



**HAL**  
open science

**Réponse visuelle et anatomique en condition de “ vraie vie ” du traitement par aflibercept chez les patients naïfs atteints de dégénérescence maculaire liée à l’âge exsudative**

Marie-Victoire Duval

► **To cite this version:**

Marie-Victoire Duval. Réponse visuelle et anatomique en condition de “ vraie vie ” du traitement par aflibercept chez les patients naïfs atteints de dégénérescence maculaire liée à l’âge exsudative. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01356304

**HAL Id: dumas-01356304**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01356304>**

Submitted on 25 Aug 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE BORDEAUX**

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2016

Thèse n° 3039

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Discipline : Ophtalmologie**

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 juin 2016

Par **Marie-Victoire Duval**

Née le 09/03/1987 à Toulon

**Réponse visuelle et anatomique en condition  
de “vraie vie” du traitement par aflibercept  
chez les patients naïfs atteints de  
dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative**

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur Cindy Puech

**Membres du jury**

Madame le Professeur Marie-Noëlle Delyfer	Président
Monsieur le Professeur Jean-François Korobelnik	Juge
Monsieur le Professeur David Touboul	Juge
Madame le Docteur Marie-Bénédicte Rougier	Juge
Madame le Docteur Cindy Puech	Juge

**Rapporteur de thèse :** Monsieur le Professeur Jean-François Korobelnik

## REMERCIEMENTS

A notre Maître et présidente du jury,

**Madame le Professeur Marie-Noelle Delyfer,**

Vous me faites le grand honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Vos qualités pédagogiques, votre rigueur et votre disponibilité, notamment pour les internes, constituent des modèles que je n'aurai de cesse de tenter d'imiter.

Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

A mon maître de thèse,

**Madame le Docteur Cindy Puech**

Je te remercie d'avoir accepté de prêter la main à cet exercice de maître de thèse puis juré de thèse. Merci pour ce grand service que tu m'as rendu.

Tes qualités tant professionnelles qu'humaines sont des exemples que j'entends bien essayer de suivre. Merci pour ta gentillesse, ta patience dans l'apprentissage chirurgical qui m'ont permis de prendre davantage confiance en moi. Je te remercie vivement de ta confiance et me réjouis de poursuivre en novembre prochain dans ton service à Libourne.

A mon maître, rapporteur de thèse et membre du jury,

**Monsieur le Professeur Jean-Francois Korobelnik**

Je vous remercie de m'avoir accompagnée dans ce travail et de le juger aujourd'hui. Votre rigueur dans la prise en charge des patients et la qualité de vos enseignements constituent des exemples pour mon exercice à venir. C'est un privilège d'apprendre la pathologie rétinienne à vos côtés et de profiter de votre remarquable expérience chirurgicale.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

**Aux membres du jury,**

**Monsieur le Professeur David Touboul,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie, car il s'éloigne quelque peu de vos domaines d'intérêt... Le semestre passé au sein votre unité m'a beaucoup appris. Votre disponibilité, vos connaissances et votre gentillesse auront été des facteurs de réussite incontestables de ma formation.

Soyez assuré de ma grande reconnaissance.

**Madame le Docteur Marie Bénédicte Rougier**

Vous me faites le plaisir de juger mon travail. Vos connaissances dans le domaine des uvéites, mais aussi dans celui de la neuro-ophtalmologie sont d'une grande aide. Votre sens clinique et votre rigueur sont un modèle pour moi. J'ai été ravie de travailler à vos côtés et me réjouis de renouveler cette expérience durant ce semestre.

Soyez assurée de ma gratitude et mon profond respect.

**Monsieur le Docteur Yacine Ailem**

Je te remercie d'avoir accepté de relire et de poser ton regard de professionnel sur ce travail en tant que « second » rapporteur. Tu es et tu resteras un exemple pour moi : ton savoir encyclopédique, tes qualités chirurgicales suscitent chez moi une véritable admiration. J'ai beaucoup appris à tes cotés pendant mon stage à Pau.

Sois assuré de ma profonde gratitude.

### **A mes maîtres d'internat :**

Professeur Loiseau, Professeur Cuny, Docteur Penchet, Docteur Monteil. Merci de m'avoir donné l'opportunité de ma première expérience chirurgicale, merci pour votre confiance et votre disponibilité tout au long de ce semestre très instructif en neurochirurgie.

Docteur Williamson, vous m'avez accompagnée dans mes premiers pas en ophtalmologie. Je ne peux que vous remercier pour tout ce que votre service et vous-même m'avez apporté tant professionnellement que personnellement.

Docteur Bazin, je vous remercie pour vos leçons chirurgicales, votre dévouement et votre gentillesse. Dr Burel, et Dr Stefant, pour cette grande complicité et ce très agréable semestre passé à vos côtés à l'HIA RP.

Docteur Paya, merci pour ce semestre passé dans ton unité, pour tout ce que tu nous as appris, ta grande disponibilité, tes connaissances et ton envie de les transmettre d'abord en qualité de co-interne, ensuite en qualité de chef de clinique, enfin en qualité de praticien Hospitalier. Merci pour ton investissement dans ce travail, tes conseils et ton aide statistique.

Docteur Longueville, merci pour votre gentillesse, vos conseils chirurgicaux.

Docteur Bonan, merci pour ce semestre passé en neurologie, votre attitude compréhensive vis à vis de mes lacunes médicales et votre grande disponibilité.

Aux chefs de clinique qui m'ont formée,

Docteur Sophie San, je ne peux qu'exprimer ma reconnaissance pour ton infinie patience alors que nous n'étions encore que des « Bébés » ophtalmo, ta gentillesse, ton amitié, ton accueil à Noël et pour toutes ces autres petites choses...

Docteur Smadja, merci pour ce semestre si instructif à tes côtés, semestre où s'est côtoyé savoir, bonne humeur, discussion métaphysique. Merci de m'avoir tant appris sur la chirurgie réfractive et pour ton vocabulaire toujours ouf !

Docteur Bardet, Docteur Leoni-Mesplié, Docteur Blaizeau, Docteur Combillet, pour ce trimestre en binôme, pour ta disponibilité.

Docteur Agbessi, pour ce semestre passé à Libourne ; Docteur Puaud, pour ta sympathie et ta bonne humeur pendant ces quelques années en tant que co-interne puis en tant que chef.

Docteur Coste, pour ton soutien en tant que co-interne, ta douceur et ta gentillesse dans ce service de Pédiatrie. Et pour ta compréhension du manque de confiance en soi... sans oublier de remercier ton mari Nicolas ;-)

Docteur Andrebe, pour compléter parfaitement cette unité de pédiatrie et permettre de former une équipe au top !

Docteur Seguy, pour ta grande disponibilité, ta sérénité dans ton exercice.

Docteur Joy et Laury Tellouck

**A mes co-internes,**

A Audrey-Elodie, merci pour ta bonne humeur inconditionnelle dès les premiers jours de notre internat, nos premières épreuves de jeunes internes, ton soutien au cours des « lâchers » de blouse et de téléphone en Neurochirurgie. Pour ces semestres passés ensemble. J'ai adoré travailler avec toi. Merci pour ton amitié.

A Marc, pour nous avoir supportées, Audrey et moi (surtout moi ?)

A Quentin, je suis admirative de ton savoir (peut être un peu jalouse aussi) Merci pour ta gentillesse avec Anne, ton amitié, tes qualités humaines et professionnelles, ta grande modestie, ton aide.

A Hélène, la petite chinoise que j'adore, pour ton amitié, ta gentillesse, ton hospitalité et ton écoute.

A Thomas, the « best co-interne ever »... merci pour cette grande amitié, tous nos fous rires, nos sautes d'humeur, ton soutien.

Aux autres : Yona, pour ta gaité et « nos dimanches hospitaliers » ; Antoine B, pour m'avoir permis de réduire sensiblement ma consommation de cigarettes, Marion, Sara, Antoine R, Valentine S., pour ta gentillesse, ta bonne humeur, ta super personnalité ; Solène, pour ta vie « la tête dans les nuages » ; Thibaut ; Caroline morillon, (ma petite découverte amicale paloise et c'était pas gagné pour ce semestre estival),

Camille C., Pierre, Cyril, Caroline D et les plus jeunes...

A toute l'équipe du service d'ophtalmologie, de l'hôpital de Pau, pour ce stage fabuleux à tout point de vue.

A toute l'équipe d'ophtalmologie de l'hôpital de Libourne pour votre dévouement et votre bonne humeur.

A toute l'équipe du service d'ophtalmologie de Bordeaux.

Aux secrétaires : Murielle, Isabelle, Séverine, Catherine et Christelle...

Aux orthoptistes : Arnaud, Corinne, Valérie, Brigitte, Susan, Fanny, Marion et aux élèves sans lesquels nous ne pourrions travailler.

Aux IDE de consultation, Anne Marie, Cathy G et Cathy L, Christine, Annick, Sylvie, Céline, Stéphanie, Elisabeth et JB (merci pour m'avoir bien fait rire tout au long de ces années) et à Mme Maury ;

Aux IDE et AS du service : Astrid, Mélanie, Anthony, Françoise, Sylviane, Sylvie, Karine ... et Mme Haidar.

Aux IDE du Blocs : Nathalie, Marie-Pierre, Sylvie, Tania, Barbara, Nicole, Xavier, Nicolas et Mme Tubiana, c'est un plaisir de travailler avec vous.

Aux archivistes, pour ces petits coups de pouce qui m'ont fait gagner un temps précieux au cours de ce travail.

### **A mes amis,**

Les plus anciens, les rochelais vous qui saturiez de m'entendre parler boulot, merci pour votre amitié, Amaury, Pauline, Malicia, Antoine, Ségo, Stan, Doudou et Marie-Anne.

A Mathilde qui ne m'aura pas lâchée tout au long de cette longue amitié, pour nos révisions familiales et pour tout le reste ...

Mes petites poitevines ; merci pour votre soutien inconditionnel : malgré la distance je ne vous oublie pas : Camille, Elise, Charlotte, Laetitia. Pour toutes nos discussions non médicales qui ont été autant de petites bulles d'oxygène.

A mes amies retrouvées à Bordeaux, Alice, pour ton soutien tout au long de ces onze années, pour l'hospitalité de ta famille, la bibliothèque à Poitiers puis à Bordeaux, pour ton amitié si précieuse. Clémence, pour ton écoute, tes conseils, ton humour, ta machine à laver... Pourquoi retourner à Paris ? Moga, Jean, Claire et Rémi, Armelle et nos week-end « pylatais » avec tous ces fous rires... Sans oublier Romain pour ton aide sur tous les plans...

Mes médecins Poitevins, Matthieu, les 2 Flo, Geo, les 2 Adele, les 3 Pierre, Manu pour m'avoir intégrée, faite rire pendant toutes mes études et encore aujourd'hui... malgré la distance! Quelle idée d'être tous partis en Bretagne !

### **A ma famille,**

A mes parents sans qui il est bien certain que je ne serai pas là aujourd'hui.

Ma maman chérie qui a fait mes études avec moi, m'a supportée, et Dieu sait que cela n'a pas été toujours facile. Merci pour son écoute quelque soit l'heure du jour ou de la nuit, sa présence à chaque moment, son aide sur tous les plans, partout et toujours. Je ne crois pas qu'il y ait de mot pour exprimer mon amour et ma reconnaissance : je ne pense pas qu'une meilleure maman puisse exister.

Mon papa, merci pour son soutien inconditionnel, sa confiance indéfectible, pour son amour et ses mots toujours réconfortants avant chaque étape importante de ma vie.

A mes sœurs adorées.

Clarisse, pour tous les moments partagés, pour nos points communs anxieux, nos rires nos disputes... et Yvemitch.

Constance, pour ton raisonnement, pour ta sérénité que tu essaies tant bien que mal de me transmettre, pour ces soirées bordelaises familiales. Sans oublier Alex.

Raphaële et Louis, pour votre gentillesse et votre soutien : même loin, vous êtes si présents.

A leurs familles qui sont des modèles pour moi.

A tous mes petits neveux adorés qui ont su me donner du carburant à chaque étape, et parfois du fil à retordre.

A ma cousine Alix, ma meilleure amie, presque ma sœur, ma colocataire, mon oreille attentive, il y a tant à dire. Merci de partager tous ces supers moments (et parfois moins supers) depuis ces 29 années.

A Vincent et Solenne, pour tous ces bons petits plats et ces dimanches en famille.

A Bertrand, mon épaule, et Nathalie, pour m'avoir offert une petite maison à 5 minutes de l'hôpital.

A Didier et Sophie, pour m'avoir accueillie si souvent tout au long de ces années chez vous comme votre fille.

A mes grands parents pour leur amour. Ma manou.

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
<b>PROBLEMATIQUES ET OBJECTIFS .....</b>	<b>16</b>
<b>1 Objectif principal .....</b>	<b>16</b>
<b>2 Objectifs secondaires.....</b>	<b>16</b>
<b>PATIENTS ET METHODES.....</b>	<b>18</b>
<b>1 Critères d’inclusion .....</b>	<b>18</b>
<b>2 Critères d’exclusion.....</b>	<b>18</b>
<b>3 Données recueillies .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1 Données initiales et suivi.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2 Modalités de prise en charge .....</b>	<b>20</b>
<b>4 Analyses statistiques.....</b>	<b>20</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>21</b>
<b>1 Nombre de patients étudiés .....</b>	<b>21</b>
<b>2 Résultats en terme d’acuité visuelle.....</b>	<b>23</b>
<b>3 Résultats en terme d’évolution anatomique.....</b>	<b>25</b>
<b>4 Modalités de prise en charge (tableau 2).....</b>	<b>27</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>30</b>
<b>1 Résultats visuels comparés à la littérature (VIEW 1 et 2).....</b>	<b>32</b>
<b>2 Résultats comparés aux autres études de vraie vie .....</b>	<b>35</b>
<b>3 Résultats anatomiques comparés à la littérature. ....</b>	<b>39</b>
<b>4 Forces et limites .....</b>	<b>40</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>42</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>44</b>
<b>ANNEXE : Table d’équivalence des acuités visuelles .....</b>	<b>50</b>
<b>SERMENT D’HIPPOCRATE .....</b>	<b>51</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Structure VEGF TRAP .....	14
Figure 2. Le VEGF-TRAP bloque les 2 sites de liaison du dimère de VEGF et PIGF .....	15
Figure 3. Evolution de l'acuité visuelle sur la période de suivi .....	23
Figure 4. Gain d'acuité visuelle sur la période de suivi : changement moyen de l'acuité visuelle au cours du temps pour les patients à partir de l'acuité visuelle initiale.....	24
Figure 5. Pourcentage d'yeux maintenant la vision (perte de moins de 15 lettres) et pourcentage d'yeux gagnant plus de 15 lettres.....	24
Figure 6. Evolution des paramètres anatomiques de la rétine sur la période de suivi .....	25
Figure 7. Changement moyen dans l'EMC, la hauteur du DSR et du DEP sur la période de suivi.....	26
Figure 8. Evolution du pourcentage d'yeux avec présence de liquide intra rétinien au cours du suivi.....	26
Figure 9. Evolution du pourcentage d'yeux sans présence de fluide sous ou intra rétinien au cours du suivi .....	27
Figure 10. Evolution de la MAVC des patients dans les études VIEW1 et VIEW2 .....	32
Figure 11. Evolution de l'épaisseur de la rétine des patients dans l'analyse intégré de VIEW1 et VIEW2 .....	40
Figure 12. Algorithme thérapeutique de la DMLA avec l'aflibercept chez le patient naif : avis d'experts.....	43

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients à l'inclusion .....	22
Tableau 2. Tableau récapitulatif des modalités de prise en charge.....	29
Tableau 3. Récapitulatif des études de vraie vie concernant le ranibizumab .....	31
Tableau 4. Récapitulatif des études de vraie vie concernant l'Aflibercept à 1an .....	38
Tableau 5. Récapitulatif des études de vraie vie concernant l'Aflibercept à 2 ans .....	39

## INTRODUCTION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de baisse d'acuité visuelle sévère du sujet de plus de 50 ans dans les pays développés. C'est la première cause de cécité légale affectant 10% à 13% des personnes âgées de plus de 65 ans en Amérique du Nord, Europe, Australie et récemment en Asie (1)(2). Son incidence à travers le monde devrait doubler d'ici 2020 sur la base de la seule augmentation de l'espérance de vie.(1)

Il existe deux principaux types de DMLA avancée: la DMLA néovasculaire (exsudative ou humide), et la DMLA atrophique (ou sèche).

La DMLA atrophique correspond à l'une des complications évolutives de la maculopathie liée à l'âge (MLA) en l'absence de formation de néovaisseaux. Elle est généralement bilatérale et symétrique(3), d'évolution lente et associée à une acuité visuelle conservée jusqu'à ce que l'atrophie concerne la fovéa.(4) Elle est présente chez 3,5% des personnes de plus de 75 ans dans la population américaine et hollandaise.(3)(5).Sa prévalence augmente avec l'âge.(6) Il n'y a pas de traitement ayant fait la preuve de son efficacité sur les formes atrophiques de DMLA ; mais des molécules permettant de ralentir son évolution sont en cours d'évaluation.

La perte de vision la plus sévère apparaît dans la forme néovasculaire (ou exsudative ou humide) de la DMLA. Elle affecte plus de 2,5 millions de personnes à travers le monde.(7) Elle est caractérisée par l'apparition et le développement de néovaisseaux provenant de la choroïde. Ces néovaisseaux laissent diffuser du sang et des fluides et ont donc un effet délétère sur la rétine et sur la fonction visuelle. Nous distinguons deux principaux phénotypes de DMLA exsudative : les néovaisseaux choroïdiens de type 1 ou occultes, sous épithéliaux (développés principalement entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire), les plus fréquents (85%) et les néovaisseaux de type 2 ou visibles, pré-épithéliaux (en avant de l'épithélium pigmentaire).(8) Les anastomoses chorioretiniennes correspondent aux néovaisseaux de type 3.(9) Elles constituent une forme particulière de la DMLA avec une communication anormale entre la circulation rétinienne et la circulation choroïdienne.

La prise en charge de la forme néovasculaire de la DMLA a été récemment révolutionnée par l'identification de ses mécanismes physiopathologiques. Les recherches

concernant l'angiogenèse ont conduit à proposer de nouvelles thérapeutiques dites "antiangiogéniques", agissant aux différentes étapes de la formation des néovaisseaux choroïdiens. Le stimulus angiogénique est le résultat d'un déséquilibre entre facteurs pro- et anti-angiogéniques participant ainsi à la migration des cellules endothéliales. Ces facteurs inducteurs et inhibiteurs sont très nombreux et sont autant de cibles thérapeutiques potentielles. Parmi eux, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) et le facteur de croissance placentaire (PIGF) appartenant à la famille des facteurs angiogéniques de type Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) semblent jouer un rôle important.(10)(11). Le VEGF agit par l'intermédiaire de deux récepteurs tyrosine kinase, le VEGFR-1 et le VEGFR-2, présents sur la surface des cellules endothéliales. Le PIGF se lie uniquement au VEGFR-1, qui est aussi présent sur la surface des leucocytes. (12)(13)(14)(15)(16).

Dans la DMLA, la surexpression et la liaison du VEGF-A à ses récepteurs sur les cellules endothéliales entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire. Elle entraîne donc une diffusion de liquide dans la rétine neurosensorielle favorisant ainsi la croissance néovasculaire. L'inhibition du VEGF-A peut bloquer de manière efficace le processus pathologique d'angiogenèse choroïdienne et ainsi restaurer morphologie et fonction de la rétine.(17)(18)(19) Le PIGF peut agir en synergie avec le VEGF-A dans ces processus.

Les premiers traitements pour la forme néovasculaire de la DMLA (photocoagulation laser, thérapie photodynamique avec la vertéporfine) ont été décevants(20)(21)(22).

Le traitement par injections intra-vitréennes (IVT) d'anti-VEGF a profondément modifié notre prise en charge de la forme exsudative de la DMLA.(23)

Après l'approbation en 2006 du premier anti-VEGF indiqué dans le traitement de la DMLA humide (pegaptanib, Macugen®), l'injection intra-vitréenne a été rapidement adoptée par les ophtalmologistes. Grâce à ces traitements, il est constaté un recul de la prévalence de la cécité légale en lien avec cette pathologie.(24)

En France, deux anti-VEGF ont été largement utilisés. Le bevacizumab (Avastin®) depuis fin 2005, est utilisé dans les pathologies néoplasiques et n'a pas l'AMM dans le traitement de la DMLA néovasculaire. Le ranibizumab (Lucentis®), constitué de la portion Fab d'un anticorps monoclonal anti-VEGF, a été spécialement mis au point pour une utilisation endo-oculaire et il a l'AMM dans cette indication en France depuis janvier 2007.

Les études cliniques pivotales, utilisant le schéma de traitement avec des injections mensuelles fixes de ranibizumab 0,5mg (ANCHOR(25) et MARINA (26)) ont obtenus d'excellents résultats. En dépit de ces résultats, pour réduire le poids de la prise en charge de visites et injections mensuelles, des études ont évalué un schéma d'injection fixe trimestrielle avec notamment l'étude PIER (27)(28). Mais elles ont généralement été associées à de moins bons résultats visuels.

D'autres attitudes thérapeutiques ont été proposées pour adapter le schéma de traitement : une attitude « réactive » (ou pro re nata, PRN) et une attitude « proactive » ( ou treat and extend, TEE).

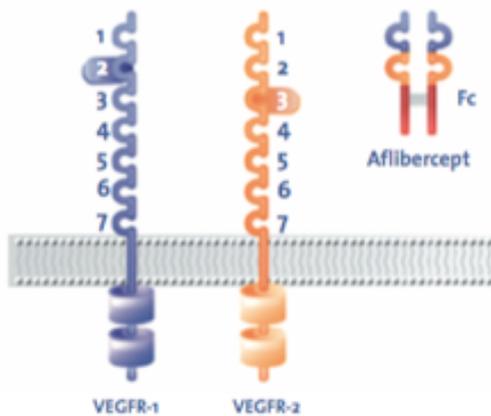
Le protocole PRN repose sur un rythme de contrôle fixe mensuel : après la phase d'induction, l'indication de retraitement dépend de la réapparition de signes exsudatifs (hémorragies, décollement séreux rétinien, logettes intra-rétiniennes). On attend que le patient présente des signes de récurrence pour retraiter mais il doit être possible de donner ce traitement immédiatement, à la réactivation. Les premières études n'ont pas montré la non-infériorité par rapport au régime fixe mensuel(29)(30). Dans l'étude HARBOR, les patients qui recevaient un traitement en PRN après trois injections mensuelles initiales avaient un gain d'acuité visuelle légèrement plus faible à 12 mois que ceux qui continuaient un régime fixe mensuel.(31) (9,1 lettres vs 7,9 lettres à 24 mois). Cependant, les études IVAN(32) et CATT(33) (30), ont obtenu des résultats plus encourageants avec des gains d'acuité visuelle similaires à ceux décrits dans les études en régime mensuel. Ce traitement reste donc très contraignant en terme de rythme de suivi et pourrait induire un risque de sous traitement et/ ou de retard à l'injection. (Délai entre la récurrence et la programmation de l'injection.)

Un traitement proactif (ou « treat and extend ») (TEE) a aussi été évalué avec des résultats d'acuité visuelle similaire.(34)(35). Ce protocole consiste schématiquement à réaliser des injections systématiques au décours des consultations, mais à moduler l'intervalle de la prochaine visite en fonction de la présence ou non de signe d'activité néovasculaire. Le patient est généralement traité mensuellement jusqu'à la réponse maximale observée (déterminée par l'Optical Coherence Tomographie (OCT)), suivi par une augmentation des intervalles entre les traitements. (36) Ceci implique la réalisation d'injections alors que le patient va bien, en anticipant la reprise ultérieure des phénomènes exsudatifs. L'utilisation de ce protocole vise à maintenir à long terme l'acuité visuelle des patients tout en réduisant le nombre de consultations. Il a été mieux validé par de récentes publications (37)(38), et une

revue de Freund et al ayant permis d'en homogénéiser les modalités(36).

Le libellé de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe a retenu la notion d'un traitement personnalisé en fonction de l'acuité visuelle puis plus récemment en fonction de l'acuité visuelle mais également de l'anatomie de chaque patient. L'adaptation de ce rythme plus souple (PRN) s'il est assez logique, pose cependant des difficultés, notamment en ce qui concerne l'application d'un suivi mensuel strict.(39)

L'anti VEGF le plus récent est l'aflibercept, qui est une protéine de fusion recombinante composée des fragments des domaines extra cellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine. (*figure 1*). Il a reçu l'AMM en France en novembre 2013, un an plus tôt aux USA. Il s'agit d'une protéine soluble qui se lie à toutes les isoformes de VEGF A, B et au facteur de croissance placentaire PlGF avec une affinité supérieure présumée à celles de leurs récepteurs naturels. (*figure 2*) Elle peut ainsi inhiber la liaison et l'activation des récepteurs apparentés. (40)(41)



*Figure 1. Structure VEGF TRAP*

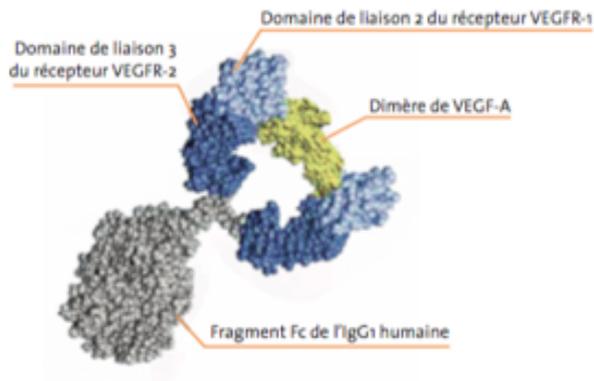


Figure 2. Le VEGF-TRAP bloque les 2 sites de liaison du dimère de VEGF et PlGF

Son efficacité a été étudiée dans les essais de phase III, VIEW 1 ET 2 à 52 semaines et 96 semaines (The VEGF Trap-Eye : Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD). Il s'agit des plus grands essais contrôlés jamais réalisés dans la DMLA avec le recrutement de plus de 2400 patients atteints de DMLA humide naïfs de tout traitement, dans plus de 360 centres dans le monde. L'aflibercept en IVT tous les 2 mois après une phase d'induction de 3 injections mensuelles (schéma 2q8 recommandé par l'AMM), s'est avéré non inférieur et cliniquement équivalent au ranibizumab en IVT mensuelles sur le critère de maintien de l'acuité visuelle, mais avec en moyenne, 4 IVT de moins à 52 semaines. Ainsi dans les études VIEW 1 et 2, pour le schéma thérapeutique en 2q8, 95,6% des patients ont perdu moins de 15 lettres ETDRS à la semaine 52 par rapport à l'inclusion.(42) A 96 semaines, les résultats entre aflibercept et ranibizumab, administrés en PRN cappé à 3 mois, sont restés fonctionnellement comparables avec statistiquement moins d'injections pour aflibercept versus ranibizumab entre S52 et S96.(43)

L'aflibercept permet d'introduire ainsi une nouvelle stratégie de traitement avec un rythme d'injection et de suivi « allégé » dont on peut à terme escompter éventuellement une meilleure observance.

# PROBLEMATIQUES ET OBJECTIFS

## 1 Objectif principal

Le but de notre étude était d'examiner en condition de « vraie vie » la réponse visuelle et anatomique du traitement par aflibercept (Eylea®) chez les patients atteints de DMLA exsudative et naïf de tout traitement ; d'évaluer ainsi les pratiques cliniques quotidiennes pour le traitement de cette affection et de déterminer si elles diffèrent de celles recommandées par l'AMM.

L'objectif principal était d'évaluer l'évolution de l'acuité visuelle (en lettres) de ces patients au cours du suivi (première et seconde année de traitement après 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois selon la durée de suivi de chaque patient)

## 2 Objectifs secondaires

En terme d'acuité visuelle, évaluer:

- Le pourcentage de patient ayant gagné plus de 15 lettres
- Le pourcentage de patients perdant moins de 15 lettres par rapport à l'acuité visuelle de la visite initiale (défini comme dans VIEW 1-2 comme patients ayant maintenu leur vision)

En terme de paramètres anatomiques, décrire l'évolution, au cours du suivi de :

- l'épaisseur maculaire centrale (EMC)
- la hauteur maximale du décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP)
- la hauteur maximale du décollement sous rétinien (DSR)
- présence de liquide intra rétinien (LIR)

En terme de modalités de prise en charge, évaluer :

- le temps moyen entre le diagnostic et le traitement
- le nombre moyen d'injections
- le nombre moyen de visites et de rendez vous manqués.
- le type de schéma de traitement si possible

Comparer les résultats visuels, anatomiques et le nombre d'IVT par rapport aux études VIEW 1 et 2, et aux autres études de vraie vie.

## **PATIENTS ET METHODES**

Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle, non interventionnelle, monocentrique, regroupant des patients suivis pour une DMLA exsudative dans l'unité de segment postérieur du service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux dont le traitement a été mis en place par aflibercept (Eylea®) à partir de la date de disponibilité du traitement, entre novembre 2013 et juillet 2015.

Les résultats pour chaque patient ont été étudiés de leur date d'inclusion correspondant à la première IVT d'aflibercept jusqu'à leur dernière visite avant le 31 décembre 2015.

### **1 Critères d'inclusion**

Etaient inclus tous les patients présentant les caractéristiques suivantes :

- Patient diagnostiqué pour la forme humide de la DMLA et pour lequel une décision de traitement par aflibercept (Eylea®) a été prise.
- Patient naïf de tout traitement.
- Patient ayant reçu une première injection d'aflibercept entre le 1er novembre 2013 et le 30 juillet 2015.
- Aucun consentement n'était nécessaire puisqu'il s'agissait d'une étude rétrospective.

### **2 Critères d'exclusion**

Etaient exclus de notre étude tous les patients présentant au moins un des critères suivants :

- Pathologies ophtalmologiques concomitantes ayant une répercussion importante sur l'acuité visuelle (hémorragie intra-vitréenne ; inflammation intraoculaire ; rétinopathie diabétique, maculopathie diabétique ; néovaisseaux secondaires à une myopie pathologique, à une occlusion veineuse rétinienne, à une chorioretinopathie séreuse centrale )
- Patients ne satisfaisant pas les critères locaux d'indication pour un traitement par aflibercept (Eylea®), (contre indications répertoriées dans la RCP prises en comptes :

hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients ; infection oculaire ou péri-oculaire active ou suspectée ; inflammation intraoculaire sévère active)(44)

- Patient ayant précédemment reçu un traitement par laser maculaire et/ou visudyne, PDT ou IVT d'anti-VEGF autre au préalable pour l'œil à l'étude.
- Chirurgie intraoculaire ou péri-oculaire durant l'étude (chirurgie de la cataracte ou capsulotomie au laser YAG).

### **3 Données recueillies**

#### **3.1 Données initiales et suivi**

Les données démographiques ont été collectées incluant l'âge, le sexe, la latéralité de l'œil traité, le statut cristallinien et la prise de compléments alimentaires, le type de néovaisseaux traité (mixte, occulte pure type 1, visible type 2, anastomose chorio-rétinienne type 3 (ACR), vasculopathie polypoïdale type 4 (VPC), la présence d'une angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine (ICG).

L'Acuité Visuelle Avec Correction (AVAC) a été mesurée à chaque visite sur l'échelle ETDRS (Early Treatment in Diabetic Retinopathy Study). Les résultats d'acuité visuelle évalués selon l'échelle de Monoyer ont été convertis en score ETDRS pour une vision du gain d'Acuité Visuelle (AV) en lettres.

Un examen biomicroscopique et un fond d'oeil après dilatation ont été réalisés à chaque visite.

Une tomographie par cohérence optique Spectral Domain était réalisée par un appareil Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) à chaque visite de contrôle.

Un cube maculaire de 128 lignes de 512 points (A-Scan) était effectué. Chaque OCT était révisé manuellement redessinant la membrane de Bruch, la limitante interne ainsi que le centre de la rétine.

La valeur moyenne de l'épaisseur maculaire centrale était mesurée en utilisant le logiciel intégré, définie comme la distance entre la membrane de Bruch et la membrane limitante interne.

La hauteur maximale du DEP était mesurée manuellement à l'aide du caliper et était définie comme la distance entre le bord externe de la membrane de Bruch et le bord interne de la ligne de l'épithélium pigmentaire.

La hauteur maximale du DSR était également mesurée manuellement et était définie comme la distance entre le bord interne de l'épithélium pigmentaire et le bord externe de la ligne ellipsoïde.

La présence de LIR lors du suivi était recueillie.

### **3.2 Modalités de prise en charge**

Une analyse des modalités de prise en charge a été réalisée :

- Le délai entre le diagnostic et la 1<sup>ère</sup> injection a été évalué.
- Le délai moyen entre les injections pendant et après la phase d'induction de trois IVT a été évalué.
- La durée de suivi était différente pour chaque patient. (avec un suivi compris entre 3 mois et 24 mois)
- Le nombre d'IVT d'aflibercept et de visites pendant la période d'observation ont été comptabilisés.

Le suivi n'était pas standardisé. Chaque patient a bénéficié d'une phase d'induction avec une dose de charge de trois IVT à un mois d'intervalle. La décision de retraitement était laissée à la compétence du rétinologue en charge du patient. Quatre rétinologues différents ont pris en charge ces patients. Les médecins étaient libres d'utiliser l'Aflibercept selon son schéma d'AMM ou d'ajuster la prise en charge en fonction des résultats anatomiques et fonctionnels.

## **4 Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées avec un logiciel EXCEL pour l'ensemble des données descriptives, le calcul des moyennes et écart types.

# RESULTATS

## 1 Nombre de patients étudiés

Quarante-quatre yeux (40 patients) présentant une DMLA exsudative naïve de tout traitement ont été traités par de l'aflibercept dans l'unité médicale de segment postérieur du service d'ophtalmologie du centre hospitalier universitaire de Bordeaux entre novembre 2013 et juillet 2015. Un œil a été exclu de l'analyse car il avait bénéficié d'une capsulotomie au laser YAG au cours de la phase d'induction.

Au total quarante-trois yeux (40 patients) ont été inclus dans l'étude.

La durée moyenne de suivi pour chaque patient était de 11,6 mois avec un minimum de 3 mois et un maximum de 24 mois.

Quarante-trois yeux ont été revus à 3 mois, soit un mois après la phase d'induction ; 35 yeux à 6 mois, 31 yeux ont été revus à 9 mois ; 25 yeux à 12 mois ; 9 yeux à 18 mois et enfin 5 yeux à 2 ans.

Une visite finale avant le 31 décembre 2015 a été documentée pour 32 yeux. Onze yeux n'avaient plus de suivi ou ont été exclus avant la fin du recueil de données. Les raisons de l'absence de documentation étaient : 6 (14 %) yeux ont bénéficié d'un switch de traitement vers du ranibizumab ; un patient est décédé à 6 mois ; deux patients (2 yeux) ont été ré-adressés à leur ophtalmologiste traitant pour la suite du suivi ; un patient a bénéficié d'une chirurgie de phako-émulsification de l'oeil traité et a donc été exclu de l'analyse après 12 mois de suivi pour éviter tout biais lié à un gain d'acuité visuelle lié à cette chirurgie. Enfin pour un œil, il a été décidé à 9 mois une interruption du traitement devant une évolution hémorragique puis cicatricielle fibrosante, et ce patient a été renvoyé chez son ophtalmologiste traitant.

La majorité des patients étaient des femmes (70%) et leur âge moyen était de 77,7 ans (déviatation standard (DS : 9,2ans).

Le recueil de données sur les antécédents des patients s'est essentiellement concentré sur les aspects ophtalmologiques susceptibles de constituer un autre facteur de mauvaise vision.

Le statut cristallinien a été noté bien que les stades de cataracte n'aient pas été gradés précisément. 19 (44,2%) yeux étaient phakes.

Sept patients présentaient une DMLA exsudative sur l'œil adelphe, quatre avaient un antécédent de maculopathie liée à l'âge connu (MLA), un patient présentait une DMLA atrophique sur l'autre œil et deux patients présentaient une membrane épi-rétinienne non opérée sur l'œil traité.

Le *tableau 1* résume les caractéristiques générales des patients à l'inclusion.

*Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients à l'inclusion*

<b>Caractéristiques démographiques</b>	<b>A l'inclusion</b>
<b>Nombre patients, n</b>	40
<b>Nombre yeux, n</b>	43
<b>Femme, n (%)</b>	28 (70%)
<b>Age, année (DS)</b>	77,7 (9,2)
<b>Phake</b>	19 (44,2%)
<b>Complément alimentaire</b>	22 (45%)
<b>Œil gauche n (%)</b>	18 (41,9%)
<b>Oeil droit n (%)</b>	25 (58,1%)
<b>Œil droit et oeil gauche n (%)</b>	3 (7%)
<b>MAVC, lettres ETDRS (DS)</b>	55,7 (19,4)
<b>EMC, µm (DS)</b>	369 (131,3)
<b>DEP, µm (DS)</b>	258 (238,1)
<b>DSR, µm (DS)</b>	138 (140,5)
<b>LIR, n (%)</b>	13 (30,2%)
<b>Angiographie fluoresceine</b>	38 (88,4%)
<b>Angiographie ICG</b>	14 (32,6%)
<b>Type de néovaisseaux choroïdien</b>	
<b>Mixte n (%)</b>	2 (4,7%)
<b>Visible (type 2) n (%)</b>	11 (25,5%)
<b>Occulte (type 1) n (%)</b>	25 (58,1%)
<b>ACR (type 3) n (%)</b>	2 (4,7%)
<b>VPC n (%)</b>	3 (7%)
<b>Durée moyenne de suivi, mois (DS)</b>	11,6 (5,9)

DS : Déviation standard

## 2 Résultats en terme d'acuité visuelle

L'acuité visuelle moyenne à l'inclusion était de 55,7 lettres (DS : 19,4 ; min 82, max 10) en score ETDRS. Elle était améliorée à 62,7 lettres (DS : 21,3) à 3 mois avec un gain de 7,3 lettres (DS : 9,1).

Globalement, ce gain était maintenu au delà de 3 mois tout au long du suivi avec à 12 mois une acuité visuelle moyenne de 65,9 lettres (DS : 17,6) et un gain moyen de 6,2 lettres (DS : 8,0) ; 69,6 lettres (DS : 21,7) à 24 mois avec un gain moyen de 6,8 lettres (DS : 5,5) (sur seulement 5 patients).

Tous les patients avaient des données à 3 mois, si les données étaient manquantes sur l'ensemble du suivi, le résultat de l'acuité visuelle la plus proche en terme de temps était compté.

Le changement moyen de l'acuité visuelle sur la durée de suivi est montré sur *la figure 3* et 4.

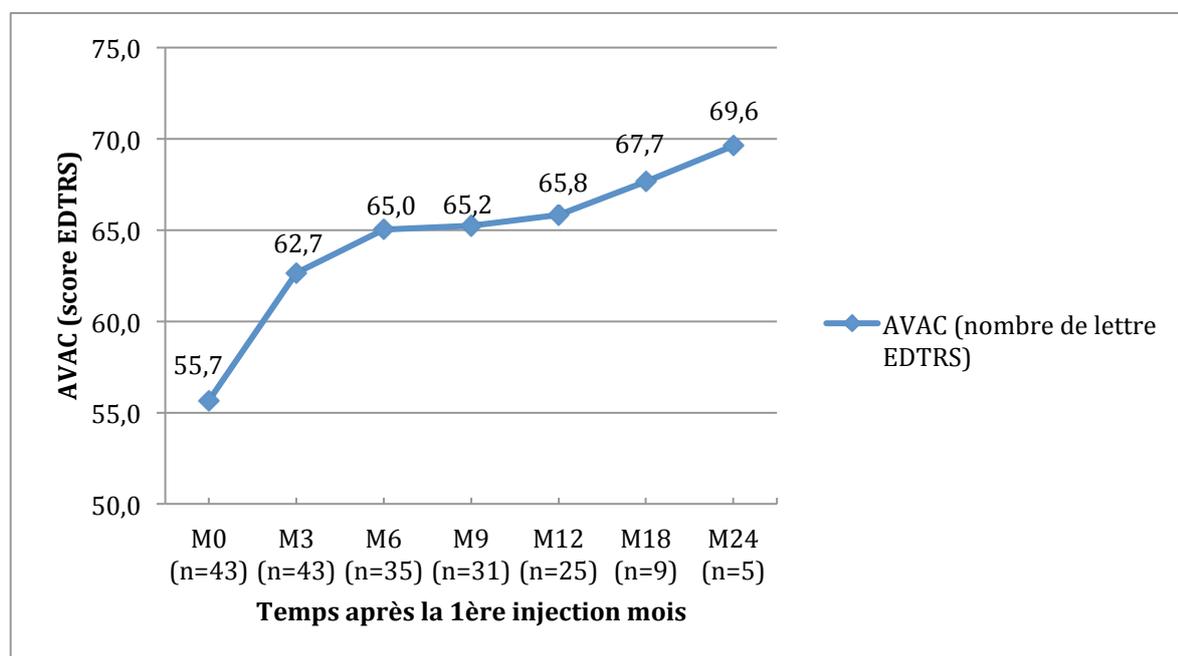


Figure 3. Evolution de l'acuité visuelle sur la période de suivi

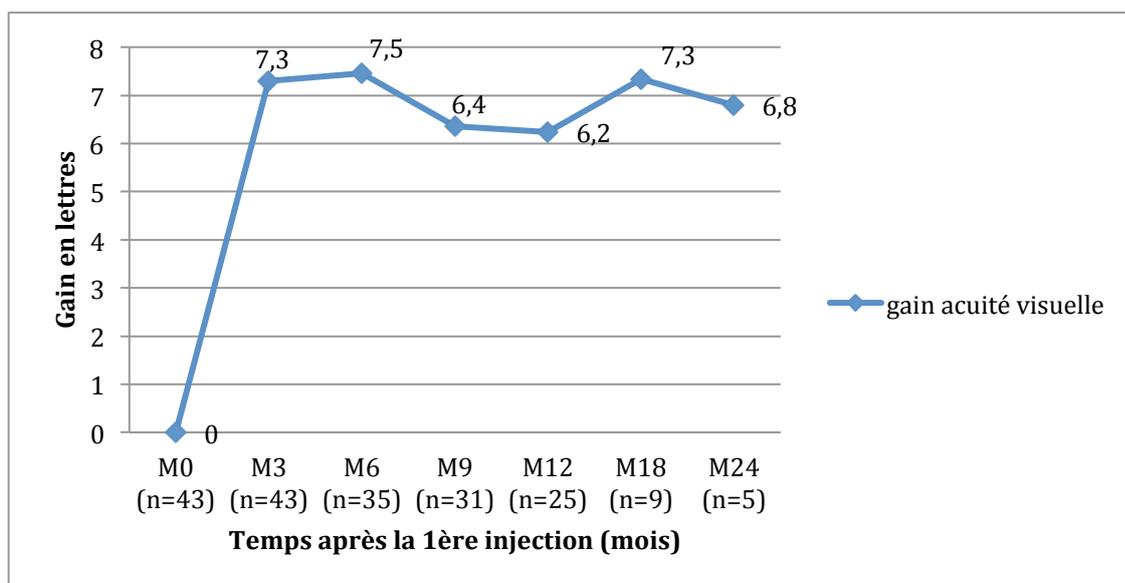


Figure 4. Gain d'acuité visuelle sur la période de suivi : changement moyen de l'acuité visuelle au cours du temps pour les patients à partir de l'acuité visuelle initiale

La proportion de patients ayant maintenu leur acuité visuelle, c'est à dire ayant perdu moins de 15 lettres était de 95% à 3 mois, 96% à 1 an et 100% à 2 ans (les valeurs en hausse s'expliquant par la diminution du nombre de patients suivis pendant la période d'observation). Le pourcentage d'yeux gagnant plus de 15 lettres à 3 mois était de 21% maintenu à 20% à 1 an. Sur les 5 patients restant à 2 ans, aucun n'avait de gain de plus de 15 lettres. (figure 5)

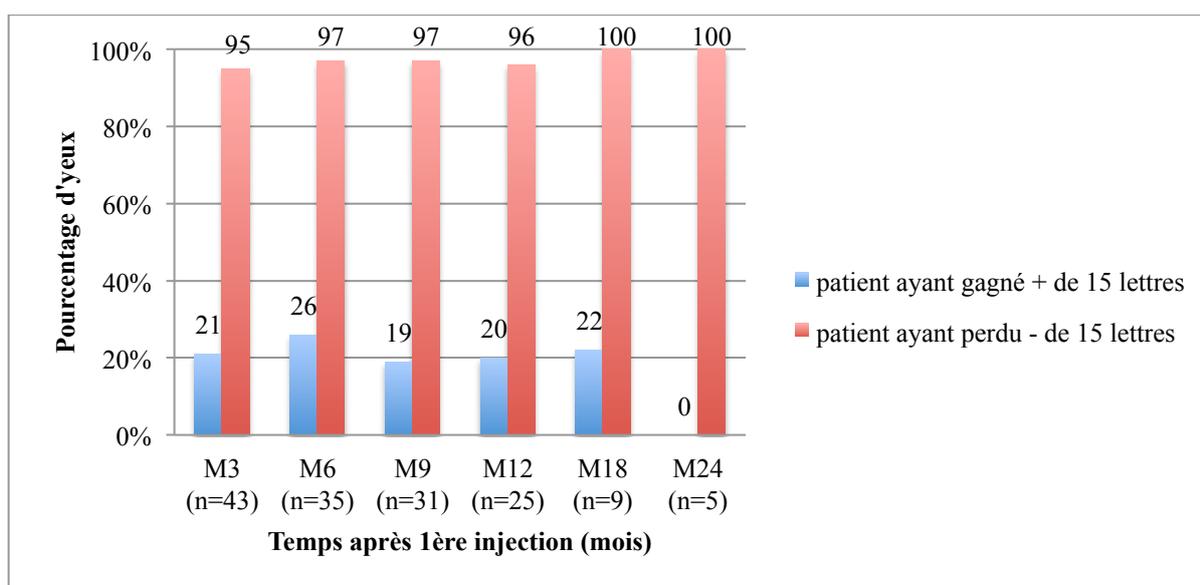


Figure 5. Pourcentage d'yeux maintenant la vision (perte de moins de 15 lettres) et pourcentage d'yeux gagnant plus de 15 lettres

### 3 Résultats en terme d'évolution anatomique

On observait une amélioration de l'ensemble des paramètres anatomiques avec une réduction rapide et effective des valeurs à 3 mois et globalement maintenue au cours du suivi. (figures 6, 7 et 8)

L'EMC a montré une diminution moyenne de 118,3 $\mu$ m (DS : 141,2) entre la visite initiale et 3 mois, maintenue à 136,4 $\mu$ m (DS : 177,4) à 12 mois. Elle était de 65,5 $\mu$ m (DS : 53,6) à 24 mois (avec une différence par rapport aux résultats antérieurs expliquée par le faible nombre de patients à 2 ans, non représentatif de l'échantillon initial).

La hauteur maximale du DSR a montré une diminution de 102 $\mu$ m (DS : 166,3) entre la visite initiale et 3 mois ; de 120,6 $\mu$ m (DS : 146,6) à 12 mois ; de 54,5 $\mu$ m (DS : 66,7) à 24 mois.

Et la hauteur maximale du DEP a également montré une diminution de 84,2 $\mu$ m (DS : 153,2) entre la visite initiale et 3 mois ; de 107,2 $\mu$ m (DS : 167,3) à 12 mois ; de 48 $\mu$ m à 24 mois (DS : 107,2)

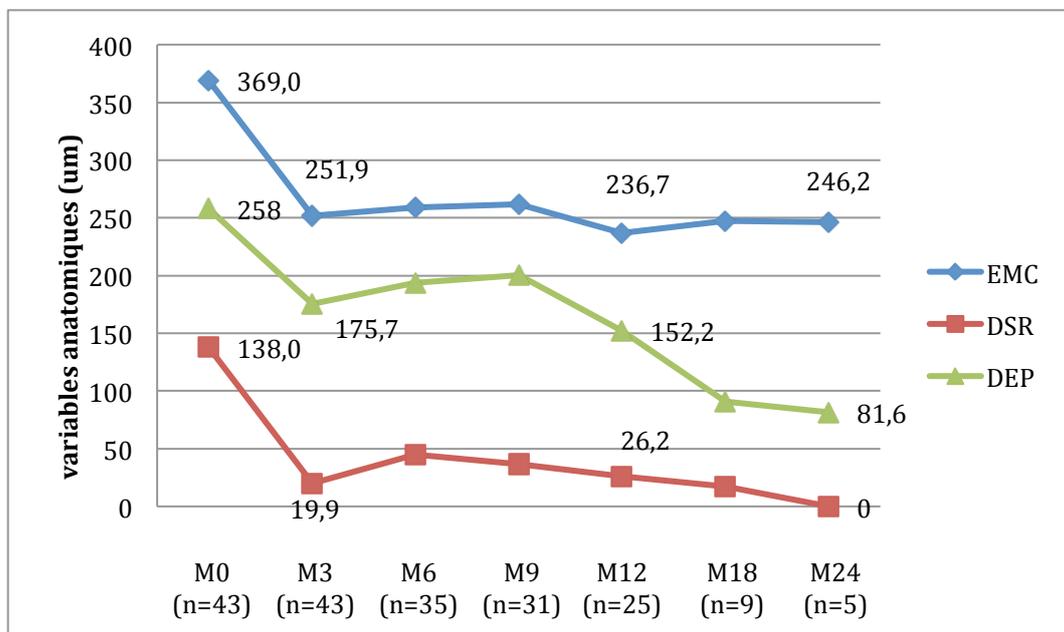


Figure 6. Evolution des paramètres anatomiques de la rétine sur la période de suivi

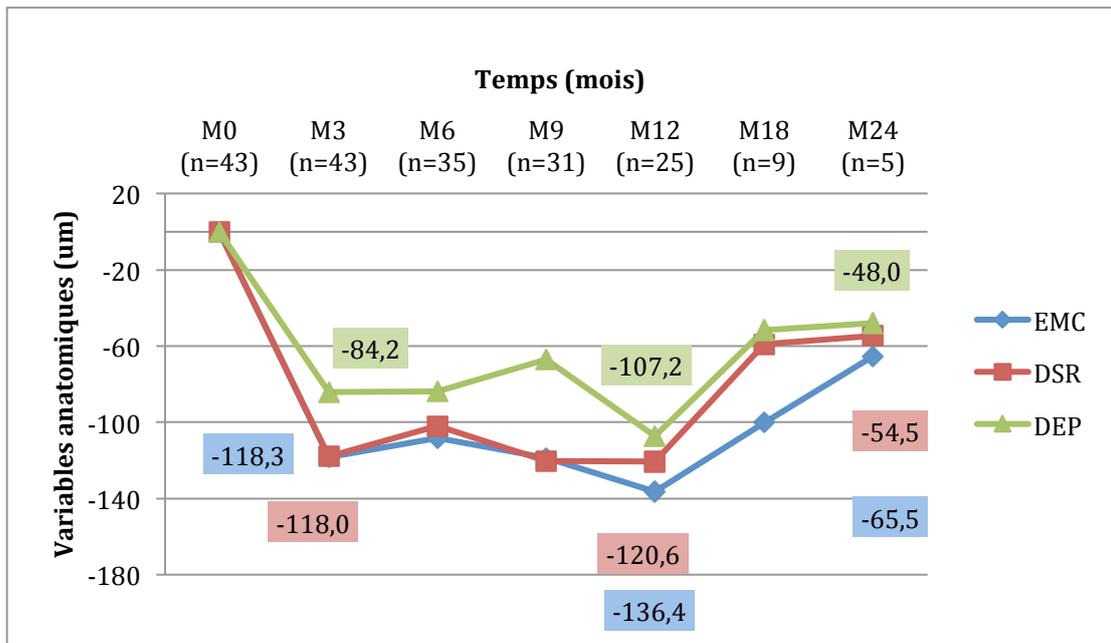


Figure 7. Changement moyen dans l'EMC, la hauteur du DSR et du DEP sur la période de suivi

67,4% (n =29) des patients présentaient du LIR à la phase initiale, 16,7% (n = 7) à 3 mois, 8,7% (n = 2) à 12 mois et 20% à 24 mois.

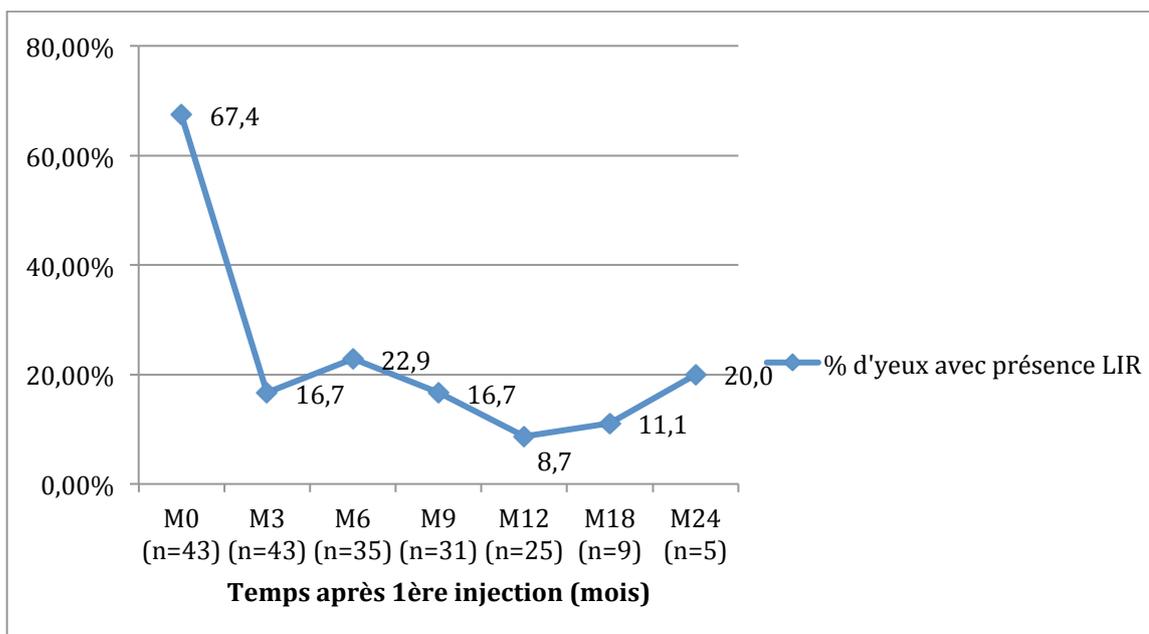


Figure 8. Evolution du pourcentage d'yeux avec présence de liquide intra rétinien au cours du suivi

79,1% (n=34) des yeux traités avait une rétine sèche c'est à dire sans présence de liquide intra ou sous rétinien à l'OCT, après la fin de la phase d'induction, à 3 mois. Ce pourcentage était maintenu à 76% (n=19) des 25 patients suivis 12 mois, et à 80% des 5 patients suivis 24 mois. (figure 9)

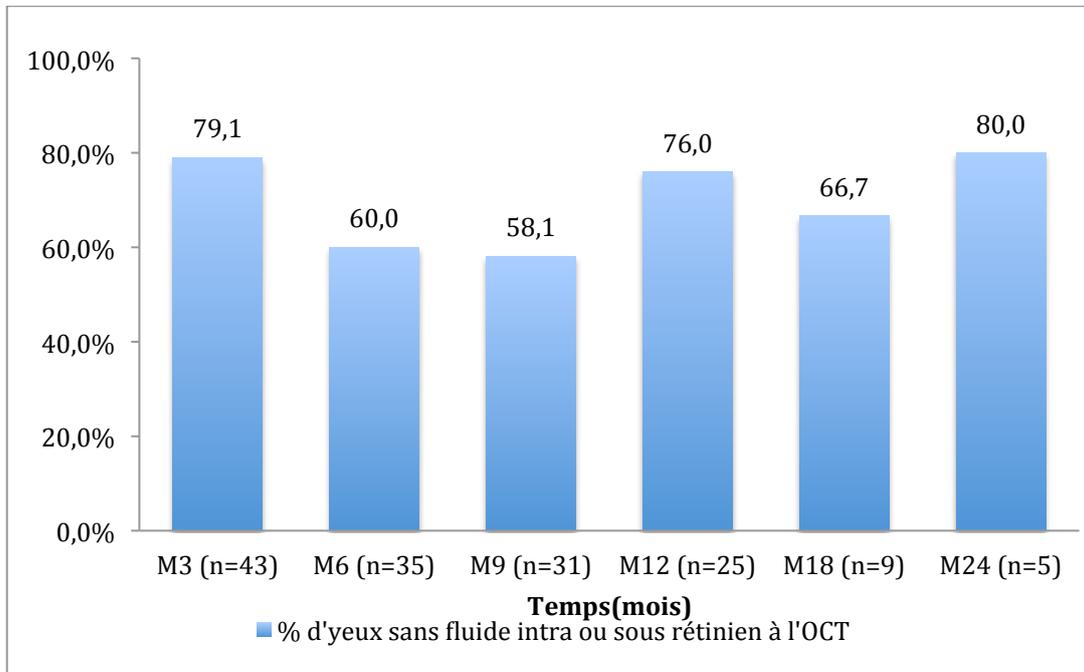


Figure 9. Evolution du pourcentage d'yeux sans présence de fluide sous ou intra rétinien au cours du suivi

#### 4 Modalités de prise en charge (tableau 2)

Le délai moyen entre le diagnostic et la première IVT était de 9,3 jours, avec une médiane de 7 jours (min=0, max=30 ; DS 8,1). Plus de la moitié des patients étaient injectés dans les 7 jours suivant le diagnostic et environ un quart (25,5%) était injectés au-delà de 2 semaines.

Tous les patients ont bénéficié de la dose de charge de 3 IVT mensuelles.

Le délai moyen entre les 3 premières IVT pendant la période d'induction était de 30,7 jours (DS : 3,5). (31,3 (DS : 3,8) jours entre la première et la deuxième injection ; 30,1 (DS : 3,2) entre la deuxième et la troisième injection)

49% (n=21) des patients étaient revus le jour de la 2<sup>e</sup> IVT et 51% (n=22) le jour de la 3<sup>e</sup> IVT. La majorité des patients (79% (n=35)) était revu un mois après la 3<sup>ème</sup> IVT (correspondant environ au rendez vous de la semaine S12).

Le délai moyen du rendez vous après la 3<sup>ème</sup> IVT était de 5,2 (DS : 2,2) semaines. Le rendez vous suivant se tenait à 7,6 semaines (DS : 4,0) en moyenne de ce dernier.

Le délai moyen entre les injections la première année était de 9,9 semaines (DS : 5,1) ; la deuxième année de 10,2 semaines (DS : 7,6).

Au total, le nombre moyen d'IVT la première année était de 6,2 (DS : 1,5) ; et de 2,6 (DS : 2,6) la 2<sup>ème</sup> année (seulement 5 patients), pour un total de 8 IVT (DS : 3,7) en moyenne sur 2 ans.

Le nombre moyen de visite la 1<sup>ère</sup> année était de 7,5 (DS : 1,7) ; et de 4,4 (DS : 1,9) la 2<sup>ème</sup> année pour un total de 12 (DS = 1,6) depuis la première visite.

Parmi l'ensemble des patients et indépendamment de la durée de suivi, le nombre moyen de rendez vous manqués était de 0,7 (DS : 1,3). 14 (32,5%) patients avaient manqué un ou plusieurs rendez vous de leur propre initiative.

Il a été difficile de définir un type de suivi pour les patients, celui-ci n'étant pas standardisé et très individualisé en fonction du patient et du rétinologue responsable. 7 patients n'avaient pas de suivi au delà de 3 mois.

18 patients ont eu un protocole de type « PRN allégé », c'est à dire qu'aucun des patients n'avait de suivi mensuel strict.

18 patients ont bénéficié d'au moins une injection sur œil sec (c'est à dire sans présence de liquide intra ou sous rétinien). Parmi eux 3 patients ont bénéficié du protocole dicté par l'AMM (1 injection tous les 2 mois); 8 d'un suivi en Treat and Extend ; 7 une combinaison des différents types de schémas.

Tableau 2. Tableau récapitulatif des modalités de prise en charge

<b>Délai entre le diagnostic et la 1<sup>ère</sup> injection</b>		<b>RESULTATS</b>
≤ une semaine (%)		51,20%
≤ deux semaines (%)		23,30%
≤ quatre semaines (%)		23,30%
≥ 30 jours (%)		2,20%
<b>Délais moyens entre les injections</b>		
Phase Induction (jours)	Entre la 1 <sup>ère</sup> et la 2 <sup>ème</sup> injection	31,3 ± 3,8
	Entre la 2 <sup>ème</sup> et la 3 <sup>ème</sup> injection	30,1 ± 3,2 (n=45)
1 <sup>ère</sup> année (semaine)		9,9 ± 5,1 (n=25)
2 <sup>ème</sup> année (semaine)		10,2 ± 7,6 (n=5)
<b>Nombre de visites de suivi</b>		
1 <sup>ère</sup> année (n=25)		7,5 ± 1,7
2 <sup>ème</sup> année (n=5)		4,4 ± 1,6
<b>Nombre IVT</b>		
1 <sup>ère</sup> année (n=25)		6,2 ± 1,5
2 <sup>ème</sup> année (n=5)		2,6 ± 1,6
PRN		18
AUTRE	Treat & Extend	8
	PROTOCOLE AMM	3
	MIXE	7

## DISCUSSION

Les premiers résultats avec une nouvelle molécule sont donnés par les études pivotales. Ces études sont de grande envergure avec une méthodologie robuste, généralement prospectives, multicentriques, randomisées et enrôlant de larges cohortes de patients. Elles permettent de valider les résultats et leur sécurité et ainsi d'obtenir l'AMM.

Dans la DMLA exsudative, nous disposons pour le ranibizumab des études MARINA(26) et ANCHOR(25), et pour l'aflibercept des études VIEW 1 et 2(42)(43).

Les études de vraie vie (phase 4) permettent de voir s'il est possible de suivre ce rythme de traitement en pratique clinique et de comparer les résultats visuels obtenus à ceux des études cliniques pivotales. Les consultations et les injections aussi fréquentes posent, en vie réelle, d'importantes difficultés aux professionnels, aux patients et à leurs proches. Ainsi les résultats des études de vraies vies ont pu être décevants par le passé notamment en ce qui concernait le ranibizumab.

Dès 2009 des études de phase 4 ont en effet montré une différence en termes de gain d'acuité visuelle, dans la « vraie vie » avec les études pivotales de phase 3.(45) Les explications sont multiples, la principale étant la différence entre le nombre d'injections dans la vie réelle et dans les études pivotales, liée à la difficulté de suivre le régime mensuel strict de traitement optimal.

Les études LUMIERE(46), LUEUR(47), AURA(48)(49), LUMINOUS(50) évaluant les schémas thérapeutiques appliqués au ranibizumab en vie réelle, ont ainsi montré une insuffisance de suivi des patients et parfois un non respect de la phase d'induction par 3 injections mensuelles avec des résultats cliniques beaucoup moins favorables qu'escomptés.

Les résultats visuels décevants semblent être essentiellement liés à un sous traitement. Les différents schémas thérapeutiques utilisés pour alléger la prise en charge peuvent entraîner un nombre insuffisant de visites et d'injections durant la phase de maintien. Des visites et injections moins espacées étaient associées avec un meilleur gain d'acuité visuelle. Cette constatation a d'ailleurs été montrée à la suite de la 2<sup>ième</sup> étude de S.Y. Cohen et al. avec des résultats en terme d'acuité visuelle nettement supérieurs aux premiers résultats de 2009. (46)(47).

Le *tableau 3* récapitule les principaux résultats de vraie vie concernant le ranibizumab.

*Tableau 3. Récapitulatif des études de vraie vie concernant le ranibizumab*

	Etude de Phase 3	Etudes <i>Real life</i>					
	HARBOR (31)	LUMIERE (46)	LUEUR2 (47)	AURA (48), (49)	Cohen et al. (45)	LUMINOUS Pts Naïfs (50)	TWIN (51)
Nombre d'yeux	275	551	79	2227	124	706	881
Gain moyen d'acuité visuelle à 12 mois	+8.2	+3.2	+1.3	+2,4	+0.7	+4.4	+4,3
Nombre moyen d'injections	7.7	5.1	3.3	5.0	3.8	4.7	5,6

En ce qui concerne l'aflibercept, il convient de rappeler quelques données issues des études cliniques. L'aflibercept a été évalué et comparé au ranibizumab dans deux essais cliniques de phase 3 équivalents VIEW 1 et 2 (42)(43). Chaque essai a randomisé les patients en 4 schémas de traitement : aflibercept à la dose de 0,5mg chaque mois, de 2mg chaque mois et de 2mg tous les 2 mois après une phase d'induction. Ce dernier est devenu le schéma recommandé dans l'AMM de l'Eylea®. Les deux études ont montré la non infériorité de l'aflibercept tous les 2 mois par rapport à un 4<sup>ième</sup> bras de l'étude dans lequel les patients ont reçu 0,5mg de ranibizumab mensuellement (schéma Rq4) soit la posologie ayant établi l'efficacité maximale du ranibizumab. Au terme de la première année, VIEW 1 et 2 ont été poursuivis avec un schéma PRN mensuel strict avec des injections systématiques tous les 3 mois (PRN capé à 3mois).

## 1 Résultats visuels comparés à la littérature (VIEW 1 et 2)

Dans notre étude, les résultats en terme d'acuité visuelle ne semble pas aussi bons que dans les essais cliniques mais semblent plus favorables comparés aux études antérieurement publiées sur le ranibizumab (46)(47)(48)(49)(50)(51).

Le gain moyen d'acuité visuelle était de 7,3 lettres à 3 mois après la phase initiale et semblait se maintenir à 6,2 lettres à 12 mois et 6,8 lettres à 24 mois ; comparé aux 8,4 lettres dans l'analyse intégrée à 1 an de VIEW 1 et 2 (7,9 et 8,9). (7,6 lettres à 24 mois). (Figure 10)

A 2 ans, nos résultats restent globalement satisfaisants mais sont difficilement comparables à ces études compte tenu du faible nombre de patient.

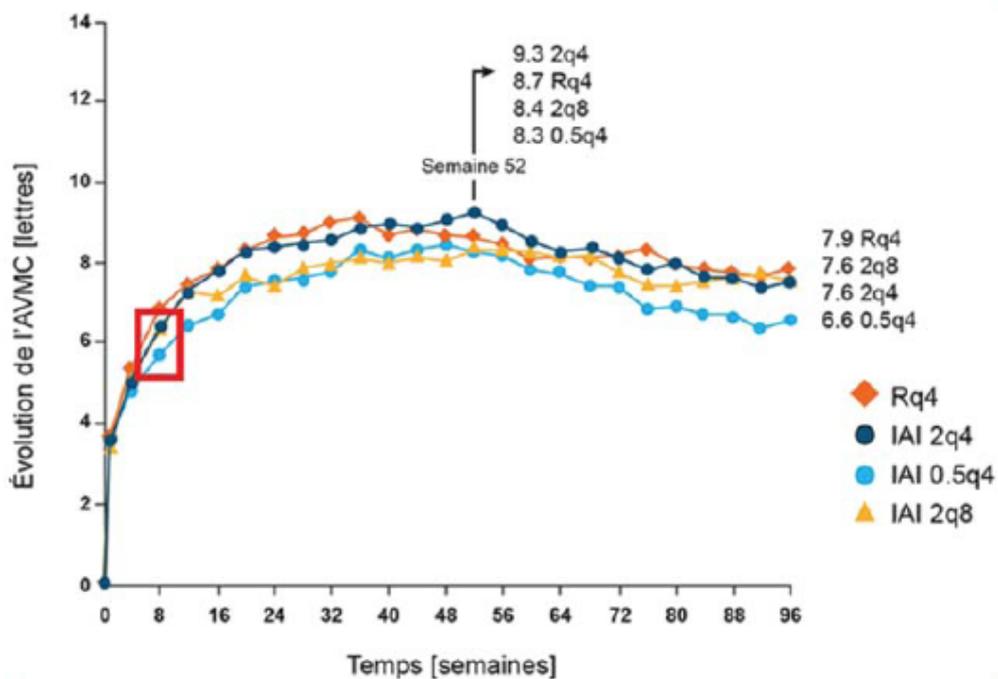


Figure 10. Evolution de la MAVC des patients dans les études VIEW1 et VIEW2(42)(43)

0,5q4 aflibercept à la dose de 0,5mg chaque mois ; 2q4 aflibercept à la dose de 2mg chaque mois ; 2q8 aflibercept à la dose de 2mg tous les 2 mois après 3 doses de charge mensuelles initiales ; Rq4 : ranibizumab à la dose de 0,5mg chaque mois. Encadré rouge gain d'acuité visuelle entre la 8ième et 12ième semaine avec aflibercept.

Dans la vraie vie, le gain d'acuité visuelle initial a tendance à être maximal après la phase d'induction. En effet, il est probable que la plupart des services délivre le traitement de manière optimale au moment de l'induction (3 injections mensuelles), ce qui n'est plus forcément le cas dans la phase de maintien (surveillance mensuelle stricte difficile). Dans notre étude le gain initial était globalement conservé tout au long de la période d'observation.

Nos résultats positifs peuvent en partie s'expliquer par une prise en charge rapide, une phase d'induction complète puis un suivi rigoureux dans la phase de maintien (48) (49).

Ainsi tous les patients de cette série ont bénéficié d'une phase d'induction complète avec des délais entre les injections satisfaisants et respectant les recommandations (en moyenne 30,7 jours). On observait également une amélioration dans les délais de prise en charge par rapport aux premiers résultats de « vraie vie » publiés. Soixante-cinq pour cent des patients ont été injectés dans les 10 jours suivant le diagnostic initial. L'instauration du traitement était donc plutôt bien suivie conformément aux recommandations de la HAS qui préconisent d'instaurer le traitement par anti-VEGF quelque soit le niveau d'acuité visuelle initial, dans un délai inférieur à 10 jours après le diagnostic.

Il existe encore des améliorations possibles puisque 35% des patients attendaient plus de 10 jours avant la première injection, conduisant à une initiation du traitement trop tardive, quand la maladie était déjà à un stade plus grave, plus avancé, ou chronique.

Deux enquêtes d'utilisation de l'aflibercept sur les régions Loire-Nord combinées et Lyon ont été réalisées pour évaluer la mise en application du traitement par Eylea® en condition de vraie vie et avaient un délai de prise en charge plus satisfaisant car plus de 80% des patients avaient été injectés dans les 10 jours.(52)

Ce retard de prise en charge chez certains patients dans notre série peut expliquer en partie des résultats légèrement moins favorables par rapport aux études pivotales.

La non standardisation des protocoles de mesure d'acuité visuelle et de traitement ainsi que des populations de patients différentes, sont autant de paramètres pouvant expliquer des gains d'acuité visuelle plus faibles dans notre étude. Ainsi, la plupart des données d'acuité visuelle étaient obtenues en utilisant la correction habituelle plus que la réfraction subjective avec une tendance à donc sous estimer l'acuité visuelle.

Aussi, les patients ne sont pas sélectionnés de la même manière dans la vraie vie. Il n'y a pas de sélection sur le type de lésion, la présence d'hémorragie, d'atrophie ou de fibrose à

l'examen initial. Ils peuvent présenter plus de comorbidités oculaires, d'avantage de problèmes de santé que dans les protocoles rendant la comparaison stricto sensu avec les études pivotales difficile.

En pratique clinique il existe souvent un biais de suivi. En effet, les rendez vous ou les injections ne sont pas toujours programmés à la date exacte correspondant à l'intervalle nécessaire. Souvent les délais sont plus importants en rapport avec des pathologies intercurrentes ou des contraintes familiales. Dans notre étude, 14 patients avaient manqué au moins un rendez-vous de leur propre initiative.

Le schéma de traitement proposé par l'AMM était peu respecté, (3 patients dans notre étude) pouvant conduire à un dosage sous optimal. Les modalités de suivi différentes représentaient donc la principale limite à la comparaison de notre étude aux études pivotales et aux autres études de vraie vie. 18 avaient un schéma PRN et 18 un schéma se rapprochant d'un schéma TEE ou combinant différents types de schémas avec une dynamique pro-active.

Le nombre moyen d'injections reçues la première année était de 6,2 soit inférieur aux 7,5 injections des patients de VIEW 1 et 2 la première année. (Sur les 5 patients suivis 2 ans, l'écart semble se creuser avec une moyenne de 8,0 injections versus 11,2 dans le groupe 2q8 de VIEW). De ce fait, l'intervalle entre les injections la première année après la phase d'induction était supérieur aux 8 semaines recommandées, mais plus court que le PRN capé de la deuxième année des études VIEW 1 et 2 (soit 9,2 semaines la première année et 10,2 semaines en moyenne la deuxième année)

Même si la plupart des études de vraie vie publiées à ce jour(53)(54)(55) utilisaient le schéma de traitement recommandé par l'AMM, les patients bordelais n'avaient pas de prise en charge standardisée. Leurs suivis étaient personnalisés : la fréquence du traitement et les décisions de retraitement étaient laissées à la compétence du rétinologue en charge. Une étude récente de grande envergure publiée aux Etats Unis(56), comparait les profils de traitement de l'aflibercept (3506) et du ranibizumab (5421) pour la prise en charge de la DMLA néovasculaire dans la vraie vie sur une durée de 12 mois,(entre 2011 et 2013). Elle ne trouvait pas de différence d'utilisation thérapeutique de ces deux médicaments dans la pratique courante malgré des recommandations de prescriptions différentes pour ces 2 traitements. (en terme de nombre, fréquence d'injections et de visites (globalement plus faible que dans notre étude))

D'autres études (Johnston et al (57)(58)) avaient retrouvé les mêmes résultats en comparant le nombre de visites et d'injections entre les 2 médicaments et les dépenses induites. En effet, les 2 traitements étaient utilisés de la même façon sans différence de mode de prescription. Jusqu'à présent les ophtalmologistes aux USA administrent l'aflibercept de la même manière que le ranibizumab et donc d'une manière différente de celle recommandée par le label.(44)

Dans la pratique clinique, les médecins tendent à utiliser les régimes de traitements qui sont différents de ceux des essais cliniques randomisés comme le PRN et le TEE. La fréquence d'administration dans la vraie vie des injections d'anti-VEGF est gouvernée par le jugement personnel du rétinologue selon les besoins des patients, ses préférences et d'autres facteurs.

## **2 Résultats comparés aux autres études de vraie vie**

Les études de vraie vie concernant l'aflibercept sont moins nombreuses et plus récentes car le produit n'est disponible que depuis fin 2013 en Europe. Néanmoins, nous disposons de quelques études intéressantes permettant de donner des informations sur les résultats obtenus avec l'aflibercept dans la DMLA néovasculaire en conditions réelles de pratique. L'aflibercept a aussi obtenu l'autorisation de la FDA aux Etats Unis en novembre 2011 soit 2 ans avant l'autorisation de mise sur le marché et le remboursement en France. Les praticiens aux Etats Unis ont donc un recul plus important et ont pu évaluer l'efficacité de l'aflibercept dans la vraie vie.

Les résultats de notre étude confirment les études de vraie vie déjà réalisées sur de plus gros échantillons. Nous montrons également des résultats probants, proches de ceux des études pivotales.

Lors du congrès de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) en 2015, puis 2016 plusieurs équipes ont présenté les résultats d'étude « real life » avec l'aflibercept. La plupart de ces études concernant l'aflibercept utilisaient le schéma de l'AMM. Une étude a étudié l'aflibercept chez les patients dans la vraie vie avec un protocole PRN strict.(59) Les *tableaux 4 et 5* rapportent les principaux résultats des études pivotales, comparés aux études de vraie vie et notre étude.

L'étude de Talks *et al.* (53) est la plus grosse étude « real life » publiée portant sur l'aflibercept. Il s'agit d'une étude anglaise rétrospective (août 2013-avril 2015), multicentrique (16 centres) et dont les résultats ont été recueillis via Medisoft (un système d'enregistrement électronique). L'objectif était d'analyser les données relatives à l'acuité visuelle chez des patients atteints d'une DMLA naïve et traités par aflibercept selon le protocole de VIEW. Pendant la première année de traitement par aflibercept, 1840 yeux ont reçu une moyenne de 7 IVT (médiane 8) et une moyenne de 7,3 visites (médiane 8) sur 12 mois pour un gain d'acuité visuelle de +5,1 lettres. Selon les auteurs ces résultats sont comparables aux études VIEW même si légèrement plus faible en terme de gain d'acuité visuelle. Ils sont comparables à ceux de notre étude. Les résultats à 2 ans de cette étude ont été présentés à l'ARVO en 2016, avec un schéma individualisé la deuxième année. 693 yeux ont été analysés, en moyenne 4 IVT ont été réalisées pour un gain par rapport à la baseline de 3,4 lettres.(60)

L'étude de Vazquez-Alfageme *et al* (61) est également une étude observationnelle, rétrospective, portant sur 52 yeux et menée au Moorfields Eye Hospital. Le schéma thérapeutique était semblable à celui de l'AMM en conditions réelles. Les résultats montrent un nombre moyen d'IVT sur 12 mois de 7,2 ( $\pm 1,6$ ) pour un gain d'acuité visuelle à 12 mois de +8,5 lettres ( $\pm 13,4$ ), rendant les résultats comparables aux études pivotales. A 2 ans, les résultats sur 43 yeux, avec un schéma en treat and extend, semblent satisfaisants montrant un maintien du gain à 7,8 lettres ( $\pm 16,1$ ) avec une moyenne de 12,3 ( $\pm 3,8$ ) IVT au total.(62)

L'étude RAINBOW (63), Real Life of Aflibercept In France : Observationnal Study in Wet AMD est une étude française rétrospective et prospective ouverte pour évaluer le traitement des patients naïfs avec une DMLA exsudative à partir de janvier 2014 jusqu'au 30 avril 2015. Son objectif principal est l'analyse des changements de la meilleure acuité visuelle corrigée après 12 mois de suivi et de traitement. Les résultats sur 122 patients (data on file) sont probants (gain d'acuité visuelle de +7,2 lettres à 3 mois et +6,7 lettres à 12 mois avec une moyenne de 6,1 IVT) (les patients seront suivis jusqu'à la quatrième année de traitement.)

D'autres études rétrospectives ont évalué l'Aflibercept dans la vraie vie : Une étude de Papavasileiou a évalué l'aflibercept sur de petits échantillons (55) ; une autre étude de Epstein *et al*, s'est attachée à évaluer l'évolution de l'acuité visuelle de près (54). Aussi, des résultats de vie réelle, à un an d'une étude comparative, aflibercept versus

ranibizumab présentés à l'ARVO 2016, ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les groupes en terme de gain d'acuité visuelle. (gain numériquement en faveur aflibercept : gain de 5,4 lettres avec 7 IVT pour l'aflibercept versus gain de 3,4 lettres pour 8,1 IVT pour le ranibizumab).(64) Enfin une dernière étude publiée récemment a également étudié l'efficacité de l'aflibercept dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative chez les patients naïfs (17 patients, 6 suivis à 1an) et « switchés »(59). Dans le groupe des patients naïfs (faible effectif) on retrouvait un gain moyen à 6 mois de 14,7 lettres (17 patients) et de 16 lettres à 1 an (6 patients) avec un nombre moyen d'IVT inférieur de 5,4. Ces résultats très satisfaisants suggéraient que le protocole de l'AMM n'est pas forcément souhaitable pour tous : un suivi en PRN strict permettant de traiter rapidement une récurrence peut être bénéfique, au prix de consultations importantes et d'un suivi rigoureux. A noter que ces derniers résultats peuvent être biaisés par le faible effectif représenté.

Tableau 4. Récapitulatif des études de vraie vie concernant l'aflibercept à 1an

Type d'étude	Étude de phase 3										"vraie vie" Bordeaux notre étude
	VIEW-1 BRAS 2q8 (phase 3) (42)	VIEW-2 BRAS 2q8 (phase 3) (42)	Talk et al (53)	M. Gillies et al (64)	RAINBOW (63)	Epstein et al (54)	Vasquez- Alfageme et al (61)	Papavasiliou E et al (55)	Maringe et al (59)		
Nombre d'yeux	301	306	1321	182	122	85	52	26	17 à 6 mois / 6 à 12 mois	43 à 3 mois / 25 à 12 mois	
Modalités de traitement	prospective	prospective	rétrospective	rétrospective / comparative	rétrospective	rétrospective	rétrospective	rétrospective	rétrospective	rétrospective	
AV inclusion	Protocole AMM	Protocole AMM	Protocole AMM	Protocole AMM	pas de protocole	protocole AMM	Protocole AMM	Protocole AMM	Protocole PRN	pas de protocole	
AV 12 mois	55,7±12,8	51,6±13,9	53,7	57,7	57,9±16,8	60,9		logMar 0,26± 0,15		55,7±19,4	
Gain AV 3mois (lettres)	7,5 ±11,8	7,2±11,1		64,7	64,6 ±15,8	68,1		logMar 0,14±0,20		65,9±17,6	
Gain AV 12mois (lettres)	7,9± 15,0	8,9± 14,4	5,1	5,4	6,9± 12,1	7,2	8,5 ±13,4		16	7,3±9,1	
Gain ≥ 15 lettres 12 mois	30,60%	31,40%	18%		23,8%		26,90%	23,10%		20%	
Maintien AV (perte -15 lettres) 12 mois	95,10%	95,40%			98%		96,20%			96%	
EMC inclusion	324 ±111,2	342,6±124,0			389,8 ±123,6		335,13	409		369±131,3	
EMC 12 mois	-128,5±108,5	-149,2 ±119,7			-121,5	122	-99,4±88,09	-180		-136,4±177,4	
Nb IVT aflibercept	7,6	7,6	7	8,6	6,1 ± 1,8	7,7	7,2 ± 1,6	8	5,4	6,2±1,5	
Nombre de visites			7,3	7					7,66	7,5±1,7	

Tableau 5. Récapitulatif des études de vraie vie concernant l'aflibercept à 2 ans

	<b>VIEW-1/2 BRAS 2q8 (phase 3) (43)</b>	<b>Talk et al (60)</b>	<b>Vasquez- Alfageme et al (62)</b>	<b>"vraie vie" Bordeaux notre étude</b>
Type d'étude	prospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective
Nombre d'yeux	607	693	43	5
Modalités de traitement année 2	Protocole PRN cappé 3 mois	schéma individualisé	Protocole TEE	Pas de Protocole
AV inclusion	55,7±12,8	56,8	55,3	55,7±19,4
Gain AV 24 mois	7,62	3,4	7,8 ±16,1	6,8 ±5,5
Gain ≥ 15 lettres 24 mois	33,44%		25,60%	0%
Maintien AV (perte - 15 lettres) 24 mois	92,42%		90,70%	100%
EMC inclusion	306 ±134		335,13	369±131,3
EMC 24 mois	-133		-103±115	- 65,5±53,6
Nombre IVT aflibercept depuis inclusion	11,2		12,3 ± 3,8	8 ± 3,7
Nombre IVT la 2ième année	4,2	4		2,6 ± 1,6
Nombre de visites depuis inclusion				12 ± 1,6

### 3 Résultats anatomiques comparés à la littérature.

Sur le plan anatomique, l'évolution de nos patients était assez comparable à celle des données de VIEW 1 et 2.

VIEW 1 ET 2 ont montré une diminution extrêmement rapide de l'épaisseur rétinienne de l'ordre de 125µm à 3 mois, 138µm à 1an et 133µm à 2ans.

Notre étude de vraie vie retrouve une évolution assez similaire avec une diminution de l'EMC de 118 $\mu$ m à 3 mois, de 136 $\mu$ m à 1an. A 2 ans, la diminution n'était que de 69 $\mu$ m mais les résultats portent sur seulement 5 patients et ne permettent pas de tirer de conclusion.

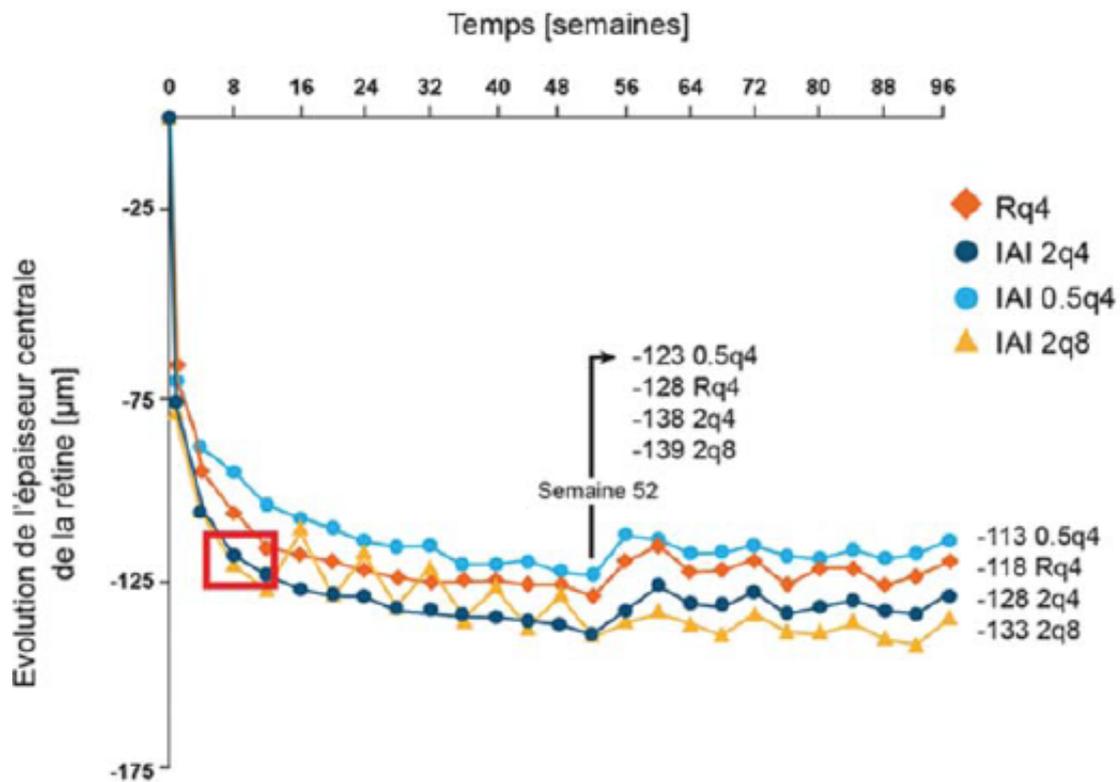


Figure 11. Evolution de l'épaisseur de la rétine des patients dans l'analyse intégrée de VIEW1 et VIEW2

0,5q4 aflibercept à la dose de 0,5mg chaque mois ; 2q4 aflibercept à la dose de 2mg chaque mois ; 2q8 aflibercept à la dose de 2mg tous les 2 mois après 3 doses de charge mensuelles initiales ; Rq4 : ranibizumab à la dose de 0,5mg chaque mois. Encadré rouge épaisseur centrale de la rétine à la 8 et 12ieme semaine avec aflibercept

On retrouvait une amélioration de l'ensemble des paramètres anatomiques avec statut sec dans 76% des cas à 1 an et 75% des cas à 2 ans (comparable aux 67,7 % et 50,1 % des yeux traités dans les études par aflibercept en 2q8 dans les études VIEW 1 et 2)

#### 4 Forces et limites

La principale force de cette étude est l'évaluation précoce en France, dans la vraie vie sur un centre de l'utilisation de l'aflibercept, du suivi, des résultats visuels et anatomiques sur un traitement ayant eu l'AMM en 2013.

Elle fournit des informations sur les modalités de prise en charge et vient compléter les autres études de vraie vie réalisées en Europe et aux USA pour permettre une meilleure compréhension de la place de l'aflibercept dans la prise en charge de la DMLA chez des patients non sélectionnés comme dans les essais contrôlés randomisés. A ce titre, elle contribue à harmoniser nos pratiques et à les adapter aux exigences de la médecine réelle, en s'affranchissant en quelque sorte parfois de la rigueur imposée dans les études pivotales. Elle est le reflet de l'activité réelle du centre, avec des prises en charge laissées à l'appréciation des quatre rétiniologues sans règle ni protocole prédéfinis.

Cependant, le caractère rétrospectif, rend le recueil des résultats plus incertains. En effet les patients sont vus à chaque visite par des personnes différentes. Elles recueillent l'acuité visuelle de manière différente, sans forcément mesurer la meilleure acuité visuelle corrigée, mais plutôt celle avec la correction habituelle du patient. Enfin, dans certain cas le score d'acuité visuelle en échelle Monoyer était traduit en score ETDRS rendant les résultats parfois moins précis.

Les résultats sont difficiles à uniformiser du fait de :

- procédures non standardisées entre les différents médecins (dates de rendez-vous, de traitement laissées à l'appréciation de chaque rétiniologue);
- recueil de données en pratique clinique moins exhaustif que dans les essais cliniques (données recueillies selon un protocole strict et soins pris en charge pour éviter les données manquantes) ;

Cette étude est également limitée par son caractère monocentrique, simple bras, non comparatif, et donc le faible nombre de patient inclus. De plus, il existe des limitations méthodologiques évidentes, avec des durées de suivi différentes et parfois limitées à 3 mois.

D'autres études sont nécessaires pour évaluer les pratiques cliniques, pour analyser les facteurs conduisant les médecins vers un schéma de traitement, et vers une molécule en particulier. Aucune étude de grande envergure n'a pour le moment étudié d'autres schémas de traitement pour l'aflibercept que celui proposé par l'AMM. Il serait intéressant de faire des essais contrôlés randomisés prospectifs avec différents schémas de traitements.

## CONCLUSION

La mise sur le marché et le remboursement de l'aflibercept a beaucoup fait évoluer la thérapie anti-VEGF. Le vrai défi est de trouver un rythme de traitement efficace pour obtenir les résultats les plus proches possibles des études pivotales.

Dans notre étude, nous disposons donc des premiers résultats de vraie vie avec l'aflibercept, qui approchent les résultats des études cliniques randomisées, malgré le recours à des protocoles différents, parfois personnalisés et l'allongement des intervalles de surveillance. Le gain d'acuité visuelle initial à 3 mois était globalement maintenu à 12 et à 24 mois, malgré un nombre de visites plus faible que dans VIEW.

Certaines études ont montré que le rythme d'injection de l'aflibercept ne différait pas de celui du ranibizumab. En pratique clinique, avec le recul plus important qu'ont les ophtalmologistes aux Etats-Unis, il semble que l'aflibercept tende à être utilisé suivant les mêmes schémas de traitement que le ranibizumab (56). Le protocole de traitement imposé par l'AMM européenne n'est pas forcément adapté pour tous les patients. Certains ont besoin de régime flexible, de schéma de traitement et de surveillance basés sur l'activité de la maladie. A cet effet, un groupe d'expert français s'est réuni pour établir un protocole de traitement personnalisé et montrer que d'autres options peuvent être intéressantes. (*figure 12*) (65)

Le régime fixe proactif proposé par l'AMM la première année paraît cependant être une option efficace et intéressante pour le traitement de la DMLA exsudative, à la lumière de la principale étude de vraie vie publiée (53). Les années suivantes offrent un certain nombre de possibilités en ce qui concerne les schémas thérapeutiques possibles : PRN, TEE, ou traitement fixe tous les 2 mois. Appliquer le protocole de l'étude VIEW permet de diminuer le nombre de visites et un monitoring moins important la première année. Néanmoins, des schémas plus flexibles et personnalisés comme dans notre étude restent à étudier. Il est également important d'améliorer le délai entre le diagnostic et le traitement car plus il est administré précocement, plus on peut espérer conserver une bonne acuité visuelle utile.

Ces résultats restent à confirmer encore avec des études de plus grande envergure et à plus long terme. L'étude française RAINBOW permettra probablement de répondre aux questions restantes sur la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative dans la vraie vie, en dehors d'un essai clinique prospectif randomisé.

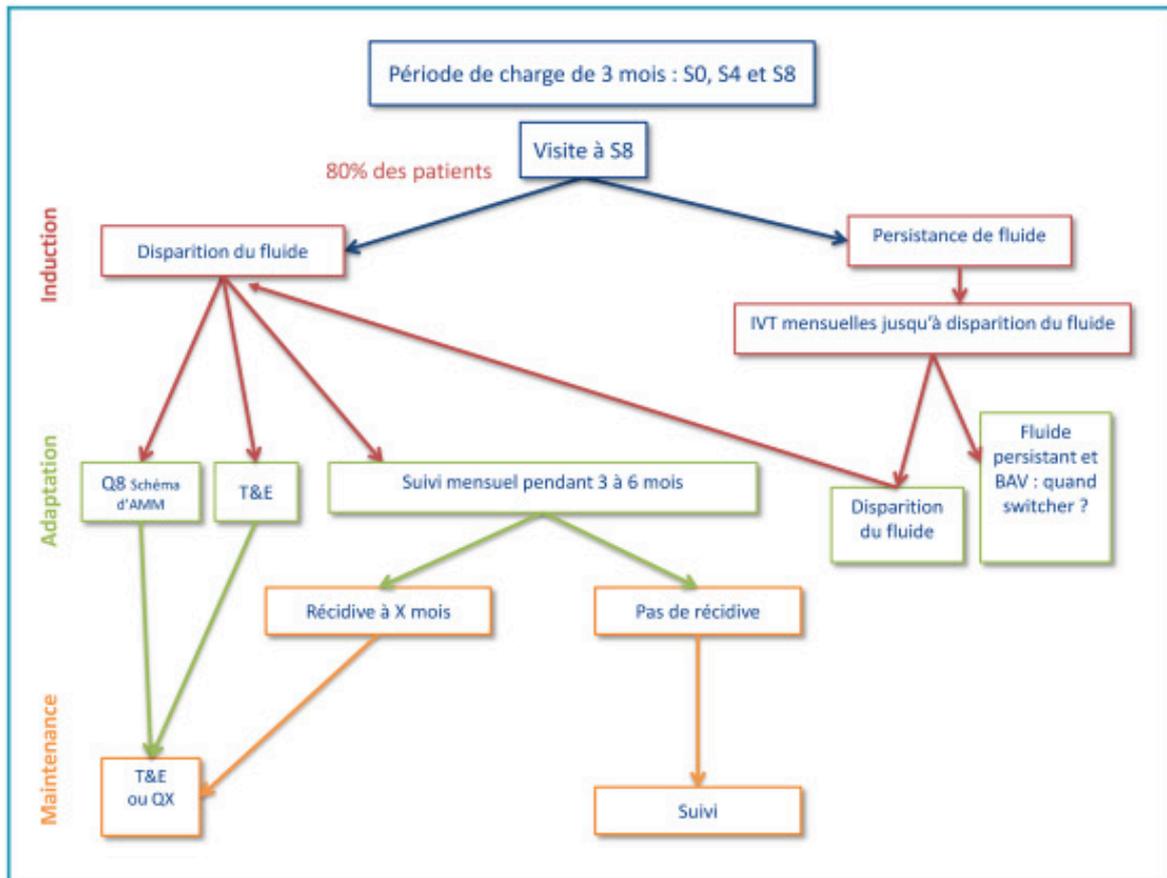


Figure 12. Algorithme thérapeutique de la DMLA avec l'aflibercept chez le patient naïf : avis d'experts

L'algorithme a été rédigé à partir des réponses des experts de la DMLA sur des décisions thérapeutiques spécifiques. Treat and Extend a été définie comme des intervalles de traitement qui sont séquentiellement allongés de deux semaines, à partir de quatre semaines ; Q8, toutes les 8 semaines ; QX, X étant la durée entre la dernière injection et la récurrence et ainsi déterminé par le médecin et selon le patient. AMM : autorisation de mise sur le marché ; BAV : baisse d'acuité visuelle ; DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge ; IVT : injection intravitréenne ; S : semaine ; T&E : Treat and Extend. Cependant, dans la majorité des cas, le schéma du bon usage est bien celui de l'AMM

## BIBLIOGRAPHIE

1. The Eye Diseases Prevalence Research Group\*. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004 Apr 1;122(4):564–72.
2. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, Chen S-J, Jonas JB, Wang JJ, et al. The Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Asians. *Ophthalmology*. 2010 May 1;117(5):921–7.
3. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997 Jan;104(1):7–21.
4. Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Bressler NM, Hawkins B, Applegate CA. The development of choroidal neovascularization in eyes with the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1999 May;106(5):910–9.
5. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1995 Feb;102(2):205–10.
6. Hirvelä H, Luukinen H, Läärä E, Sc L, Laatikainen L. Risk factors of age-related maculopathy in a population 70 years of age or older. *Ophthalmology*. 1996 Jun;103(6):871–7.
7. la Cour M, Kiilgaard JF, Nissen MH. Age-related macular degeneration: epidemiology and optimal treatment. *Drugs Aging*. 2002;19(2):101–33.
8. Gass JDM, Agarwal A, Lavina AM, Tawansy KA. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina Phila Pa*. 2003 Dec;23(6):741–51.
9. Freund KB, Ho I-V, Barbazetto IA, Koizumi H, Laud K, Ferrara D, et al. Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina Phila Pa*. 2008 Feb;28(2):201–11.
10. Spilisbury K, Garrett KL, Shen W-Y, Constable IJ, Rakoczy PE. Overexpression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in the Retinal Pigment Epithelium Leads to the Development of Choroidal Neovascularization. *Am J Pathol*. 2000 Jul;157(1):135–44.
11. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, Gaudreault J, Gragoudas ES, Michaud NA, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2002 Mar;120(3):338–46.
12. Sund M, Hamano Y, Sugimoto H, Sudhakar A, Soubasakos M, Yerramalla U, et al. Function of endogenous inhibitors of angiogenesis as endothelium-specific tumor suppressors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Feb 22;102(8):2934–9.

13. Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer*. 2002 Oct;2(10):795–803.
14. Coultas L, Chawengsaksophak K, Rossant J. Endothelial cells and VEGF in vascular development. *Nature*. 2005 Dec 15;438(7070):937–45.
15. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer*. 2008 Aug;8(8):579–91.
16. Weis SM, Cheresh DA. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. *Nat Med*. 2011 Nov;17(11):1359–70.
17. Ferrara N, Mass RD, Campa C, Kim R. Targeting VEGF-A to treat cancer and age-related macular degeneration. *Annu Rev Med*. 2007;58:491–504.
18. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD005139.
19. Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. *Mayo Clin Proc*. 2012 Jan;87(1):77–88.
20. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1991 Sep;109(9):1220–31.
21. Bressler NM, Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2001 Feb;119(2):198–207.
22. Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol*. 2001 May;131(5):541–60.
23. Das A, McGuire PG. Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. *Prog Retin Eye Res*. 2003 Nov;22(6):721–48.
24. Mitchell P, Bressler N, Doan QV, Dolan C, Ferreira A, Osborne A, et al. Estimated cases of blindness and visual impairment from neovascular age-related macular degeneration avoided in Australia by ranibizumab treatment. *PloS One*. 2014;9(6):e101072.
25. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1432–44.

26. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1419–31.
27. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik J-F, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011 May;118(5):831–9.
28. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*. 2010 Sep;150(3):315–24.e1.
29. Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Jun;119(6):1175–83.
30. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 2-Year Results. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1388–98.
31. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013 May;120(5):1046–56.
32. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1399–411.
33. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897–908.
34. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology*. 2010 Nov;117(11):2134–40.
35. Abedi F, Wickremasinghe S, Islam AFM, Inglis KM, Guymer RH. Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years. *Retina Phila Pa*. 2014 Aug;34(8):1531–8.
36. Freund KB, Korobelnik J-F, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbert E, et al. TREAT-AND-EXTEND REGIMENS WITH ANTI-VEGF AGENTS IN RETINAL DISEASES: A Literature Review and Consensus Recommendations. *Retina Phila Pa*. 2015 Aug;35(8):1489–506.
37. Rayess N, Houston SKS, Gupta OP, Ho AC, Regillo CD. Treatment Outcomes After 3 Years in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Using a Treat-and-Extend Regimen. *Am J Ophthalmol*. 2015 Jan 1;159(1):3–8.e1.
38. Chin-Yee D, Eck T, Fowler S, Hardi A, Apte RS. A systematic review of as needed versus treat and extend ranibizumab or bevacizumab treatment regimens for neovascular

- age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015 Oct 29;bjophthalmol – 2015–306987.
39. Novartis Pharma. Summary of product characteristics. Lucentis.
  40. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol*. 2008 May;92(5):667–8.
  41. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012 Jun;15(2):171–85.
  42. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2537–48.
  43. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):193–201.
  44. Summary of product characteristics. Eylea.
  45. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffer S, Delahaye-Mazza C, et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2009 Sep;148(3):409–13.
  46. Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, Zourdani A, Malbrel C, Queré S, et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina Phila Pa*. 2013 Mar;33(3):474–81.
  47. Cohen S-Y, Souied EH, Weber M, Dupeyron G, de Pouvourville G, Lievre M, et al. Patient characteristics and treatment of neovascular age-related macular degeneration in France: the LUEUR1 observational study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. 2011 Apr;249(4):521–7.
  48. Ziemssen F, Eter N, Fauser S, Bopp S, Radermacher M, Hasanbasic Z, et al. [Retrospective investigation of anti-VEGF treatment reality and effectiveness in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) in Germany: treatment reality of ranibizumab for neovascular AMD in Germany]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*. 2015 Mar;112(3):246–54.
  49. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015 Feb;99(2):220–6.
  50. Holz FG, Bandello F, Gillies M, Mitchell P, Osborne A, Sheidow T, et al. Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. *Br J Ophthalmol*. 2013 Sep;97(9):1161–7.

51. Souied EH, Oubraham H, Mimoun G, Cohen SY, Quere S, Derveloy A, et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: The TWIN Study. *Retina Phila Pa.* 2015 Sep;35(9):1743–9.
52. Weber Michel, Kodjikian Laurent, Labalette Pierre. Enquête de “vraie vie”- Premier bilan d’utilisation d’Eylea dans la DMLA humide. *Réflexions Ophtalmologiques.* 2015 Mar;Tome 20(183):28,34.
53. Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, Sivaprasad S, Johnston RL, Patel N, et al. First-Year Visual Acuity Outcomes in the United Kingdom of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology [Internet].* [cited 2015 Dec 6]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642015011173>
54. Epstein D, Amrén U. Near vision outcomes in patients with age-related macular degeneration treated with aflibercept. *Retina Phila Pa.* 2016 Feb 9;
55. Papavasileiou E, Zygoura V, Richardson T, Cortis D, Eleftheriadis H, Jackson TL. Intravitreal aflibercept (A-IVI) for the treatment of neovascular age-related macular degeneration (nv-AMD): one year experience. *Hell J Nucl Med.* 2015 Dec;18 Suppl 1:29–32.
56. Ferreira A, Sagkriotis A, Olson M, Lu J, Makin C, Milnes F. Treatment Frequency and Dosing Interval of Ranibizumab and Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice in the USA. *PLoS ONE [Internet].* 2015 Jul 24 [cited 2015 Sep 22];10(7). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4514835/>
57. Johnston SS, Wilson K, Huang A, Smith D, Varker H, Turpcu A. Retrospective analysis of first-line anti-vascular endothelial growth factor treatment patterns in wet age-related macular degeneration. *Adv Ther.* 2013 Dec;30(12):1111–27.
58. Schmid MK, Reich O, Faes L, Boehni SC, Bittner M, Howell JP, et al. Comparison of Outcomes and Costs of Ranibizumab and Aflibercept Treatment in Real-Life. *PloS One.* 2015;10(8):e0135050.
59. Maringe E, Letesson E, Duncombe A, Muraine M, Genevois O. Évaluation de l’efficacité de l’aflibercept comme traitement de la dégénérescence maculaire liée à l’âge exsudative chez des patients naïfs et « switchés ». À propos de 86 cas. *J Fr Ophtalmol.* 2016 Mar;39(3):255–60.
60. Almuhtaseb Hussein, Talks James S., Johnston Rob, Lotery Andrew J. Two Year Visual Acuity Outcomes of eyes with Neovascular Age-related Macular Degeneration treated with Aflibercept, National Aflibercept Users Group: United Kingdom. *ARVO 2016, Poster A0182.*
61. Vasquez-Alfageme C, Patel PJ, Hamilton R et al. Efficacy of aflibercept in treatment naïve neovascular age-related macular degeneration : one-year real world outcomes. *ARVO, 2015 Poster 4613.*

62. Eleftheriadou M., Vasquez-Alfageme C, Citu Maria C., Crosby-Nwaobi R.R, Sivaprasad S., Hykin P., et al. Efficacy of Aflibercept in treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration : two-year real world outcomes. ARVO 2016, Poster D0158.
63. Bayer Healthcare. Real Life of Aflibercept In France : RAINBOW data on file. ARVO 2016, Poster 524-A0161.
64. Gillies Mark, Campain Anna, Barthelmes Daniel, Simpson Judy, Arnold Jennifer, Guymer Robyn, et al. 12 months outcomes of ranibizumab v. aflibercept for neovascular AMD : Observational Study data. ARVO 2016, Poster D0158.
65. Kodjikian L, Fourmaux E, Coscas F, Dumas S, Français C, Morel C, et al. Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge : avis d'experts et algorithme thérapeutique. J Fr Ophtalmol. 2015 Sep;38(7):639–45.

## ANNEXE : Table d'équivalence des acuités visuelles

Angle visuel en minimum d'arc (angle de résolution minimum = Min Ang Reso = MAR)	LogMAR	Equivalence US Snellen	Monoyer	ETDRS (lettres lues)
40	1.6	20/800	1/40	5
32	1.52	20/630	1/30	10
25	1.4	20/500	1/25	15
20	1.3	20/400	1/20	20
16	1.22	20/320	1/16	25
12.5	1.1	20/250	1/12	30
10	1.0	20/200	1/10	35
8	0.92	20/160	1,25/10	40
6.3	0.8	20/125	1,6/10	45
5	0.7	20/100	2/10	50
4	0.6	20/80	2,5/10	55
3.2	0.5	20/63	3,2/10	60
2.5	0.4	20/50	4/10	65
2	0.3	20/40	6/10	70
1.6	0.22	20/32	6,3/10	75
1.25	0.1	20/25	8/10 (7/10)	80
1	0.0	20/20	10/10 (9/10)	85
0.80	-0.1	20/16	12,5/10	90
0.63	-0.2	20/12.5	16/10	95

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.