



HAL
open science

Évaluation en condition de vraie vie du treat and extend chez les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative au centre hospitalo universitaire d'Amiens : à propos de 40 yeux

Oman Khawaja

► To cite this version:

Oman Khawaja. Évaluation en condition de vraie vie du treat and extend chez les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative au centre hospitalo universitaire d'Amiens : à propos de 40 yeux. *Organes des sens.* 2018. dumas-02106921

HAL Id: dumas-02106921

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02106921v1>

Submitted on 23 Apr 2019

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 PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE
ANNEE 2018

Numéro de thèse : 2018 – 134

Présenté à l'université de Picardie Jules Verne
Et soutenu publiquement le 4 octobre 2018
Pour obtenir le grade de docteur en médecine
Par monsieur Oman KHAWAJA
Né le 26 novembre 1986 à Paris 14^{ème}

**EVALUATION EN CONDITION DE VRAIE VIE DU TREAT AND
EXTEND CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DEGENERESCENCE
MACULAIRE LIEE A L'AGE EXSUDATIVE AU CENTRE
HOSPITALO UNIVERSITAIRE D'AMIENS : A PROPOS DE 40 YEUX**

Présidente du Jury

Madame le Professeur Solange MILAZZO

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Monsieur le Professeur Jean Marc CONSTANS

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Nabil TARIGHT

REMERCIEMENTS

A ma chef de service, présidente de mon jury :

Madame le Professeur Solange MILAZZO

Vous m'honorez de présider mon jury et je vous en remercie. Ce fut un honneur d'être votre élève. Merci pour votre enseignement médical et chirurgical. Vous trouverez ici l'expression de mon admiration et de mon profond respect.

A mes juges :

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Votre connaissance de l'anatomopathologie en ophtalmologie nous sert au quotidien. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean Marc CONSTANS

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury et de juger mon travail. Votre étroite et confraternelle collaboration dans notre pratique de l'ophtalmologie est une grande richesse. Soyez assuré Professeur de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Soyez assuré de mon profond respect. Vos expertises dans le domaine de l'inflammation oculaire ont été d'un grand apport. Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

A mon directeur de thèse :

Monsieur le docteur Nabil TARIGHT

Tu me fais le plaisir de diriger ma thèse. Ta rigueur, ta patience, tes avis, ton haut niveau chirurgical et médical ont été un exemple pour moi. J'ai énormément appris de toi. Merci de m'avoir fait découvrir et initié à la chirurgie vitréo rétinienne.

A mes parents : C'est grâce à vous que j'y suis arrivé

A ma sœur, à ma femme, à ma tante

A toutes les personnes qui ont été présentes dans les moments difficiles : Paquita, Orline, Monique, la famille Awad, Mme et Mr Blottière,

A mes amis d'enfance : Baïla, Gabs, Gildas, Iba, Saïd, Youssef.

A mes compagnons d'externats : Ahmed (du début à la fin) Hako (c'est géré), Jo (merci pour la motivation que tu m'as transmise), Khalid, Lolo (le meilleur), , Shérine (correcteur officiel).

A tout le service d'ophtalmologie de Beauvais : Dr Chaab, Thameur et Imen. Vous m'avez fait découvrir et aimer cette merveilleuse spécialité.

A mes co internes et amis : Erwan (celui à qui j'ai tout appris ☺), Hussein (thanks for everything), Steven (AKA Gwada, merci pour le recueil de données) et William (mon ga sûr).

Heureusement que vous étiez là ☺

A tous les praticiens du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.

Aux infirmières, orthoptistes et secrétaires du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	4
I- INTRODUCTION	5
A/ Généralités.....	5
B/ Épidémiologie	6
C/ Facteurs de risques.....	6
D/ Rappel anatomique	7
E/ Physiopathologie de la DMLA exsudative	9
F/ Classification de la DMLA	13
G/ Thérapeutique dans la DMLA exsudative	18
H/ Mode d'administration des anti VEGF.....	22
I/ Protocoles thérapeutiques dans la DMLA exsudative.....	23
J/ Problématique de l'étude.....	29
II- MATERIEL ET METHODE	30
A/ Objectif principal de l'étude.....	30
B/ Objectifs secondaires.....	30
C/ Protocole expérimental	31
D/ Critères d'inclusions	31
E/ Critères d'exclusions	32
F/ Recueil des données	32
G/ Modalité de prise en charge.....	33
H/ Analyste statistique.....	38
III- RESULTATS.....	39
A/ Nombre de patients étudiés.....	39
B/ Résultats en terme d'acuité visuelle.....	43
C/ Caractéristiques du suivi des patients	48
D/ Complications graves	51
IV- DISCUSSION.....	52
V- CONCLUSION	57
V- BIBLIOGRAPHIE	58

I- INTRODUCTION

A/ Généralités

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est un vieillissement anormalement rapide et important de la partie centrale de la rétine que l'on appelle la macula. Cette zone sensible permet la vision centrale et fine. Dans la DMLA, les cellules rétinienne à l'origine de la transmission de l'information au système au nerveux central sont altérées.

Les premiers signes anatomiques de DMLA peuvent débuter à partir de cinquante ans mais sont souvent asymptomatiques dans un premier temps. Puis apparait une baisse d'acuité visuelle accompagnée de déformation des objets que l'on appelle métamorphopsie et/ou d'un scotome.

Il existe 2 formes de DMLA : la forme sèche ou atrophique (qui est plus fréquente) et la forme humide ou exsudative (qui est plus grave). Cette dernière est souvent associée à un risque de perte visuelle centrale sévère, bilatérale, par l'apparition de néo-vaisseaux sous rétinien, d'hémorragies et d'exsudats.

Laissées sans traitement, les formes sévères de DMLA exsudatives conduisent inéluctablement vers une baisse de l'acuité inférieure à 1/20^{ème} (on parle alors de cécité légale).

Cependant, depuis l'apparition des IVT par anti VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor), le pronostic visuel s'est nettement amélioré dans les formes exsudatives de la DMLA, au dépend d'un suivi régulier et quasi mensuel.

Ce suivi s'avère lourd pour le patient, (souvent très âgé, avec de multiples pathologies) et pour les services d'ophtalmologie qui se retrouvent vite saturés.

Le challenge dans cette pathologie est de simplifier le protocole de traitement, d'instaurer un suivi plus léger pour les patients, et de fluidifier le circuit patient au sein des consultations d'ophtalmologie. Cette simplification de la prise en charge n'est acceptable que si elle n'entraîne pas de perte visuelle chez le patient comparativement aux études pivotales.

B/ Épidémiologie

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de malvoyance dans les pays industrialisés après l'âge de 50 ans [1]. La prévalence augmente exponentiellement avec l'âge et on estime que 30 à 50 millions de personnes en sont affectées dans le monde [2]. L'âge est le principal facteur de risque de DMLA et la majorité des études montrent que l'incidence, la prévalence et la progression de toutes les formes de DMLA ou de maculopathie liée à l'âge augmentent (MLA) [3]. En France, on estime que plus de 600 000 personnes sont atteintes de DMLA (Delcourt et al. Rapport SFO 2007).

C/ Facteurs de risques

La DMLA est une maladie multifactorielle et polygénique, associant des facteurs de risques génétiques, environnementaux et liés au mode de vie.

Parmi ces derniers, on compte comme facteur de risque le tabac admis de façon plus consensuelle, avec un effet dose souvent retrouvé dans les études. [4]

On enregistre également des variations importantes en termes de prévalence, d'incidence et de forme clinique selon la population. En effet, la prévalence de la DMLA varie selon l'origine ethnique : 2,4% chez les sujets mélanodermes, 4,2% chez les hispaniques, 4,6 chez les asiatiques et 5,4% chez les caucasiens [5]. Une plus faible prévalence de la DMLA chez les mélanodermes a été confirmée dans d'autres études [6][7].

Le sexe ne semble pas être un facteur de risque [8], et les études sont plutôt contradictoires à ce sujet.

Les facteurs de risques cardio-vasculaires ainsi qu'une carence en aliments antioxydants sont également reconnus comme étant des facteurs de risques de DMLA.[9]

D/ Rappel anatomique

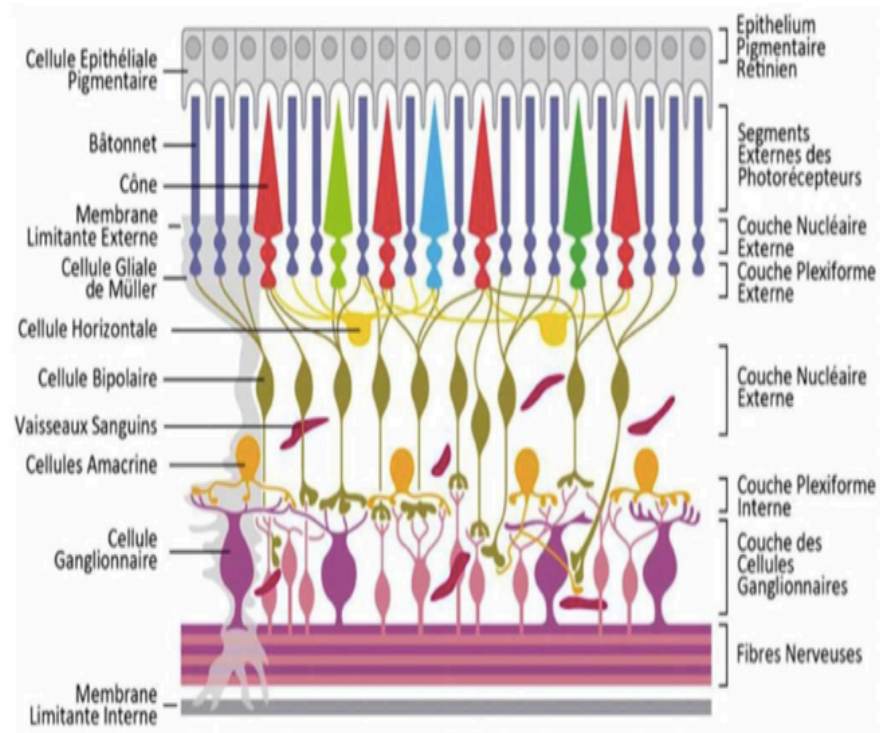
La rétine est la première étape importante du traitement des stimuli lumineux, grâce à plusieurs couches de neurones. Cette étape est ensuite suivie d'un message électrique qui va traverser le nerf optique pour finalement atteindre les voies optiques jusqu'au lobe occipital, où il sera traduit en image.

La macula est une partie de la rétine définie comme étant l'aire comprise entre les arcade vasculaires temporale supérieure et inférieure. En son centre, on définit la fovéa, avasculaire, qui permet de maintenir une vision centrale et de discerner les détails.

La rétine est organisée en dix couches formant la neurorétine (figure 1):

- **L'épithélium pigmentaire rétinien (EPR)**, constitué d'une couche monocellulaire qui repose sur la membrane de Bruch. Cette membrane sépare l'EPR de la choriocapillaire.
- **La couche des cellules photoréceptrices** est subdivisée en segments interne et externe.
- **La membrane limitante externe.**
- **La couche nucléaire externe**, formée par les corps cellulaires des photorécepteurs.
- **La couche plexiforme externe**, qui comprend les synapses formées entre les PR et les cellules horizontales.
- **La couche nucléaire interne**, composée par les corps cellulaires des cellules bipolaires, horizontales, amacrines et gliales de Müller.
- **La couche plexiforme interne** qui comprend les synapses formées entre les cellules bipolaire, amacrine et ganglionnaire.
- **La couche des cellules ganglionnaires**, qui vont former la couche de fibres nerveuses avec leurs axones.
- **La couche des fibres nerveuse** qui vont former le nerf optique.
- **La membrane limitante interne**, qui contient les pieds des cellules gliales de Müller.

Figure 1 : Anatomie de la rétine .



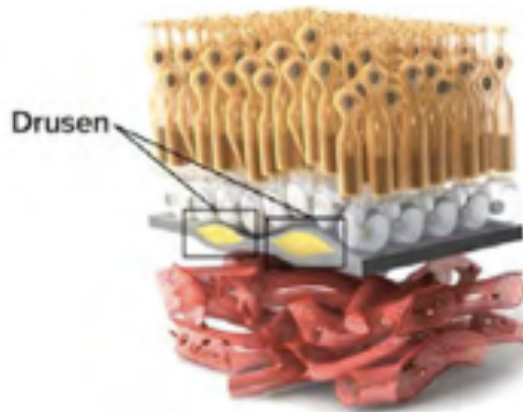
D'après Rigaudière F . Science of Amd. Genève. [en ligne]. HON. 2011. Consulté le 25 juin 2018. Mise à jour le 15 juillet 2013. Disponible sur www.scienceofamd.org

E/ Physiopathologie de la DMLA exsudative

Étape 1 : Formation de drusen (figure 2)

En vieillissant, la lipofuscine, produit de dégradation des segments externes de photorécepteurs, s'accumule dans les cellules de l'EPR pour former des dépôts appelés drusen au niveau de la Membrane de Bruch.

Figure 2 : Représentation schématique des drusen.

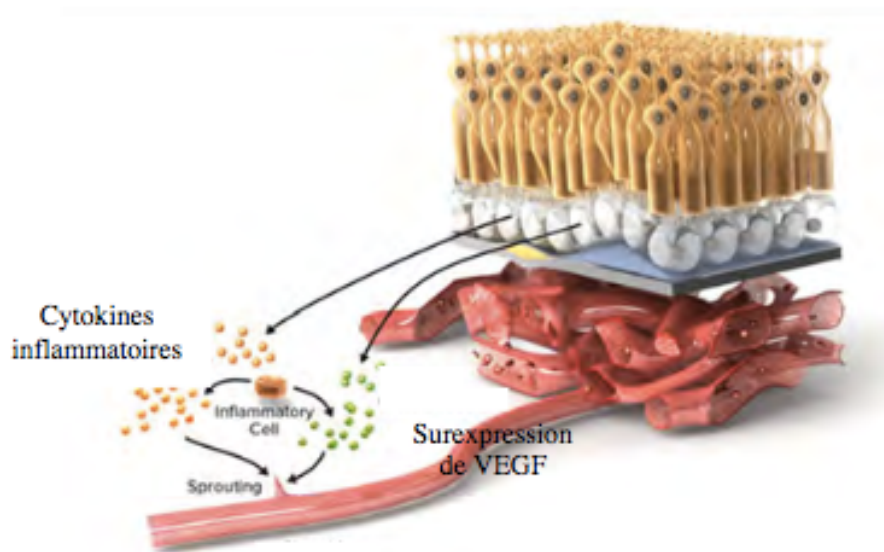


D'après Rigaudière F . Science of Amd. Genève. [en ligne]. HON. 2011. Consulté le 25 juin 2018. Mise à jour le 15 juillet 2013. Disponible sur www.scienceofamd.org

Étape 2 : Inflammation et libération du VEGF (figure 3)

Lors de l'accumulation, les drusen vont générer une inflammation qui va faire libérer par l'EPR des cytokines inflammatoires et parallèlement une surexpression du VEGF.

Figure 3 : Inflammation et surexpression de VEGF.



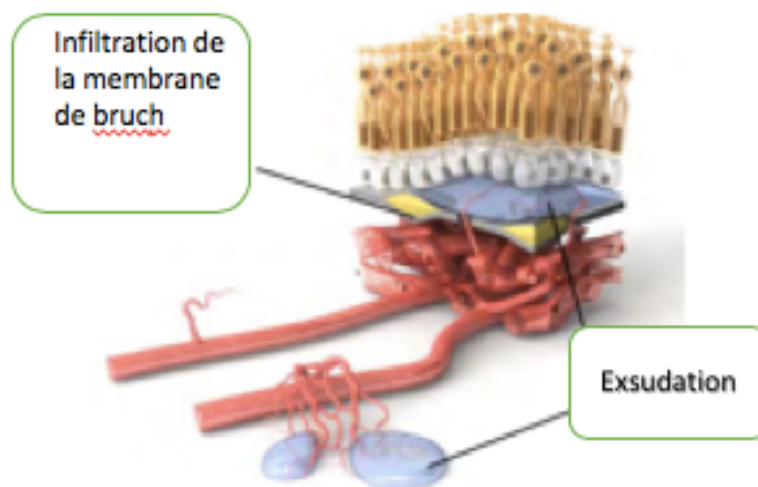
D'après Rigaudière F . Science of Amd. Genève. [en ligne]. HON. 2011. Consulté le 25 juin 2018. Mise à jour le 15 juillet 2013. Disponible sur www.scienceofamd.or

Étape 3 : Angiogenèse (figure 4)

Le VEGF diffuse alors dans les choriocapillaires et stimule la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins : c'est l'angiogenèse. Ces néo-vaisseaux s'étendent et infiltrent la membrane de Bruch. C'est le début de la DMLA Exsudative.

La surexpression et la liaison du VEGF à ses récepteurs sur les cellules endothéliales favorise la croissance vasculaire et entraîne une augmentation de la perméabilité avec une diffusion de fluide (œdème) dans la rétine neurosensorielle favorisant la croissance vasculaire. Le facteur de croissance placentaire (PIGF) agit en synergie avec le VEGF dans ces processus.[10]

Figure 4 : Exsudation des vaisseaux choroïdiens.

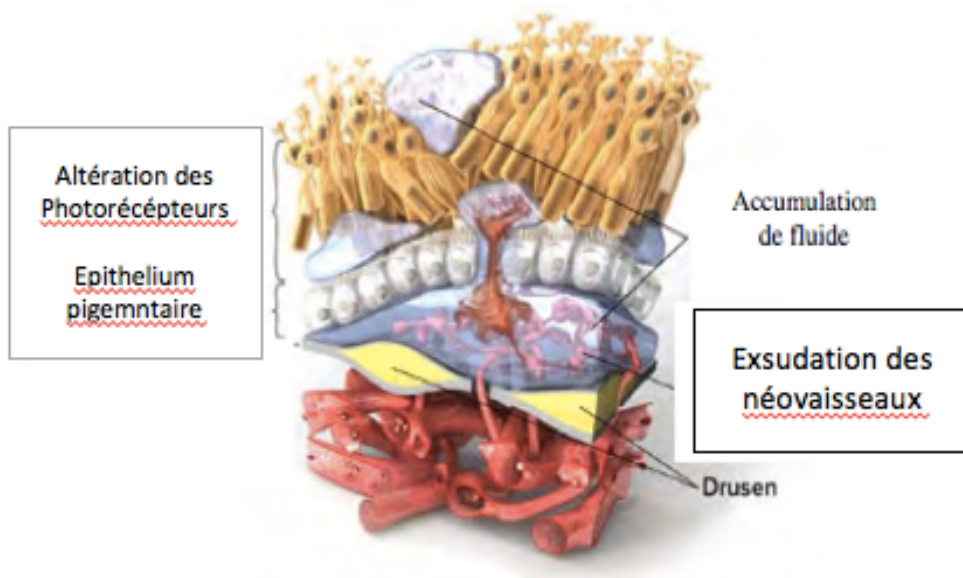


D'après Rigaudière F . Science of Amd. Genève. [en ligne]. HON. 2011. Consulté le 25 juin 2018. Mise à jour le 15 juillet 2013. Disponible sur www.scienceofamd.org

Étape 4 : DMLA exsudative avancée (figure 5)

L'exsudation va engendrer une destruction des PR. Les néo-vaisseaux peuvent ainsi entraîner des hématomas maculaires de très mauvais pronostic.

Figure 5 : Néo-vascularisation dans la DMLA.



D'après Rigaudière F . Science of Amd. Genève. [en ligne]. HON. 2011. Consulté le 25 juin 2018. Mise à jour le 15 juillet 2013. Disponible sur www.scienceofamd.org

F/ Classification de la DMLA

Il existe différentes formes de DMLA et une classification établie par L'AREDS (Age Related Eye Disease Study) est en vigueur.

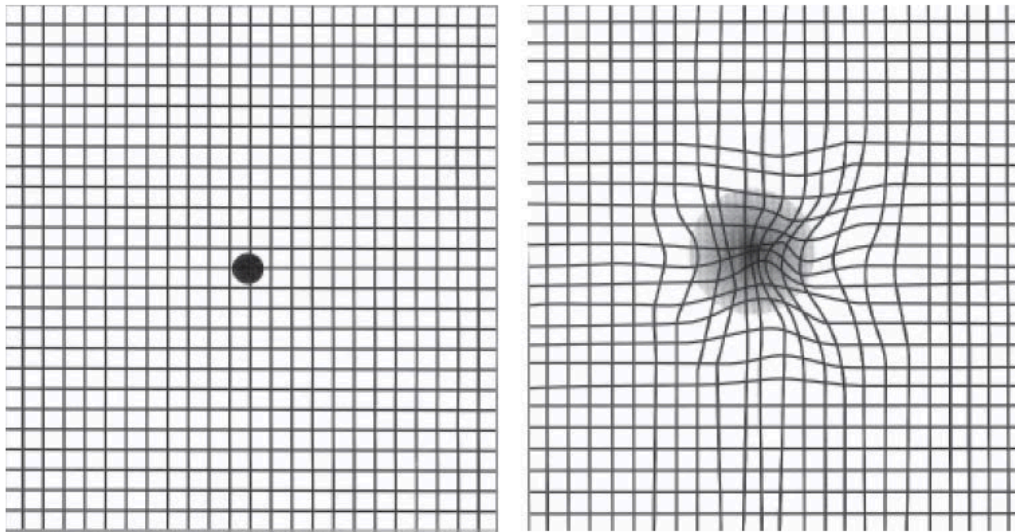
la DMLA atrophique

Elle est souvent bilatérale, symétrique et d'évolution lente et associée à une conservation de l'acuité visuelle jusqu'à l'atteinte de la fovea [11]. On ne recense aucun traitement médicamenteux qui a prouvé son efficacité. Seul l'alimentation et le contrôle des facteurs de risques permettraient de ralentir son évolution.

Sur le plan clinique le patient peut présenter :

- Une baisse d'acuité visuelle avec un syndrome maculaire en cas d'atteinte fovéolaire (baisse d'acuité visuelle, scotome central, métamorphopsie) ;
- La grille d'Amsler (figure 6) permet une auto-surveillance de la part du patient.
- Des drusen au fond d'œil ou une atrophie géographique (figure 7) ;
- La tomographie à cohérence optique (OCT) ne retrouve pas d'exsudation mais une atrophie maculaire.

Figure 6: Grille d'Amsler. (À gauche visualisation normal. À droite apparition d'un scotome ainsi que de métamorphopsies).



*D'après Marc Amsler. SNOF. [en ligne]. Mulhouse : Activis, 2012, [consulté le 25 juin 2018].
Disponible sur <http://www.snof.org/encyclopedie/dmla-dégénérescence-maculaire-liée-à-l'age>*

Figure 7 : Rétinographie d'une DMLA.



Rétinographie issue du service d'ophtalmologie, CHU d'Amiens (Pr Milazzo)

La DMLA exsudative :

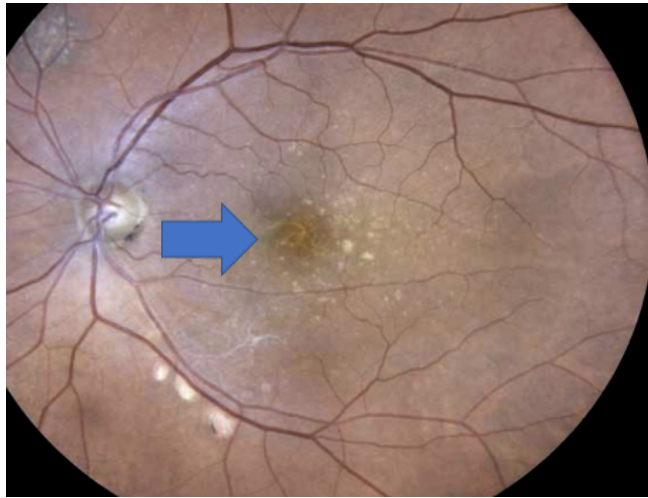
Il s'agit de la forme clinique la plus sévère avec une baisse d'acuité visuelle importante associée à des métamorphopsies et un scotome. Elle est caractérisée par le développement de néo-vaisseaux provenant de la choroïde. Il existe principalement trois types de néo-vaisseaux choroïdiens :

- Type 1 ou occultes ou sous épithéliaux qui se développent entre la membrane de Bruch et l'EPR. Ils représentent 85% des néo-vaisseaux ;
- Type 2 ou visibles ou pré-épithéliaux qui se développent en avant de l'EPR. Ils représentent 15% des néo-vaisseaux ;
- Type 3 ou les anastomoses chorio-rétinienne. Ils représentent moins de 1% des néo-vaisseaux.

Le diagnostic se fera via l'imagerie multimodale :

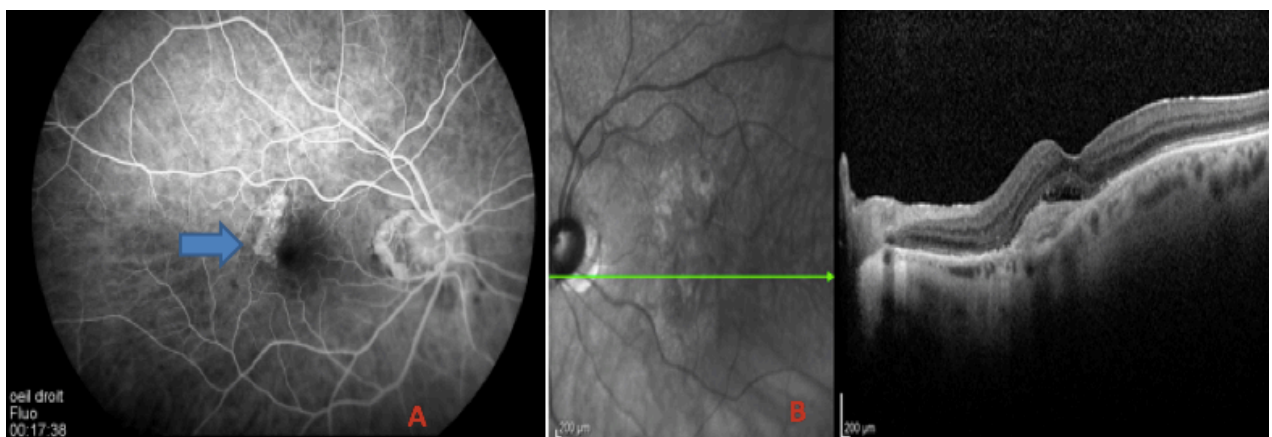
- Les photos du fond d'œil où sont identifiés des hémorragies, des drusen, et parfois une membrane néo-vasculaire (figure 8) ;
- Une angiographie à la fluorescéine (figure 9 A) où l'on y met en évidence un hyperfluorescence avec diffusion tardive posant le diagnostic de certitude de la DMLA exsudative
- Un OCT maculaire : une exsudation est visible via un décollement sévère rétinien et/ou un œdème intra-rétinien (figure 9 B). L'OCT maculaire est l'examen indispensable pour le diagnostic et le suivi des patients atteints de DMLA
- Un OCT angiographie : permet de voir un néo-vaisseaux sans présager leur caractère quiescent ou actif car ne met pas en évidence la diffusion (figure 10).

Figure 8 : Rétinographie couleur d'une DMLA exsudative avec membrane néo-vasculaire.
(La flèche bleue désigne la membrane néo-vasculaire).



Rétinographie issue du service d'ophtalmologie, CHU d'Amiens (Pr Milazzo)

Figure 9: Imagerie multimodale d'une DMLA exsudative.
Angiographie à la fluorescéine (A): la flèche bleue met en perspective une diffusion témoignant d'un néo-vaisseaux visible. Coupe OCT maculaire (B): identification d'un décollement séreux rétinien et d'un œdème rétinien.



*Angiographie rétinienne et coupe OCT maculaire issue du service d'ophtalmologie,
CHU d'Amiens (Pr Milazzo)*

Figure 10 : Néo-vaisseau choroïdien visualisé en OCT angiographie.

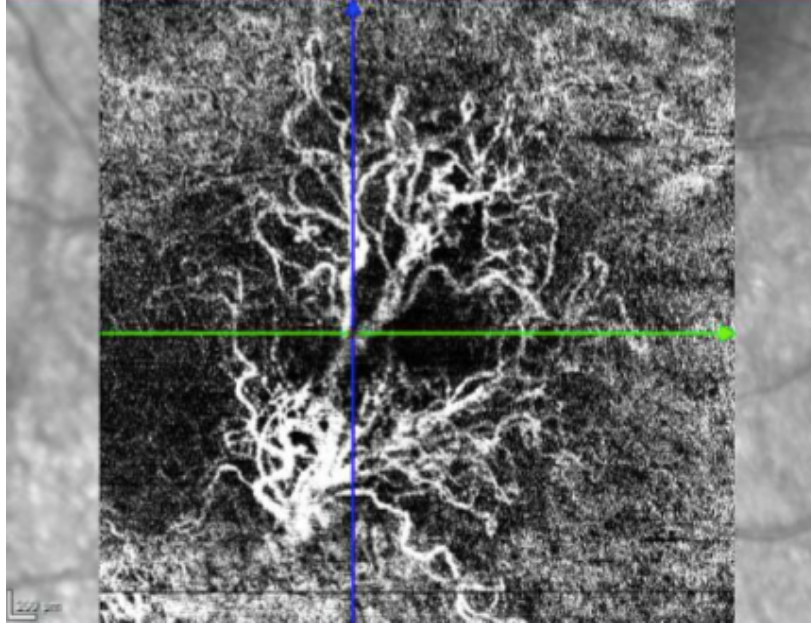


Image issue du service d'ophtalmologie, CHU d'Amiens (Pr Milazzo)

Tableau 1 : Classification simplifiée de l'AREDS.

Catégorie 1	Pas de dégénérescence maculaire liée à l'âge : <ul style="list-style-type: none">• aucun ou quelques petits drusen (diamètre inférieur à 63 µm)
Catégorie 2 : MLA	Un ou plusieurs des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none">• multiples petits drusen ;• quelques drusen de diamètre entre 63 et 125 µm ;• ou anomalies de l'épithélium pigmentaire.
Catégorie 3 : DMLA	Un ou plusieurs des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none">• multiples drusen de diamètre entre 63 et 125 µm et au• moins un drusen de diamètre supérieur à 125 µm ;ou atrophie géographique excluant la fovéa.
Catégorie 4 : DMLA avancée	Atrophie géographique touchant la fovéa et/ou la présence d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative.

HAS – Haute autorité de santé [en ligne]. Saint Denis : Haute Autorité de santé [consulté le 25 juin 2018]. Mise à jour en juin 2012. Disponible sur <https://www.has-sante.fr>

G/ Thérapeutique dans la DMLA exsudative

Les premiers traitements de la DMLA exsudative ont donné des résultats décevants aussi bien fonctionnels qu'anatomiques (photothérapie dynamique, photocoagulation laser) [12][13]

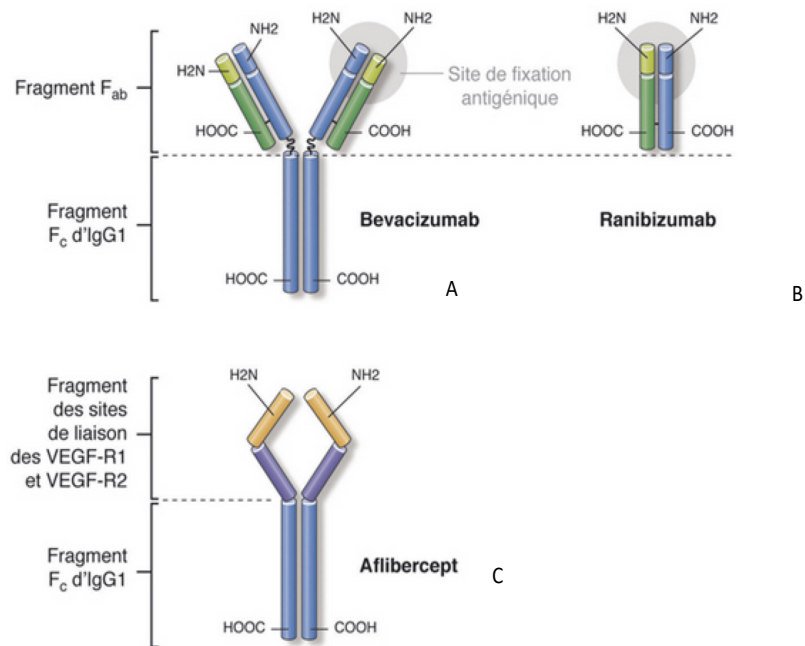
C'est avec l'introduction des traitements anti VEGF que la prise en charge de la DMLA exsudative a été modifiée. L'IVT a été rapidement adoptée par les ophtalmologistes et, grâce à ces traitements on note un recul de la prévalence de la cécité légale en lien avec cette pathologie [14]. L'inhibition du VEGF peut bloquer de manière temporaire mais efficace le processus pathologique d'angiogenèse choroïdienne et ainsi restaurer la rétine anatomiquement et fonctionnellement [15].

Le Bevacizumab (Avastin®) a été le premier anti VEGF utilisé fin 2005 surtout dans les pathologies néoplasiques mais n'a jamais eu l'AMM dans le traitement de la DMLA exsudative. Il s'agit d'un anticorps complet de type immunoglobuline G1 comprenant un domaine constant (F_c) glycosylés et deux sites de liaisons antigéniques (F_{ab}) (figure 11-A et 12-B).

Le Ranimizumab 0,5mg (Lucentis®) est le premier anti VEGF dans le traitement de la DMLA exsudative ayant eu l'AMM en janvier 2007 spécifiquement pour une utilisation endo-oculaire. Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal humanisé qui possède une affinité pour toutes les iso-formes du VEGF-A et empêche sa liaison à ses récepteurs (VEGFR 1 et VEGFR2) (figure 1 A-B et figure 12 A).

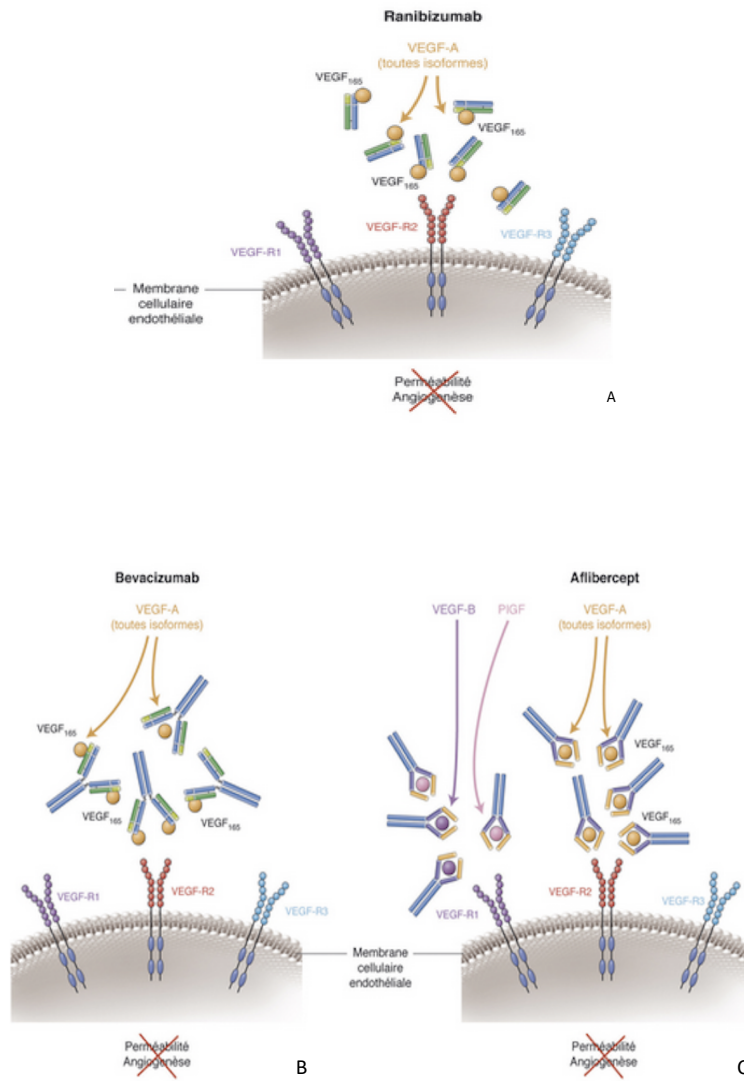
L'afibercept 2mg (Eylea®) est un second traitement anti VEGF de la DMLA exsudative sorti en France en 2013. Il s'agit d'une protéine de fusion comprenant un fragment du site de liaison du VEGF-R1 et un fragment du site de liaison VEGF-R2, fusionnée à un fragment F_c d'Ig G1 humaine, capable de se lier au VEGF-A et PIGF A et B. Cette liaison permet l'inhibition de la croissance et de la prolifération cellulaire par blocage de l'interaction de ces ligands angiogéniques avec leur récepteurs présents à la surface des cellules endothéliales (figure 11-C et 12-C).

Figure 11 : Structure des 3 principaux anti VEGF utilisée en ophtalmologie.



Creuzot-Garcher C, Massin P, Œdèmes Maculaires, Issy les Moulineaux, Elsevier Masson, 2016. p. 181-182.

Figure 12 : mode d'action des 3 principaux antiVEGF.



Creuzot-Garcher C, Massin P, Oedèmes Maculaires, Issy les Moulineaux, Elsevier Masson, 2016. p. 181-182.

H/ Mode d'administration des anti VEGF

Les anti VEGF (Aflibercept et ranimizumab) s'injectent en intra vitréen dans une salle dédiée. Le patient y est installé avec une surblouse. Une anesthésie locale par instillation d'un collyre (oxyburpocaïne) puis une désinfection soigneuse de l'hémiface de l'œil traité et du cul de sac conjonctival à la povidone iodée est réalisée pendant 2 minutes. Un champ stérile est ensuite posé sur l'œil à injecter avec mise en place d'un écarteur de paupière. L'injection d'un volume de 0,05 cc d'anti VEGF via une seringue stérile et une aiguille de 30 gauge est ensuite réalisée par l'ophtalmologiste à 3,5 ou 4mm du limbe (selon que le patient soit opéré ou pas de sa cataracte) à l'aide d'un compas (figure 13 et 14).

Figure 13 : Photo d'une IVT.



Photo issue du service d'ophtalmologie, CHU d'Amiens (Pr Milazzo).

Figure 14 : schématisation d'une IVT.



D'après Rigaudière F . Science of Amd. Genève. [en ligne]. HON. 2011. Consulté le 25 juin 2018. Mise à jour le 15 juillet 2013. Disponible sur www.scienceofamd.org

I/ Protocoles thérapeutiques dans la DMLA exsudative

Il existe actuellement 3 protocoles de traitement : un schéma fixe (qui correspond au schéma d'AMM), un schéma réactif et un schéma proactif. Le point commun de ces protocoles est la présence d'une phase d'induction comprenant 3 IVT mensuelles initiales. Celles-ci sont administrées chez tout patient naïf pour lequel le diagnostic de DMLA exsudative est posé.

Protocole fixe

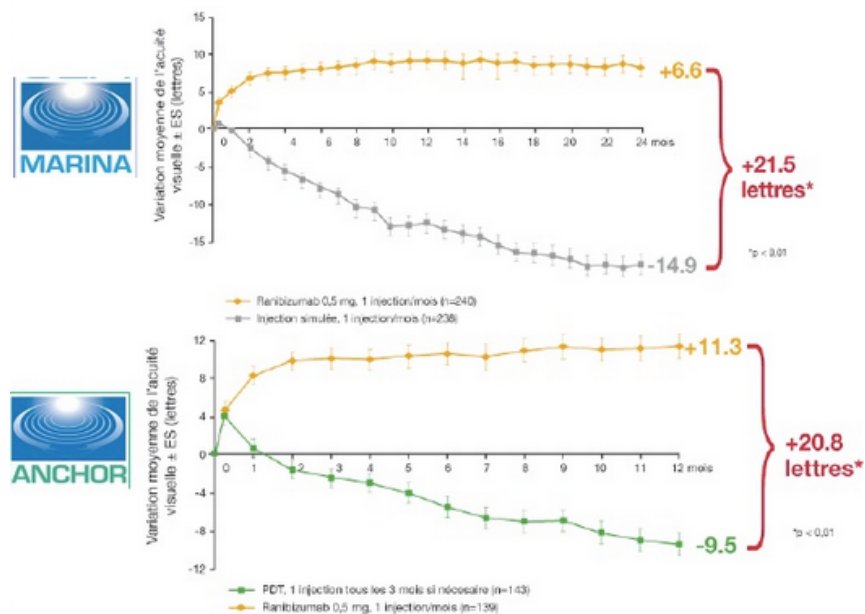
Il s'agit de réaliser des IVT mensuelles selon un délai thérapeutique fixe ne se modifiant pas en fonction des résultats fonctionnels ou anatomiques du patient. C'est avec ce schéma thérapeutique que les anti VEGF ont été étudiés dans les études pivotales.

L'évaluation initiale du ranimizumab (Lucentis®) dans la DMLA néo-vasculaire reposait sur trois études de phase III, randomisées, en double aveugle, comparatives versus des IVT simulées (études MARINA et PIER[16][17]), ou versus PDT par vertéporfine (étude de non infériorité ANCHOR[18][19]). Les études initiales ANCHOR et Marina (figure 15) ont évalué l'efficacité du ranimizumab en IVT mensuelle fixe avec des résultats meilleurs et significatifs à 24 mois dans le groupe ranimizumab.

L'étude PIER (figure 16) a évalué a quant à elle évalué un schémas d'IVT mensuel fixe comparant le ranimizumab versus un placebo. Le groupe ranimizumab démontre une perte en nombre de lettres significativement plus faible[16].

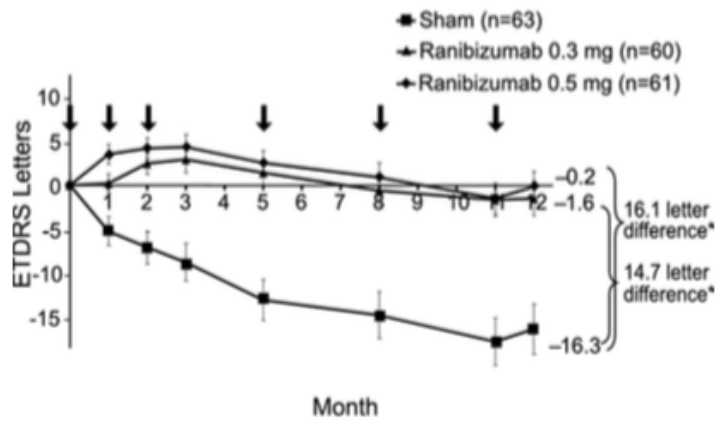
L'étude EXCITE n'a pas réussi à prouver la non infériorité du ranimizumab 0,3 mg/0,5 mg en IVT trimestrielles en comparaison aux IVT mensuelles (24 mois)[20].

Figure 15 : Résultats de l'étude MARINA et ANCHOR.



Rosenfeld PJ & al / Brown DM & al. N Engl J Med. 2006 ;355(14) :1419-44

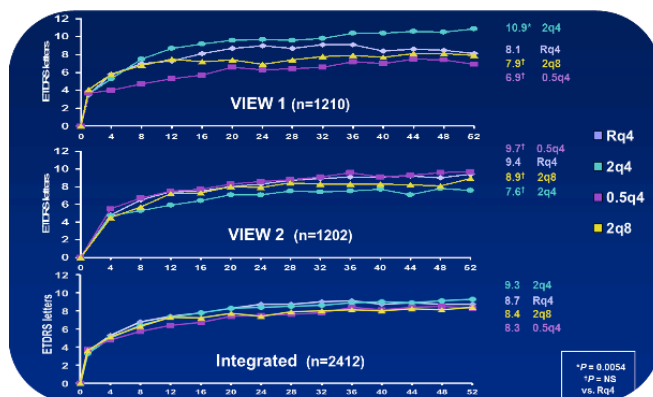
Figure 16: Résultats de l'étude PIER à 12 mois.



Regillo & al. PIER Study year 1 Am. J. Ophthalmol. 2008 ;145 (2) :239-248

L'aflibercept (Eylea®) a été comparé au ranibizumab dans deux études (VIEW 1 et VIEW 2) de non infériorité, randomisées en double aveugle, chez des patients atteints de DMLA exsudative rétro-fovéolaire (figure 17). Aucune différence significative n'a été observée entre les traitements sur les critères secondaires mesurés à 52 semaines : variation de l'acuité visuelle, pourcentage de patients ayant gagné au moins 15 lettres (de l'ordre de 30% dans les deux études) et qualité de vie [21].

Figure 17: Résultats sur le critère de jugement principal.
des études pivotales VIEW 1 et VIEW 2.

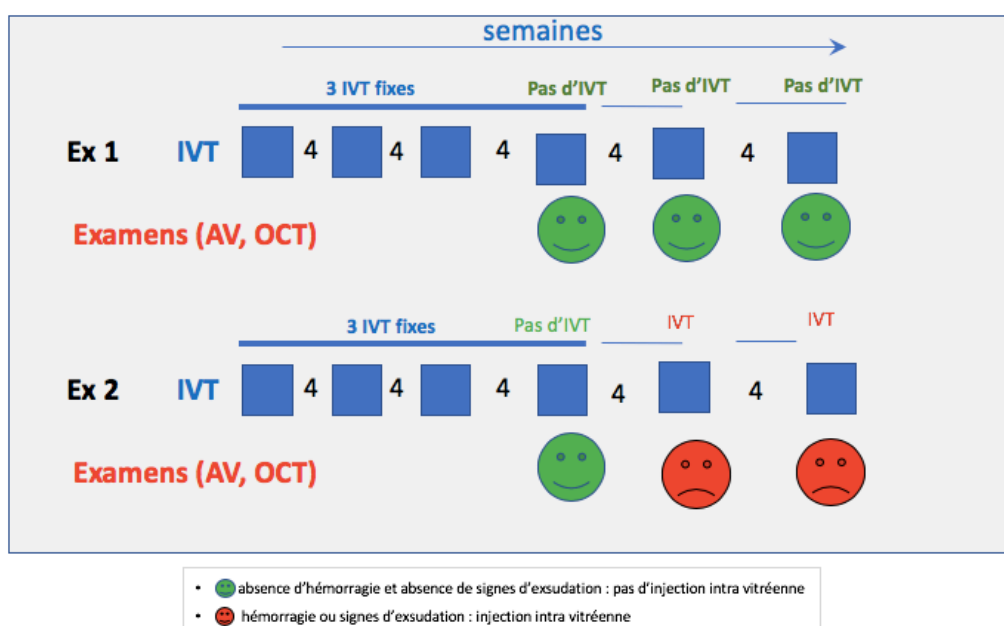


Protocoles réactifs :

Le « pro re nata » (PRN) est un protocole réactif : il repose sur un rythme de contrôle fixe mensuel : après la phase d'induction de 3 IVT mensuelles, l'indication au retraitement par IVT est basée sur les critères anatomiques (réapparition et/ou persistance de signes exsudatifs tels que hémorragies, logettes, décollement séreux rétinien)[22] (figure 18).

L'étude HARBOR ne soulignait pas de différence significative entre le groupe de patients qui avaient un traitement mensuel fixe et celui traité en PRN après 3 IVT mensuelles initiales [23]. Cependant, ce traitement demeure contraignant et pourrait induire un risque de perte de chance du fait du délai entre l'indication de retraitement et l'IVT (l'IVT ne se faisant pas le jour de la visite).

Figure 18: Représentation du protocole PRN.

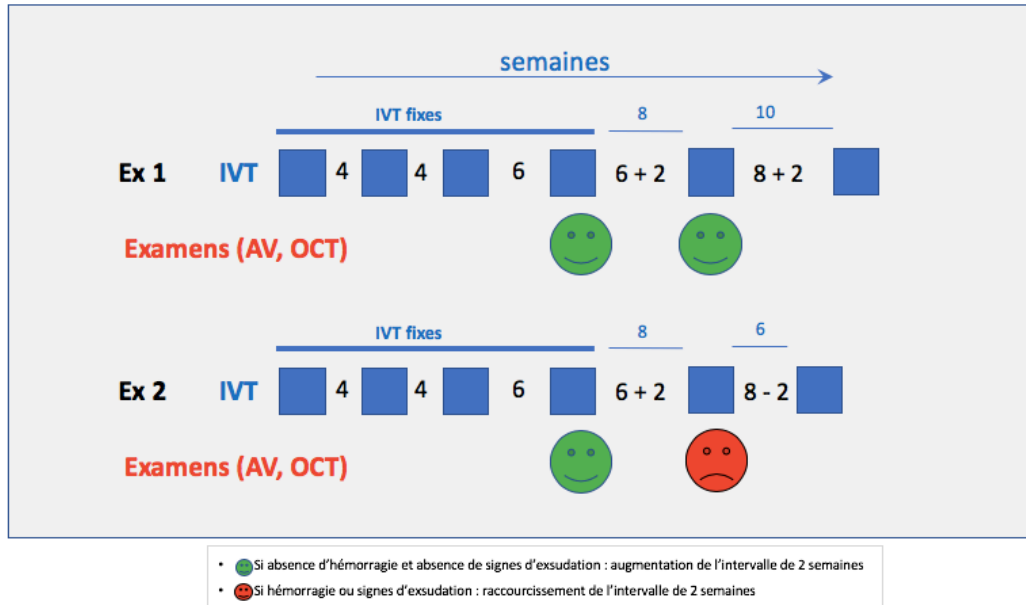


Protocole proactifs :

Il s'agit principalement du « Treat and extend » (TAE). C'est un protocole thérapeutique proactif où, après avoir eu une période de traitement en PRN (de 6 mois à 1 an), on estime un intervalle libre entre deux récurrences. Le patient est ensuite traité systématiquement à chaque contrôle et s'il ne présente aucun signe d'exsudation, l'intervalle entre deux consultations est augmenté de deux semaines. En revanche si des signes d'exsudation apparaissent ou persistent, cet intervalle est diminué de deux semaines. A noter que l'intervalle entre deux IVT est de 4 semaines minimum et 12 semaines maximum (figure 19). Dans ce protocole, le traitement est fixe et systématique, c'est seulement l'intervalle de récurrence (IDR) entre les IVT qui varie.

Plusieurs études américaines et australienne ont démontré une non infériorité en terme d'acuité visuelle et un nombre de consultations moins important [24][25][26][27].

Figure 19 : Schématisation du protocole TAE.



Il existe aussi le protocole « Observe and Plan » qui repose sur le principe selon lequel le délai de réactivation exsudative après la phase d'induction va conditionner les futurs intervalles de récurrence. Les patients vont ainsi recevoir une série de 3 IVT systématiques de l'intervalle défini pendant la période d'observation suivant la phase d'induction, diminué de 2 semaines. A la fin de cette série d'IVT, s'il persiste une activité néo-vasculaire, 3 IVT systématiques sont réalisées avec un intervalle encore diminué de 2 semaines. Néanmoins, en l'absence d'exsudation, l'intervalle croît de deux semaines [28][29].

J/ Problématique de l'étude

Comme vu précédemment, les études avec schémas fixe (MARINA ET ANCHOR) ont eu de très bon résultats en terme d'acuité visuelle. Cependant en 2007 Richard Spaide souligne la charge financière et émotionnelle pour le patient qu'implique un tel traitement [30]. En effet pour bon nombre de patients, les IVT sont considérées comme une épreuve stressante.

Avec l'étude PRONTO il a été démontré via un schéma réactif qu'il était possible de diminuer le nombre d'IVT en conservant des résultats non inférieurs en terme d'acuité visuelle. Cependant, du fait de la nécessité d'un suivi mensuel, les consultations n'étaient pas allégées.

C'est alors que Spaide a eu l'idée d'un traitement proactif qu'il a appelé « Treat and Extend ». L'avantage de ce schéma étant de diminuer le nombre d'IVT et le nombre de visites et donc d'augmenter l'observance. De plus, dans ce schéma, le patient sera toujours traité, il n'y aura pas de délai entre la diagnostic de la récurrence et l'instauration du traitement [30].

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité du protocole TAE dans le service d'ophtalmologie du CHU D'Amiens et de le comparer au PRN (protocole réalisé jusqu'à présent dans la DMLA exsudative).

II- MATERIEL ET METHODE

A/ Objectif principal de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer en condition de vraie vie l'acuité visuelle à un an des patients atteints de DMLA exsudative traités en TAE par anti VEGF.

B/ Objectifs secondaires

En terme d'acuité visuelle, évaluer :

- Le pourcentage de patients ayant gagné plus de 15 lettres ;
- Le pourcentage de patients perdant moins de 15 lettres ;
- L'association entre l'évolution de l'acuité visuelle et le type d'anti VEGF reçu ;
- La différence d'acuité visuelle entre les sous-groupes aflibercept et ranimizumab.

En terme d'IVT, évaluer :

- Le nombre d'IVT moyen dans chaque protocole;
- La répartition des IVT au cours du temps ;
- L'évolution du nombre d'IVT en fonction du protocole thérapeutique.

En terme modalités de prise en charge, évaluer :

- Le nombre moyen de visite en fonction de chaque protocole ;
- Le délais moyen entre chaque visite selon le protocole thérapeutique ;
- Le délai moyen entre le diagnostic de récurrence de DMLA exsudative et la réalisation de l'IVT.

Évaluer les complications graves:

- Hypertonie oculaire définie comme un tonus > 25mmHg ;
- Endophtalmie ;
- Inflammation oculaire ;
- Accidents vasculaires aigus ischémiques.

C/ Protocole expérimental

Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle, non interventionnelle, monocentrique, de non infériorité, comparant des patients suivis pour une DMLA exsudative traités par anti VEGF (ranimizumab et/ou aflibercept) de l'unité rétinienne du service d'ophtalmologie du centre hospitalier universitaire d'Amiens entre mai 2016 et août 2018 et ayant eu au moins un an de traitement en protocole PRN avant d'être traités selon le protocole TAE durant un an.

D/ Critères d'inclusions

Étaient inclus tous les patients accompagnés des caractéristiques suivantes :

- Patients de plus de 50 ans présentant une DMLA exsudative, diagnostiquée par un ophtalmologiste du service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens, ayant présenté un des critères suivants : drusens et/ou hémorragies au fond d'œil, logettes intra rétinienne et/ou décollement séreux rétinien à l'OCT) ;
- Patients ayant eu un an de traitement en protocole TAE après avoir eu au préalable au moins un an de traitement en protocole PRN ;
- Aucun consentement n'était nécessaire car il s'agissait d'une étude rétrospective.

E/ Critères d'exclusions

Étaient exclus de notre étude tous les patients présentant au moins un des critères suivant :

- Pathologies ophtalmologiques concomitantes ayant une répercussion importante sur l'acuité visuelle (hémorragie intra vitréenne, inflammation intra oculaire, rétinopathie diabétique, maculopathie diabétique, néo-vaisseaux du myope fort, néo-vaisseaux idiopathique, occlusion veineuse rétinienne, chorioretinite sérieuse centrale).
- Les patients ayant déjà reçu un traitement par laser focal et/ou par visudyne.

F/ Recueil des données

Les données ont été recueillies en s'aidant du logiciel Softamlo® et son moteur de recherche OphthamoQuery®, utilisé dans le service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens. Il était stipulé dans chaque dossier le type de protocole utilisé (TAE ou PRN).

Les données démographique collectées étaient :

- L'âge
- Le sexe
- La latéralité de l'œil traité
- Le statut du cristallin

G/ Modalité de prise en charge

Pour le protocole en PRN :

La meilleure acuité visuelle avec correction (MAVC) a été mesurée à chaque visite sur l'échelle EDTRS (Early Treatment in Diabetic Retinopathy Study) par un orthoptiste. Les résultats d'acuité évaluée selon l'échelle de Monoyer ont été convertis en score EDTRS afin d'obtenir un score visuel en lettres (annexe 1). Le tonus à air était également pris par un orthoptiste.

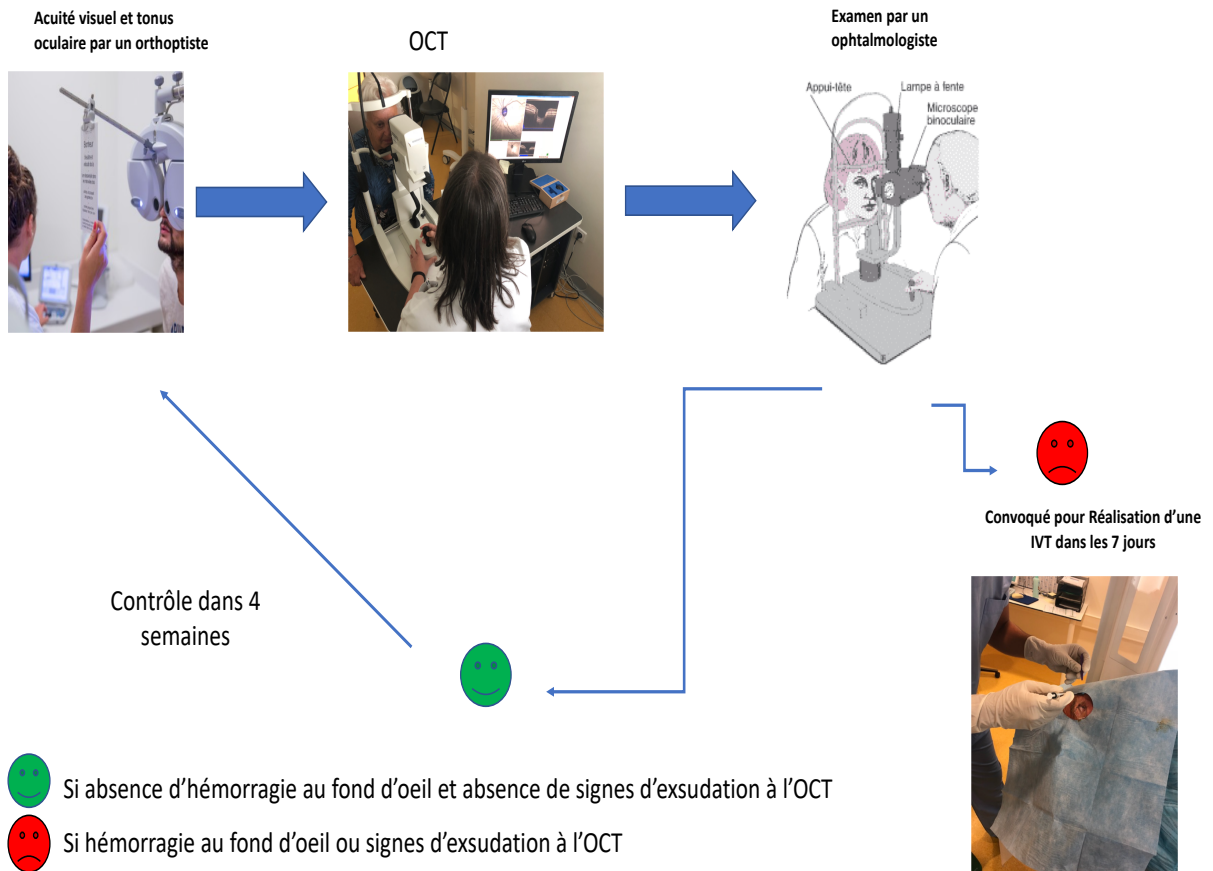
Chaque patient bénéficiait d'un examen au fond d'œil par un ophtalmologiste et d'une tomographie par cohérence optique spectral Domain par un appareil Spectralis® (Heidelberg Engineering) à chaque visite de contrôle.

S'il existait des signes d'exsudations le patient recevait une IVT d'aflibercept 2mg ou de ranimizumab 0,5mg dans un délai de 7 jour et était contrôlé 4 semaines après l'IVT.

S'il n'existait pas de signes d'exsudation le patient était convoqué 4 semaines après (figure 20).

Nous avons comptabilisé comme deux visites différentes un patient qui était vu en consultation et un patient qui recevait une IVT car la consultation et les IVT n'étaient pas réalisées le même jour dans ce protocole.

Figure 20 : Schématisation du parcours patient dans le protocole PRN dans le service d'ophtalmologie du CHU d'Amiens.



Pour le protocole en TAE :

La meilleure acuité visuelle avec correction ainsi que le tonus oculaire ont été mesurés à chaque visite sur l'échelle EDTRS (annexe 2) par un orthoptiste. Les résultats d'acuité visuelle évalués selon l'échelle de Monoyer ont été convertis en score EDTRS afin d'obtenir un scores visuelle en lettres (annexe 1).

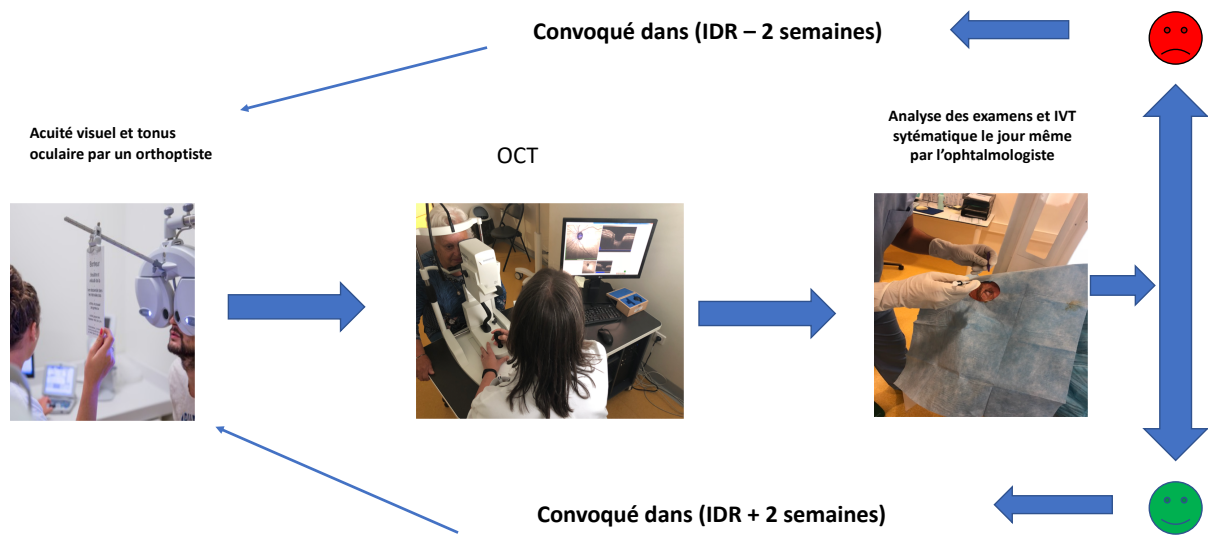
Avec accord de l'ophtalmologiste, une goutte de Mydriaticum® était instillée par l'orthoptiste dans chaque œil du patient à la suite de la prise du tonus oculaire si celui-ci était inférieur à 25 mmHg.

Chaque patient bénéficiait de photo du fond d'œil et d'une tomographie par cohérence optique spectral Domain par un appareil Spectralis® (Heidelberg Engineering GmbH) à chaque visite de contrôle réalisé par l'orthoptiste.

Le patient était ensuite amené en salle d'injection où il recevait de façon systématique et durant la même demi-journée une IVT par un des ophtalmologistes. C'est l'ophtalmologiste injecteur qui analysait les examens sur ordinateur, le patient n'étant pas examiné à la lampe à fente dans ce protocole. S'il existait des signes d'exsudation, l'intervalle entre le prochain contrôle était diminué de 2 semaines (avec un minimum de 4 semaines entre 2 IVT) et s'il n'existait pas de signes exsudatifs, l'intervalle entre le prochain contrôle était augmenté de 2 semaines (avec un maximum de 12 semaines entre 2 IVT). C'est aussi l'ophtalmologiste qui réalisait l'IVT qui prescrivait les prochaines ordonnances d'anti VEGF (figure 21).

Dans ce protocole le patient n'était donc pas examiné à la lampe à fente et seul un ophtalmologiste assurait l'analyse des examens ainsi que l'IVT.

Figure 21: Schématisation du parcours du patient dans protocole TAE au CHU d'Amiens.

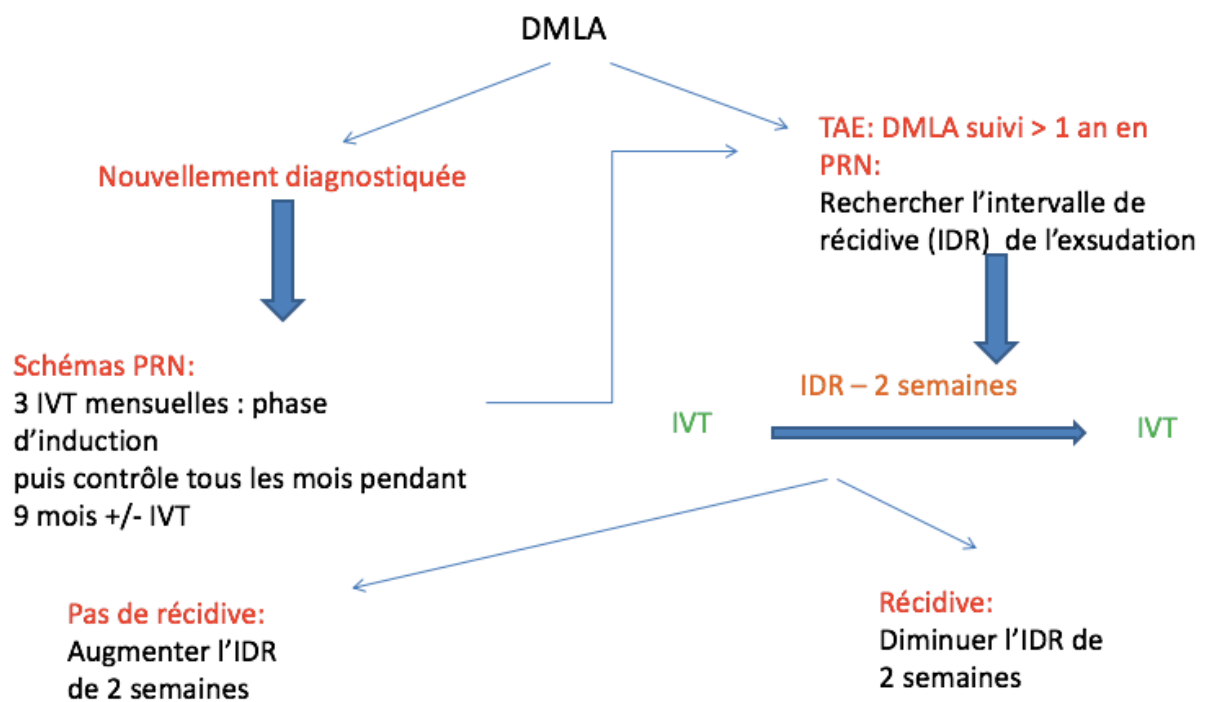


- Si absence d'hémorragie aux photos du fond d'oeil et absence de signes d'exsudation à l'OCT
- Si hémorragie aux photo du fond d'oeil ou signes d'exsudation à l'OCT
- IDR: intervalle de récidence (min 4 semaines: max 12 semaines)

Transition entre le protocole PRN et TAE :

Chaque patient suivi pour DMLA exsudative depuis plus d'un an en protocole PRN pouvait être switcher en protocole TAE. Une estimation de son IDR durant les 12 derniers mois était effectuée et servait d'IDR initial entre 2 IVT (figure 22).

Figure 22: Schématisation de la transition entre le protocole PRN et TAE.



H/ Analyste statistique

Les caractéristiques des patients et du suivi ont été décrites par la moyenne et l'écart-type (ET) pour les variables quantitatives ; et par l'effectif et son pourcentage pour les variables qualitatives.

Le nombre de visite total par patient dans les protocoles PRN et TAE a été comparé en utilisant le test-t (comparaison de deux moyennes).

La non-infériorité du protocole TAE sur l'acuité visuelle par rapport au protocole PRN a été évaluée par l'intervalle de confiance à 95% en formulation bilatérale de la différence moyenne d'acuité visuelle entre les deux protocoles. Compte tenu de la présence de mesures répétées, cette différence a été estimée à l'aide d'un modèle linéaire mixte (avec des effets aléatoires). Ce modèle permet de prendre en compte la dépendance de mesures des données, c'est-à-dire la présence de plusieurs visites pour un même patient et un même œil. Le modèle a été ajusté sur l'âge et le sexe.

Une analyse en sous-groupe a été réalisée afin de tester la non-infériorité du protocole TAE dans chacun des traitements reçus (Ranimizumab ou Aflibercept). Les patients ayant les deux traitements au cours de leur suivi ont été exclus de l'analyse.

Les données manquante de l'acuité visuelle ont été imputées par la dernière observation connue, en suivant la méthode *last observation carried forward*.

Enfin, l'efficacité des deux traitements sur l'acuité visuelle a été évaluée en utilisant également un modèle linéaire mixte. Ce modèle a été ajusté sur l'âge, le sexe et le protocole. L'effet du traitement sur l'évolution de l'acuité visuelle est évalué par l'interaction traitement x temps.

Tous les tests sont bilatéraux au seuil de 5%. Toutes les analyses ont été réalisées sous le logiciel R 3.3.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

III- RESULTATS

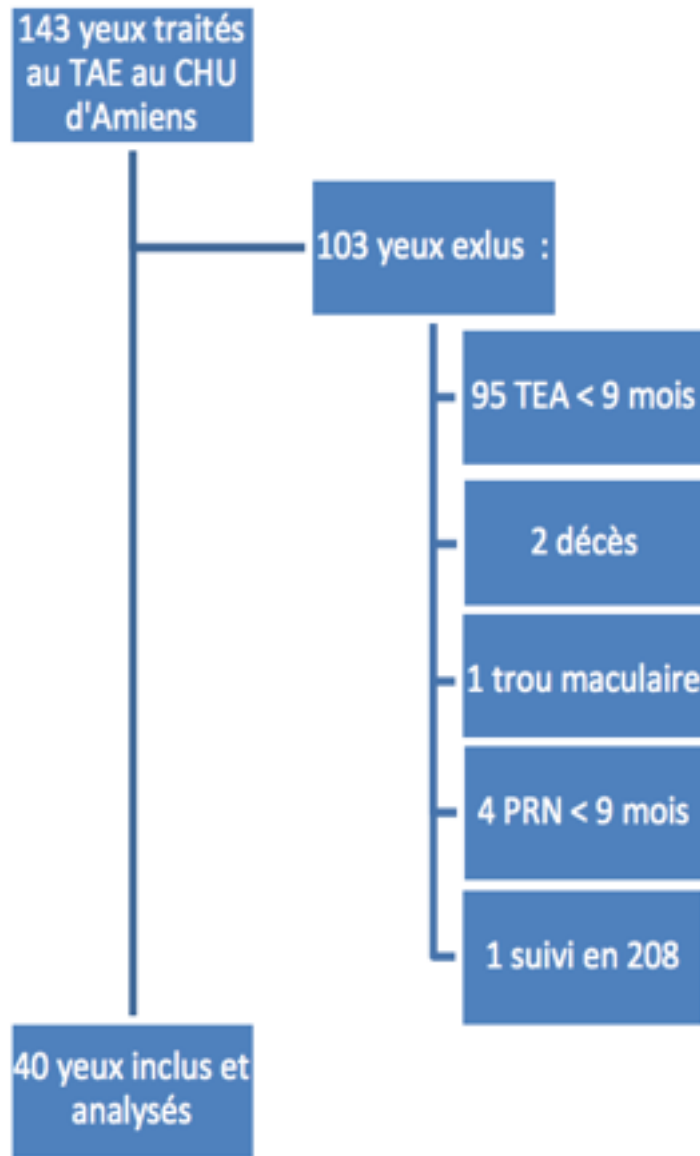
A/ Nombre de patients étudiés

Cent quarante-trois yeux présentant une DMLA exsudative suivis en protocole TAE pendant 12 mois dans l'unité rétiné du Centre hospitalier- universitaire d'Amiens ont été inclus entre mai 2016 et Aout 2018.

Quatre-vingt-quinze (95) patients ont été exclus car ayant une durée de suivi de la DMLA exsudative en protocole TAE pendant une durée inférieur à 12 mois. Deux patients ont été exclus car décédés. Un patient qui a été opéré d'un trou maculaire a également été exclu. Quatre patients ont eu une durée de suivi en protocole PRN inférieure à 9 mois. Un patient n'était pas suivi en PRN mais en schéma fixe tous les 2 mois (2q8) a été exclu.

Au total quarante yeux de trente-sept patients ont été inclus dans l'étude (figure 23).

Figure 23: Flow chart des patients de l'étude



La majorité des patients étaient des femmes (65%) et leur âge moyen était de 80,4 ans (Déviation standard (DS) : 9,6 ans).

Le statut cristallinien a bien été noté mais aucune classification du stade de la cataracte n'a été réalisé. Trente-huit (38%) des patients étaient phake. Aucun patient n'a eu une chirurgie de la cataracte durant le suivi.

Trois patients présentaient une DMLA exsudative bilatérale. Chaque œil a été traité et suivi de façon distincte. Aucune IVT n'a été réalisé le même jour dans les 2 yeux pour prévenir un risque infectieux

L'acuité visuelle initiale était de 60,8 lettres (+/- 17,3 lettres). Neuf patients ont bénéficié d'un switch thérapeutique entre les deux anti VEGF utilisé (tableau 2).

Tableau 2: résumé des caractéristiques générales des patients à l'inclusion.

Paramètre	N (%)
Sexe (F)	24 (65%)
Age moyen ± ET	80,4 ± 9,6
Cataracte	
Œil traité :	14 (38%)
• Droit	
• Gauche	19 (51%)
• Bilatéral	15 (41%)
	3 (8%)
Traitement :	
• Aflibercept	16 (43%)
• Ranimizumab	12 (32%)
• Switch	9 (24%)
Acuité visuelle initial	60,8 ± 17,3

L'acuité visuelle initiale dans le protocole PRN était de 60,5 lettres (+/- 17 lettres) et de 58,1 lettres (+/- 20,4 lettres) dans le groupe TAE avec $p=0,54$ (tableau 3).

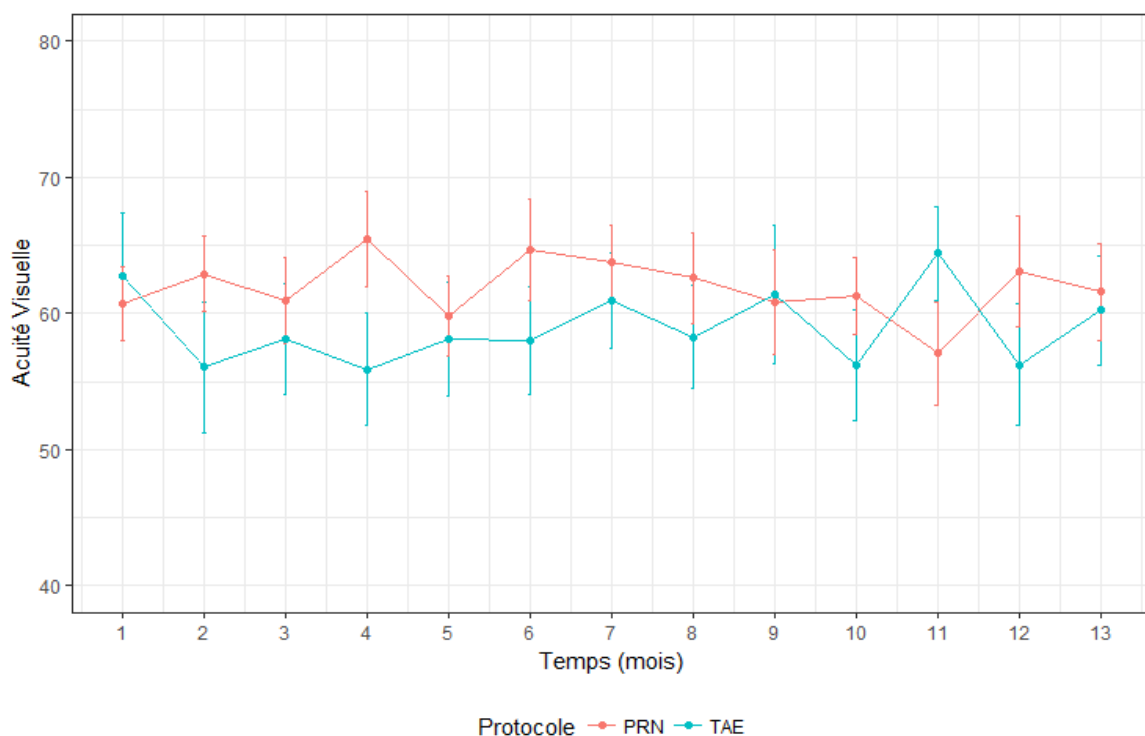
Tableau 3 : Acuité visuelle initiale en fonction de chaque protocole thérapeutique

	Protocole		p
	PRN	TAE	
Acuité visuelle initiale	60,5 ± 17,3	58,1 ± 20,4	0,54

B/ Résultats en terme d'acuité visuelle

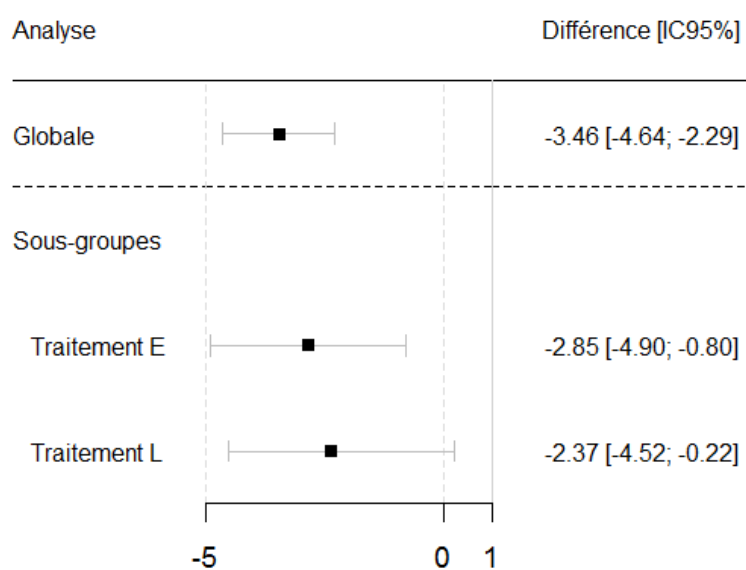
L'analyse comparative des mesures de l'acuité visuelle durant les 12 derniers mois du protocole PRN et les 12 premiers mois du protocole TAE met en évidence une différence entre les deux protocoles de -3,46 lettres. L'intervalle de confiance à 95% de cette différence est compris entre -4,64 et -2,29 (cf figure 24) ainsi cet intervalle ne contient pas la marge de non-infériorité, définie à -5 (figure 24).

Figure 24: Acuité visuelle en fonction du temps selon le protocole thérapeutique.



L'analyse en sous-groupes entre les patients traités par Aflibercept ou Ranimizumab met également en évidence la non infériorité du protocole TAE quel que soit le traitement utilisé. A noter que les patients qui ont eu un switch de traitement au cours des deux années de suivi ont été exclus de l'analyse (figure 25).

Figure 25: Foresplot des analyses de non infériorité.



E : Eylea® (Aflibercept)

L : Lucentis® (Ranimizumab)

Figure 26 : Évolution de l'acuité visuelle de chaque patient en fonction du temps et du protocole thérapeutique.



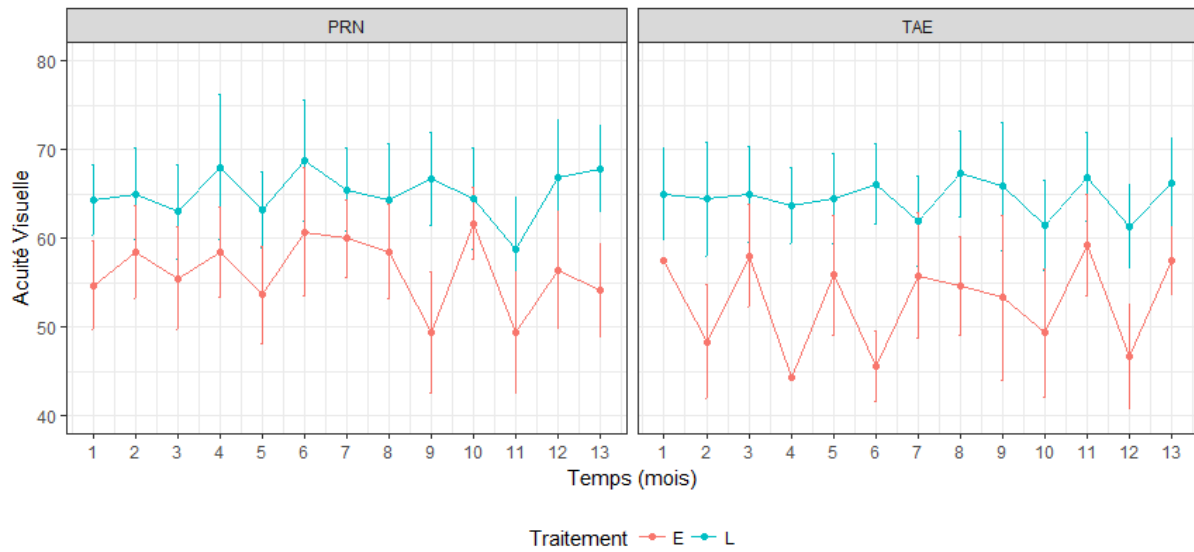
Trois patients (8%) ont eu un gain supérieur à 15 lettres dans le groupe PRN et TAE. Trois patients dans le groupe PRN et deux patients dans le groupe TAE (5%) ont eu une perte supérieure à 15 lettres (tableau 4) .

Tableau 4: Pourcentage de patient ayant gagné ou perdu 15 lettres en fonction des 2 protocoles thérapeutiques.

Gain > 15 lettres	
Protocole PRN	3 (8%)
Protocole TAE	3 (8%)
Perte > 15 lettres	
Protocole PRN	3 (8%)
Protocole TAE	2 (5%)

Il n'y a pas de différence significative d'évolution de l'acuité visuelle entre les traitements aflibercept et ranimizumab. En effet, l'interaction traitement x temps n'est pas significative ($p=0,58$) (figure 27).

Figure 27: Association entre l'évolution de l'acuité visuelle et le traitement reçu.



C/ Caractéristiques du suivi des patients

Les patients suivis en protocole TAE ont eu un suivi de 53,5 semaines (+/- 4,3), ceux en protocole PRN 49,1 (+/- 4,8).

La moyenne entre deux visites était de 6,7 semaines (+/- 2,4) dans le protocole PRN et de 6,8 (+/- 3,4) dans le protocole TAE (tableau 5).

Tableau 5 : Caractéristiques du suivi des patients selon le protocole thérapeutique.

Paramètre	moyenne ± ET
Suivi (semaines)	
Protocole PRN	49,1 ± 4,8
Protocole TAE	53,5 ± 4,3
Délai entre les visites (semaines)	
Protocole PRN	6,7 ± 2,4
Protocole TAE	6,8 ± 3,4

Il y a eu pour le protocole PRN une moyenne de 13,6 visites (+/- 3,1) avec 5,4 IVT versus 7,8 visites (+/- 2,6) et autant d'IVT pour le protocole TAE ($p < 0,0001$) (tableau 6).

Tableau 6 : nombre de visites et d'IVT en fonction du protocole thérapeutique

	Protocole		p
	PRN	TAE	
Nombre moyen de visites	13,6 ± 3,1	7,8 ± 2,6	<0,0001
Nombre moyen d'IVT	5,4 ± 2,3	7,8 ± 2,6	<0,0001

Figure 28: Répartition des IVT au cours du temps.

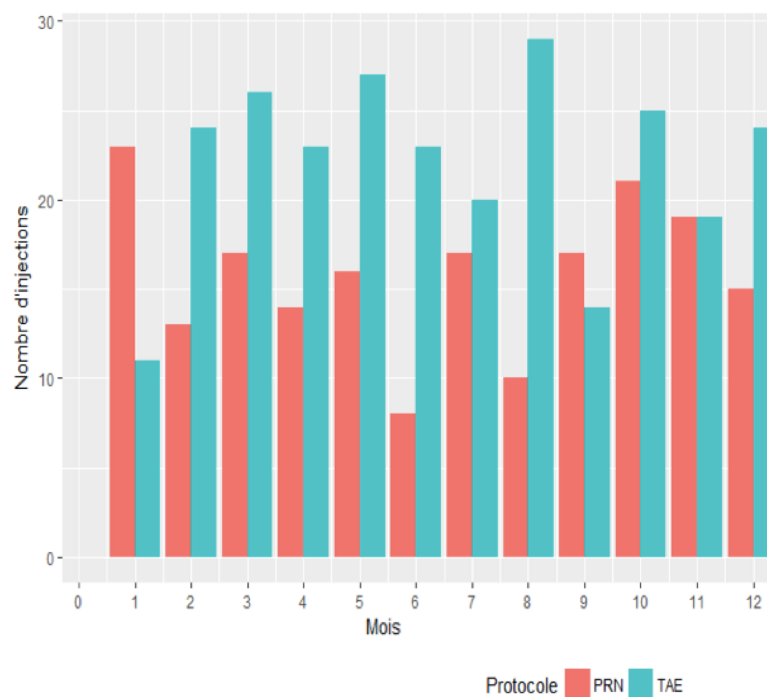
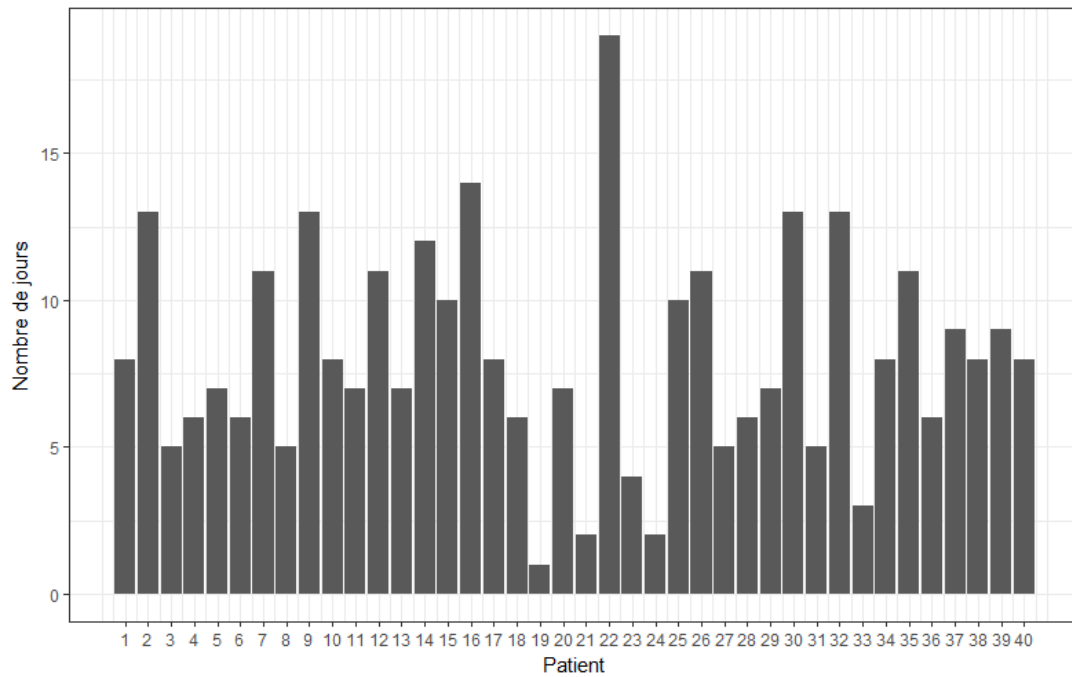


Figure 30 : Diagramme du délai moyen entre diagnostic de récurrence et IVT de chaque patient dans le protocole PRN.



D/ Complications graves

Aucun patient n'a présenté d'hypertonie oculaire, d'inflammation oculaire, d'endophtalmie ni d'accident vasculaire aigue ischémique durant l'étude.

IV- DISCUSSION

Nous avons jugé l'efficacité du protocole TAE par rapport au protocole PRN dans la DMLA exsudative en considérant l'effet sur l'acuité visuelle, le nombre d'IVT, le nombre de visites et la tolérance.

Concernant l'acuité visuelle :

Notre étude montre de façon significative une non infériorité en terme d'acuité visuelle du protocole TAE par rapport au protocole PRN. À 12 mois la différence entre les deux protocoles était de -3,46 lettres. Il n'existait pas de différence significative entre les patients traités par ranimizumab ou aflibercept.

Les valeurs retrouvées dans notre étude étaient comparables à deux études prospectives de phase 3 qui comparaient le protocole TAE à un protocole d'injection fixe mensuelle chez des patients traités par ranimizumab: l'étude TREND et l'étude TREX. L'étude TREND qui comprenait 650 yeux, montrait que le protocole TAE était significativement non inférieur au schéma fixe mensuel avec une variation moyenne de la meilleure acuité visuelle entre le début et la fin de l'étude de 6,2 lettres versus 8,1 lettres respectivement ($p < 0,001$) [31]. L'étude TREX quant à elle présentait également une non infériorité avec une variation d'acuité visuelle de 9,2 lettres versus 10,5 lettres ($p < 0,001$) [32]. Une étude prospective de Barthelmes & al. a récemment analysé 136 yeux traités par aflibercept en TAE et a montré un gain significatif ($p < 0,001$) de 6,0 lettres à 24 mois [33].

Peu d'études ont comparé les deux protocoles thérapeutiques chez un même patient, cependant nos résultats sont concordants avec une étude Suisse de 2016 de Hatz K. & al. qui a analysé rétrospectivement 146 yeux traités par ranimizumab, initialement en PRN puis en TAE et a montré une non infériorité significative ($p < 0,001$) avec une stabilisation de l'acuité visuelle (en décimale) passant de de 0,55 (+/- 0,23) à 0,56 (+/- 0,24) [34].

Un gain de 15 lettres est constaté chez 8% des patients du protocole PRN et TAE. Par ailleurs, respectivement 92% et 95% des patients du protocole PNR et TAE ont présenté une acuité visuelle stable ou une perte de moins de 15 lettres. Ces valeurs sont en partie comparables à celles de l'étude TREX qui ne retrouve pas de différence significative entre les deux

groupes mais qui retrouve une proportion plus importante de patients ayant gagné 15 lettres (20% en protocole fixe et 30% en protocole TAE). Ceci s'explique facilement par le fait que les patients de l'étude TREX étaient naïfs de tout traitement et avaient donc un potentiel de gain visuel plus important [35,36]. Nos patients avaient déjà été traités plus d'un an en majorité avant leur inclusion et donc possédaient un potentiel de gain d'acuité visuelle moins important. Ceci a évité un biais de confusion dans notre étude car la majorité des patients en protocole PRN avaient donc atteints leur gain d'acuité visuel maximal. Nos résultats sont par ailleurs renforcés car bien que l'évolution naturelle de la DMLA exsudative tende vers une baisse progressive de l'acuité visuelle avec traitement [23], on y démontre une non infériorité du protocole TAE.

Plusieurs autres études rétrospectives et prospectives étudiant le ranimizumab ont montré que le protocole TAE améliore de façon durable l'acuité visuelle avec une amélioration moyenne de 9,6 lettres obtenue en un nombre moyen de 8,1 IVT au cours de la première année de traitement optimisant ainsi les fréquences des IVT et de la surveillance [37–42].

Des études antérieures ont suggéré qu'un pourcentage non négligeable de patients souffrant d'une DMLA exsudative maintenait son acuité visuelle avec des protocoles thérapeutiques individualisées en PRN [32,35,36,41]. Cependant, en étude de vraie vie, l'amélioration et le maintien de ces gains d'acuité visuelle est souvent plus faible en raison d'un nombre réduit de retraitements [37].

Concernant les IVT :

Notre étude a montré un nombre moyen d'IVT de 5,4 (\pm 2,3) dans le groupe PRN et de 7,8 (\pm 2,6) dans le groupe TAE ($p < 0,001$). L'étude TREND retrouve des résultats avec une différence similaire entre le groupe TAE (8,7 IVT) et le groupe traité par schémas fixe (11,1 IVT) mais avec un nombre d'IVT moyen plus important du fait que les patients étaient naïf de tout traitement. [31]. Dans l'étude de Hatz K. & al, les patients avaient en moyenne 7,0 IVT en PRN versus 8,8 en TAE [34] ce qui se rapproche des résultats de notre études. En accord avec nos résultats, la méta-analyse de Okada M. & al. les patients du protocole TAE ont nécessité 1,44 IVT de plus sur 13 mois que les patients du protocole PRN [38].

Cette différence entre les deux groupes peut s'expliquer par le fait que le groupe PRN a été probablement sous-traité du fait de la mauvaise observance due à un protocole pénible et

également du fait du délai entre le diagnostic et l'IVT qui était en moyenne de 8,4 jours dans notre étude.

Concernant les visites :

Le nombre moyen de visites a été plus important dans le groupe PRN (13,6) que dans le groupe TAE (7,8). malgré un nombre d'IVT plus important en TAE. Ces résultats sont ceux retrouvés dans plusieurs études. Dans l'étude TREND le nombre moyen de visite était de 8,9 pour le protocole TAE et de 11,2 pour le protocole PRN [31]. Dans l'étude de Hatz K. & al. les patients avaient 12,7 visites en PRN versus 8,8 visites en TAE [34].

Nous rappelons que l'on a comptabilisé comme une visite chaque déplacement du patient à l'hôpital. Ainsi dans le protocole PRN, l'IVT n'était pas réalisée le jour même car elle dépendait des résultats des différents examens fait pendant la consultation et de la décision par l'ophtalmologiste de réaliser ou pas une IVT. Ainsi on a comptabilisé comme une deuxième visite chaque patient qui venait pour se faire injecter contrairement au protocole TAE où l'IVT était réalisée le jour même.

Le délai moyen entre deux visites était quasiment similaire dans notre étude : 6,7 semaines pour le protocole PRN et 6,8 semaines pour le protocole TAE. Nos résultats se rapprochent de l'étude TREND où le délai moyen entre deux visites était de 40,1 jours pour le protocole TAE [31].

Nous avons étudié également le délai entre le diagnostic de récurrence de DMLA exsudative et la réalisation de l'IVT. Celui-ci était en moyenne de 8,4 jours dans le protocole PRN. peut expliquer que les patients en PRN soit sous traités et expliquer également de moins bon résultats fonctionnels.

L'intervalle entre deux IVT était compris entre 4 semaines au minimum et 12 semaines au maximum à l'instar de la description de Richard Spaide dans son étude [30]. Une étude de Fauser S & al. de 2014 portant sur 27 yeux atteints de DMLA exsudative a permis de déterminer la durée de suppression du VEGF dans l'humeur aqueuse de patients traités par aflibercept. Cette durée a été évaluée à 71 jours [39]. Une autre étude de Fauser S. & al. de 2016 portant sur 7 yeux retrouvait une durée moyenne de suppression du VEGF A dans l'humeur aqueuse de 34 jours pour le ranimizumab versus 67 jours pour l'aflibercept [40]. Ces résultats sont évidemment à relativiser compte tenu du faible nombre de yeux étudiées. Cependant, une

augmentation de l'intervalle entre 2 IVT supérieur à 12 semaines a déjà été réalisée par certains auteurs [41]. et pourrait être étudié dans une prochaine étude .

Concernant la tolérance :

Il n'a pas été rapporté d'effet secondaire grave dans notre étude. Cette absence s'explique par le faible nombre de patients. Nous rappelons que pour détecter un effet secondaire rare, il est important d'avoir un effectif important afin d'obtenir une puissance statistique suffisante. Concernant l'endophtalmie, complications la plus redoutable en ophtalmologie, un patient de l'étude TREND qui était traité par le schémas fixe mensuel en a présenté une [31]. Nous avons précédemment que dans le protocole TAE le nombre d'IVT était plus important ce qui augmente statistiquement le risque de complications. Mais celles-ci restent très rare.

Les limites de notre étude :

La limite de notre est représentée par la période de suivi du traitement qui est de 12 mois en TAE et de façon rétrospective. Nous pouvons supposer qu'une période plus longue aurait permis de démontrer une plus grande réduction du poids du traitement. Mais malgré cette limite, notre étude a démontré une non infériorité en terme d'acuité visuelle et un nombre de déplacements moins important dans le groupe TAE ce qui diminue une prise en charge lourde chez des patients âgés, ayant souvent de nombreuses comorbidités et nécessitant prise en charge pour leur déplacement.

Une autre limite est le nombre de patients inclus. Cependant, cette limite est pondérée par le fait que chaque patient a été son propre témoins ce qui double le nombre de yeux inclus d'un point de vue statistique.

Enfin le nombre de visites aurait pu être moindre dans le groupe TAE si des IVT bilatérales avaient été effectuées pour les patients ayant une DMLA exsudative bilatérale avec le même IDR au niveau des deux yeux. Pour simplifier la prise en charge, certaines équipes injectent le patient dans les 2 yeux en se basant sur l'IDR le plus court. Cela induit un sur-traitement d'un des yeux mais limite le déplacement du patient.

La future question qui peut se poser est que faire lorsque l'IDR est à 12 semaines et qu'il n'existe plus de récurrence exsudative de la DMLA sur plusieurs contrôles ? Patel & al. recommande l'arrêt des IVT (schéma TAE) s'il y a une absence d'exsudation après 3 IVT consécutives réalisées avec un intervalle maximal de 12 semaines et persistance de l'absence d'exsudation après une autre IVT réalisée 12 semaines plus tard (soit un total de 48 semaines sans récurrences exsudative). Par contre, il ne donne pas de recommandation quant au rythme des visites de suivi [42].

V- CONCLUSION

Notre étude démontre qu'une surveillance mensuelle n'est pas toujours nécessaire pour la réussite du traitement dans la DMLA exsudative. Les variations dans les exigences de retraitements des patients indiquent qu'une surveillance mensuelle ou fréquente peut ne pas être indispensable. Notre protocole TAE prend en compte ces différentes exigences des patients. Il permet ainsi un planning de surveillance adapté, une meilleure adhésion au traitement, des résultats en terme d'acuité visuelle similaire qu'en PRN, une diminution du nombre de déplacements des patients à l'hôpital ainsi qu'à long terme une probable diminution du nombre d'IVT et du coût de cette pathologie pour la société.

V- BIBLIOGRAPHIE

- [1] Schachat AP, Hyman L, Leske MC, Connell AM, Wu SY. Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* 1995;113:728–35.
- [2] Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106-116. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- [3] Augood CA, Vingerling JR, de Jong PTVM, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* 2006;124:529–35. doi:10.1001/archopht.124.4.529.
- [4] Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, de Jong PTVM, Rahu M, Seland J, et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* 2007;114:1157–63. doi:10.1016/j.ophtha.2006.09.022.
- [5] Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:486–95. doi:10.1016/j.ajo.2003.11.069.
- [6] Schachat AP, Hyman L, Leske MC, Connell AM, Wu SY. Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* 1995;113:728–35.
- [7] Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:371–89.
- [8] Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697–704.
- [9] Jonasson F, Fisher DE, Eiriksdottir G, Sigurdsson S, Klein R, Launer LJ, et al. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment susceptibility study. *Ophthalmology* 2014;121:1766–72. doi:10.1016/j.ophtha.2014.03.013.
- [10] 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;120:338–46.

[11] 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;104:7–21.

[12] Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1993;111:1200–9.

[13] 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;131:541–60.

[14] 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:e101072.

[15] 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. [16] Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239–48. [17] 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;150:315–324.e1..

[18] Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57–65.e5.

[19] 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;355:1432–44.

[20] 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;118:831–9.

[21] 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;121:193–201.

[22] 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;119:1175–83.

[23] Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:2181–92.

[24] 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;117:2134–40.

[25] 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;34:1531–8.

[26] 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;35:1489–506.

[27] 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;159:3–8.e1.

[28] Gianniou C, Dirani A, Ferrini W, Marchionno L, Decugis D, Deli A, et al. Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration: how to alleviate the clinical burden with maintained functional results. *Eye Lond Engl* 2015;29:450–1.

[29] Parvin P, Zola M, Dirani A, Ambresin A, Mantel I. Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration treated with Aflibercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 2017;255:2127–34.

[30] Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:679–80.

[31] Silva R, Berta A, Larsen M, Macfadden W, Feller C, Monés J, et al. Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results with Ranibizumab from the TREND Study. *Ophthalmology* 2018;125:57–65.

[32] Wyckoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, et al. Prospective

Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology* 2015;122:2514–22.

[33] Barthelmes D, Nguyen V, Daien V, Campain A, Walton R, Guymer R, et al. Two year outcomes of « TREAT AND EXTEND » intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa* 2018;38:20–8..

[34] Hatz K, Prünke C. Changing from a *pro re nata* treatment regimen to a treat and extend regimen with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2016;100:1341–5.

[35] 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;117:2134–40. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.032.

[36] Toalster N, Russell M, Ng P. A 12-month prospective trial of inject and extend regimen for ranibizumab treatment of age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa* 2013;33:1351–8.

[37] Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118:663–71.

[38] Okada M, Kandasamy R, Chong EW, McGuinness M, Guymer RH. The Treat-and-Extend Injection Regimen Versus Alternate Dosing Strategies in Age-related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2018;192:184–97.

[39] Fauser S, Schwabecker V, Muether PS. Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014;158:532–6.

[40] Fauser S, Muether PS. Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. *Br J Ophthalmol* 2016;100:1494–8.

[41] Arendt P, Yu S, Munk MR, Ebnetter A, Wolf S, Zinkernagel MS. EXIT STRATEGY IN A TREAT-AND-EXTEND REGIMEN FOR EXUDATIVE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina Phila Pa* 2017.

[42] Patel PJ, Devonport H, Sivaprasad S, Ross AH, Walters G, Gale RP, et al. Aflibercept treatment for neovascular AMD beyond the first year: consensus recommendations by a UK expert roundtable panel, 2017 update. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2017;11:1957–66.

VII ANNEXES



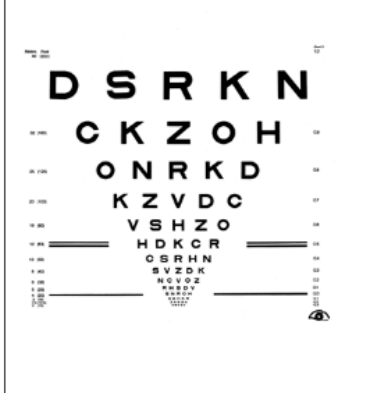
Annexe 1 : Table de conversion en échelle EDTRS et Monoyer.

	NOTATION INDÉPENDANTE DE LA DISTANCE	NOTATION INDÉPENDANTE DE LA DISTANCE	NOTATION INDÉPENDANTE DE LA DISTANCE	NOTATION INDÉPENDANTE DE LA DISTANCE	NOTATION INDÉPENDANTE DE LA DISTANCE	NOTATION DEPENDANTE DE LA DISTANCE	NOTATION DEPENDANTE DE LA DISTANCE	NOTATION DEPENDANTE DE LA DISTANCE
Catégorie OMS	α = angle visuel ou Angle de Résolution Minimum (ARM - MAR) en minutes d'arc (') (1)	Valeur Log MAR (1)	Notation Monoyer (2)	Fraction décimale (3)	Score ETDRS	Notation de Snellen distance de mesure à : 2 mètres	Notation de Snellen distance de mesure à : 4 mètres	Notation de Snellen distance de mesure à : 20 pieds
Cat 5 Cécité totale		+2,6	pas de perception lumineuse					
Cat 4 : Cécité presque totale	200	+ 2,3	1/200 (voit bouger la main)	0,005				20/4000
	120	+ 2,1	1/120	0,008		2/240	4/480	20/2400
	100	+ 2	1/100 (CLD à 30 cm)	0,010		2/200	4/400	20/2000
	80	+ 1,9	1/80	0,0125		2/160	4/320	20/1600
	60	+ 1,8	1/60	0,016		2/120	4/240	20/1200
Cat 3 : Cécité partielle	50	+ 1,7	1/50 (CLD à 1 m)	0,020		2/100	4/200	20/1000
	40	+ 1,6	1/40	0,025	5	2/80	4/160	20/800
	30	+ 1,5	1/30	0,033	10	2/60	4/120	20/600
	25	+ 1,4	1/25	0,04	15	2/50	4/100	20/500
Cat 2 : Baisse de vision, malvoyance, amblyopie bilatérale : déficience sévère	20	+ 1,3	1/20	0,05	20	2/40	4/80	20/400
	16	+ 1,2	1/16	0,063 (0,06)	25	2/32	4/63	20/320
	12,50	+ 1,1	1/12	0,08	30	2/25	4/50	20/250
Cat 1 : Baisse de vision, malvoyance, amblyopie bilatérale : déficience moyenne	10	+ 1	1/10	0,10	35	2/20	4/40	20/200
	8	+ 0,9	1,25/10	0,125	40	2/16	4/32	20/160
	6,30	+ 0,8	1,6/10	0,16	45	2/12,5	4/25	20/125
	5	+ 0,7	2/10	0,20	50	2/10	4/20	20/100
	4	+ 0,6	2,5/10	0,25	55	2/8	4/16	20/80
Vision rapprochée correcte	3,20	+ 0,5	3,2/10	0,32 (0,3)	60	2/6,3	4/12,5	20/63
	2,50	+ 0,4	4/10	0,40	65	2/5	4/10	20/50
	2	+ 0,3	5/10	0,50	70	2/4	4/8	20/40
	1,60	+ 0,2	6,3/10	0,63 (0,6)	75	2/3,2	4/6,3	20/32
Vision normale	1,25	+ 0,1	8/10 (7/10)	0,80	80	2/2,5	4/5	20/25
	1	0	10/10 (9/10)	1	85	2/2	4/4	20/20
	0,80	- 0,1	12,5/10	1,25	90	2/1,6	4/3,2	20/16
	0,63	- 0,2	16/10	1,6	95	2/1,25	4/2,5	20/12,5
	0,50	- 0,3	20/10	2	100	2/1	4/2	20/10

Annexe 2 : Echelle ETDRS

L'échelle ETDRS : la référence dans la mesure de l'acuité visuelle dans la DMLA

Les échelles ETDRS, au nombre de trois, ont été conçues il y a vingt ans et leur intérêt a été démontré pour la première fois au cours de l'étude « **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study** », dont elles ont gardé le nom.

		
ETDRS R : réfraction	ETDRS 1 : œil droit	ETDRS 2 : œil gauche

L'échelle R sert à mesurer la réfraction du patient, l'échelle 1 à tester l'œil droit et l'échelle 2 l'œil gauche. Chaque échelle présente 14 lignes de 5 lettres chacune. Les lettres de chaque ligne sont plus hautes que celles de la ligne inférieure d'un coefficient constant (égal à 1,2589, racine cubique de 2). L'une des principales caractéristiques des échelles ETDRS découle de ce choix : une **baisse d'acuité visuelle de trois lignes** équivaut à un **doublément de l'angle visuel**, quelle que soit l'acuité visuelle d'origine. Le côté gauche de chaque échelle indique pour chaque ligne l'acuité visuelle de Snellen correspondante. L'échelle utilisée (une seule à la fois) est installée sur une boîte lumineuse.

Résumé

Évaluation en condition de vraie vie du treat and extend chez les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge au centre hospitalo-universitaire d'Amiens

Introduction : La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une pathologie ophtalmologique chronique et fréquente touchant plus de 600 000 personnes en France. Dans sa forme exsudative elle se traite principalement par des injections intra vitréennes (IVT) d'anti Vascular Endothelium Growth Factor (VEGF). Il existe plusieurs schémas thérapeutiques notamment un schéma réactif pro re nata (PRN) et un schéma réactif le treat and extend (TAE). L'objectif principal de cette étude était d'évaluer en condition de vraie vie l'acuité visuelle à un an des patients atteints de DMLA exsudative traités en TAE par anti VEGF. **Méthode :** Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, de non infériorité, incluant et comparant des patients suivis pour une DMLA exsudative traités par anti VEGF (ranimizumab 0,5mg ou aflibercept 2mg) du service d'ophtalmologie du centre hospitalier universitaire d'Amiens entre mai 2016 et août 2018 et ayant eu au moins un an de traitement en protocole PRN avant d'être traités selon le protocole Treat and Extend durant un an. **Résultats :** Quarante yeux de trente-sept patients ont été inclus dans notre étude. L'analyse comparative des mesures de l'acuité visuelle met en évidence une différence entre les deux protocoles de -3,46 lettres [IC=95%] ; (-4,64 ; -2,29). Cet intervalle ne contient pas la marge de non-infériorité, définie à -5. Il y a eu pour le protocole PRN une moyenne de 13,6 visites (+/- 3,1) avec 5,4 IVT versus 7,8 visites (+/- 2,6) et autant d'IVT pour le protocole TAE (p<0,0001). **Conclusion :** Cette étude démontre que le TAE est non inférieur au protocole PRN en terme d'acuité visuelle avec un nombre de visites significativement inférieur.

Mots clés : Dégénérescence maculaire liée à l'âge, treat and extend, pro re nata, ranimizumab, aflibercept,

Summary

Real-life evaluation of treat and extend in patients with age-related macular degeneration at the Amiens University Hospital Center

Introduction: Age-related macular degeneration (AMD) is a chronic and common ophthalmological disease affecting more than 600,000 people in France. In its exudative form it is mainly treated by (translation: PAR) intravitreal injection. There are several treatment regimens including pro re nata reactive regimen (PRN) and treat and extend regimen (TAE). The main objective of this study was to evaluate in real life conditions the visual response in patients with exudative AMD who had at least one year of treatment with anti VEGF in PRN protocol and then been followed for at least one year in TAE protocol. **Method:** This was a retrospective, observational, single-center, non-inferiority study, including and comparing patients followed for exudative AMD treated with anti-VEGF (ranimizumab 0.5mg or aflibercept 2mg) from the center's ophthalmology department. university hospital in Amiens between 2016 and August 2018 and having had at least one year of PRN treatment before being treated according to the Treat and Extend protocol for one year. **Results:** Forty eyes from thirty-seven patients were included in our study. Comparative analysis of visual acuity measurements revealed a difference between the two protocols of -3.46 letters [95% CI]; (-4.64; -2.29). This interval does not contain the non-inferiority margin, defined at -5. There was an average of 13.6 visits (+/- 3.1) for the PRN protocol with 5.4 injections versus 7.8 visits (+/- 2.6) and as many injections for the TAE protocol. (p <0.0001). **Conclusion:** This study demonstrates that the TAE is not inferior to the PRN protocol in terms of visual acuity with a significantly lower number of visits.

Keywords: Age-related macular degeneration, treat and extend, pro re nata, ranimizumab, aflibercept,