagnostiques en présence de certaines lésions morphologiques OCT :

- points hyper réfléchifs, cavités intra rétiniennes kystiques et logettes d'aspect dégénératifs,
- matériel pseudo vitelliforme en cours de résorption, simulant une exsudation active.

Le suivi régulier et prolongé combiné à un bilan complet en cas de doute (AV, fond d'œil, OCT, autofluorescence, angiographie FA et ICG) permet de redresser le diagnostic et ainsi d'indiquer la pertinence d'un traitement par anti VEGF.

En pratique, le Pr COSCAS propose qu'en dehors des cas de récives fréquentes ou de patients monophthalmes, il est légitime de s'arrêter *après 3 injections d'anti VEGF en l'absence d'amélioration de l'AV et de modification de l'OCT*.

La photocoagulation périfovéolaire conserve une place pour détruire un ou plusieurs petits bouquets de NVX résiduels en périphérie de la lésion centrale.

Conclusion. Pr Eric SOUIED

La première injection de ranibizumab a été effectuée en France le 30 Août 2006 en protocole d'ATU. Ces années d'expérience avec les anti VEGF confirment que la prise en charge de la DMLA exsudative répond à une médecine personnalisée. Le protocole optimisé de suivi se définit au cours de la 1 ère année par la réalisation de 3 IVT initiales puis d'un schéma PRN avec un suivi mensuel.

Au delà d'un an et selon l'habitude du praticien, le patient sera revu en schéma PRN ou treat and extend avec des rythmes de suivi individualisés de 4, 6, 8 voire 12 semaines selon le profil du patient (bons répondeurs, mauvais répondeurs, et répondeurs sub optimaux avec dépendance au traitement), qui est déterminé au cours de la première année du suivi.