

# réalités



Mensuel # 201

Cahier 2

• Mars 2013

## OPHTALMOLOGIQUES

# Actualités et innovations 2012 en DMLA

**S.Y. Cohen et C. Morel**

Les données présentées dans ce numéro spécial sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises.  
Les articles sont publiés sous la seule responsabilité des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Edition réalisée avec le soutien institutionnel de



Bayer HealthCare

# réalités

OPHTALMOLOGIQUES

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J.P. Adenis, Pr J.L. Arné, Pr Ch. Baudouin,  
Pr T. Bourcier, Pr A. Brézin, Pr A. Bron,  
Pr E.A. Cabanis, Pr G. Chaîne, Pr B. Cochener,  
Pr J. Colin, Pr Ch. Corbe, Pr G. Coscas,  
Pr C. Creuzot-Garcher, Pr P. Denis, Pr J.L. Dufier,  
Pr A. Gaudric, Pr T. Hoang-Xuan,  
Pr J.F. Korobelnik, Pr P. Le Hoang, Dr S. Liotet,  
Pr F. Malecaze, Pr P. Massin, Dr S. Morax,  
Pr J.P. Nordmann, Pr J.P. Renard, Pr J.F. Rouland,  
Pr J.A. Sahel, Pr G. Soubrane, Pr E. Souied,  
Pr P. Turut, Pr M. Weber

## COMITÉ DE LECTURE

Dr M. Assouline, Dr C. Boureau,  
Dr S. Defoort-Dhelemmes, Dr L. Desjardins,  
Dr B. Fayet, Dr C. Albou-Ganem,  
Dr S. Leroux-les-Jardins, Dr G. Quentel,  
Dr B. Roussat, Dr E. Sellem,  
Dr M. Tazartes, Dr M. Ullem

## COMITÉ DE RÉDACTION

Dr F. Auclin, Dr S.Y. Cohen,  
Dr M.A. Espinasse-Berrod,  
Dr F. Fajnkuchen, Dr J.L. Febbraro,  
Dr M.N. George, Dr J.F. Girmens, Dr Y. Lachkar,  
Dr Y. Le Mer, Dr D.A. Lebuissou, Dr F. Malet,  
Dr M. Pâques, Dr C. Peyre, Dr J.J. Saragoussi,  
Dr R. Tadayoni, Dr F. Vayr

## RÉDACTEURS EN CHEF

Dr Thomas Desmettre, Dr Damien Gatinel

## CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr Thierry Amzallag

## DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr Richard Niddam

## SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

Gaëlle Cauvin

## MAQUETTE, PAO

Marc Perazzi, Dominique Pluquet, Elodie Lelong

## PUBLICITÉ

Dominique Chargy, Vanessa Herpin

## RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales  
91, avenue de la République  
75540 Paris Cedex 11  
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax. : 01 47 00 69 99  
e-mail : ophta@performances-medicales.com

## IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy  
95, boulevard d'Austrasie  
CS 10423 – 54001 Nancy cedex  
Commission paritaire : 0116 T 81115  
ISSN : 1242-0018  
Dépôt légal : 1<sup>er</sup> trimestre 2013



# Sommaire

## Actualités épidémiologiques et cliniques

S.Y. COHEN

Epidémiologie et facteurs de risque de la DMLA 3

Les formes cliniques de la DMLA et leur imagerie 4

La consultation DMLA en 2012 6

## Actualités thérapeutiques

C. MOREL, J. CONRATH, F. DEVIN, B. MORIN

Aflibercept : un nouveau traitement 9

Etudes ranibizumab versus bévaccizumab 11

Résultats à long terme du ranibizumab 13

Ranibizumab : dose renforcée à 2 mg 13

Etudes pivotales versus la pratique réelle 14

PDGF : un avenir prometteur ? 14

IVT et risque infectieux 14

Quel régime d'injections ? 15

DMLA atrophique : le parent pauvre 15

Photo de couverture : Décompensation néovasculaire récente  
d'une DMLA faite de drusen séreux.

Cliché : S.Y. Cohen.



# Actualités épidémiologiques et cliniques

→ S.Y. COHEN

Cabinet d'Ophtalmologie, PARIS.

## Epidémiologie et facteurs de risque de la DMLA

### 1. Epidémiologie

Peu d'études s'intéressent aujourd'hui à la prévalence de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Ces études difficiles à mener et donc rares, en particulier en Asie où la dégénérescence maculaire est souvent confondue avec la vasculopathie polypoïdale choroïdienne.

La Nagahama study a tenté de préciser la prévalence de la DMLA au Japon. Les auteurs évaluent la prévalence des formes précoces à 21,3 % de la population japonaise de plus de 50 ans, tandis que les formes évoluées ne concerneraient que 0,2 % de cette population [1].

### 2. Facteurs de risque génétiques

En revanche, de nombreuses études concernent les facteurs de risque génétiques de la DMLA. Les gènes dont l'association à la DMLA est le mieux documentée sont le *CFH* et un gène localisé sur le bras long du chromosome 10, appelé *ARMS 2*. Ce dernier est particulièrement mystérieux puisque nous ne savons pas actuellement quelle protéine il code et, donc, par quel mécanisme il pourrait intervenir dans la constitution de la maladie. Une étude rapporte l'as-

sociation d'une mutation de ce gène (A69S) qui semble être associée tout particulièrement au risque de DMLA avancée bilatérale [2].

Une autre étude confirme l'association préférentielle des mutations du gène *ARMS 2* avec les formes exsudatives de la DMLA. C'est ainsi que les mutations de ce gène entraînent un risque accru pour toutes les formes sévères de DMLA (atrophique et néovasculaire), mais avec un risque encore plus important pour les formes exsudatives [3]. Concernant le mécanisme d'action de ce gène, un progrès a été noté. Il semble que l'expression de ce gène se fasse de façon privilégiée au niveau de la membrane externe des mitochondries [4].

D'autres études insistent sur l'implication potentielle de certains gènes en tant que facteurs de risque génétiques de la DMLA. C'est ainsi que des analyses du génome entier ont été réalisées et l'une d'entre elles a permis de retrouver 19 loci qui présentent une surreprésentation significative chez les patients atteints de DMLA comparativement à la population générale. Ces gènes peuvent être impliqués dans l'activité du complément, le métabolisme des lipides ou encore l'inhibition de l'angiogenèse [5].

La généralisation des analyses génétiques, à un coût devenant raisonnable

pour les patients, permet aujourd'hui de poser la question de l'utilité du test génétique chez les patients et surtout chez leur entourage. Cette question a été débattue au *Subspeciality Day de l'American Academy* [6]. Il existe en effet un débat aux Etats-Unis sur l'opportunité de dépister la susceptibilité à la DMLA, alors que les moyens de prévention sont actuellement limités aux compléments alimentaires. Cependant, l'association forte du risque de DMLA aux mutations du *CFH* et de l'*ARMS* permet aujourd'hui d'évaluer véritablement un risque, de façon certes encore imparfaite dans la mesure où de nombreux autres gènes semblent potentiellement impliqués dans l'association à un haut risque de DMLA (voir supra). La plupart des spécialistes déconseillent aujourd'hui cette analyse. En effet, en l'absence d'anomalies au fond d'œil, l'association d'une mutation génétique au risque de DMLA est imparfaite. Et, en présence d'anomalie du fond d'œil, les facteurs de risque ophtalmologiques (présence de drusen ou de migrations pigmentaires, etc.) semblent plus importants que les facteurs génétiques pour prévoir le risque de DMLA avancée.

Cependant, de nombreuses sociétés se sont développées dans le but de permettre aux familles de personnes atteintes d'évaluer leur risque personnel.

Chez des patients déjà atteints de forme exsudative de la maladie, l'association des mutations à une résistance aux anti-VEGF n'a été observée que de façon très inconstante. Il n'existe donc pas de raison d'aller tester les gènes, actuellement, chez un patient présentant une forme néovasculaire de DMLA.

### 3. Facteurs de risque systémiques

Les facteurs de risque systémique sont toujours autant étudiés dans la DMLA. A l'ARVO 2012 ont été présentés les résultats d'une grande étude de population, menée aux Etats-Unis : la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [7]. Dans cette étude, 5 604 participants de plus de 40 ans ont été examinés. La prévalence de la DMLA était de 0,98 % et celle de la maculopathie liée à l'âge de 6,9 %. Cette étude a permis de préciser l'existence de nombreux facteurs de risque systémiques associés aux risques de DMLA (de tous types), avec entre autres : l'âge, l'indice de masse corporelle, la tension artérielle diastolique et systolique, le taux de LDL, le cholestérol total, la protéine C-réactive, le tabagisme et les antécédents cardiovasculaires.

#### >>> Aspirine et DMLA

De nombreuses publications ont fait état d'un risque éventuel de DMLA chez les patients prenant de l'aspirine, quelle que soit la raison de cette prescription [8]. Dans l'étude AREDS 2, à l'inverse, la prise d'aspirine semblait être un facteur protecteur vis-à-vis de la DMLA avancée, après correction des possibles facteurs confondants (âge, tabagisme, terrain cardiovasculaire, etc.). Les résultats sont donc assez discordants et une association de la prise d'aspirine à la DMLA paraît donc actuellement improbable [9].

#### >>> Vitamine D et DMLA

Une étude rapporte l'association de l'insuffisance en vitamine D avec la DMLA.

Plus précisément, les dosages sériques en vitamine D apparaissaient plus bas chez des patients atteints de DMLA, qu'elle soit exsudative ou atrophique, par rapport à des témoins. Cette diminution était encore plus marquée dans le groupe DMLA exsudative [10]. La vitamine D est connue pour pouvoir réduire l'inflammation rétinienne et être capable d'améliorer l'épuration vis-à-vis de dépôts bêta-amyloïdes. La vitamine D3 pourrait ainsi avoir un effet protecteur sur l'inflammation, c'est en tout cas ce que montrent deux études menées chez la souris [11, 12].

#### >>> Oméga 3 et DMLA

Les résultats de l'étude ALIENOR viennent d'être présentés [13, 14]. Il s'agit d'une étude prospective, de population, essayant d'apprécier l'évolution de l'existence de DMLA et la comparant aux résultats des questionnaires alimentaires. Une association inverse entre DMLA sévère et ingestion d'acides gras Oméga 3 a été observée. Cette étude est d'autant plus intéressante qu'un ajustement a été réalisé pour tous les facteurs potentiels (âge, sexe, tabac, activité physique, etc.).

### 4. Facteurs de risque ophtalmologiques

Les facteurs de risque classiques de la DMLA sévère sont toujours l'existence de drusen de grande dimension ayant tendance à la confluence, et leur association à des migrations pigmentaires.

L'étude AREDS a permis d'analyser l'ensemble de ces facteurs chez les patients qui ont développé une dégénérescence maculaire atrophique à la fin du suivi. L'analyse rétrospective des images initiales a montré que, effectivement, les facteurs de risque de l'atrophie géographique sont bien l'existence de drusen de grande dimension à tendance à la confluence, associés à des zones hyperpigmentées [15].

La même étude AREDS a cependant permis d'isoler un phénotype différent d'évolution. Il s'agit de patients présentant une DMLA sévère à la fin du suivi alors qu'ils n'avaient pas de drusen (ou seulement des drusen de petite taille) à l'inclusion. Ces patients développent en règle générale des anomalies pigmentaires dans la région péripapillaire, évoluant en atrophie péripapillaire, s'étendant vers la macula [16].

## Les formes cliniques de la DMLA et leur imagerie

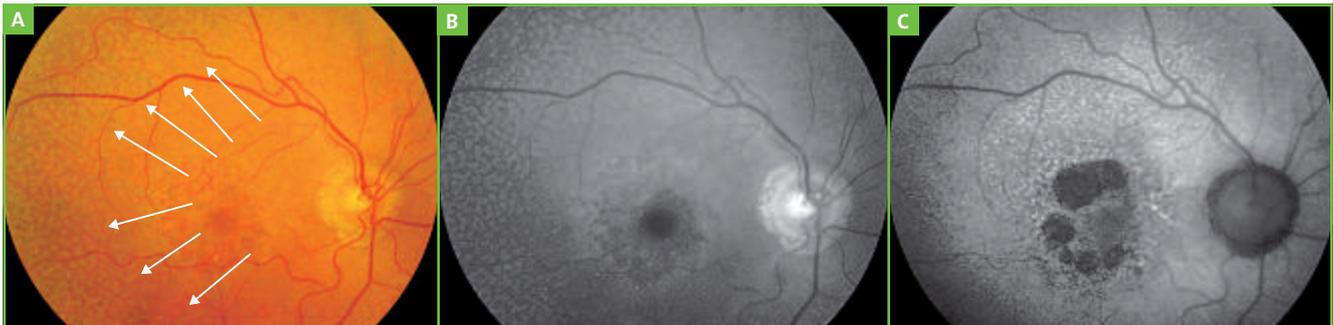
### 1. La maculopathie liée à l'âge

L'analyse combinée par autofluorescence du fond d'œil et par OCT des drusen séreux pourrait permettre de préciser le pronostic des patients. En effet, des zones hyperréfléctives focales peuvent être observées au niveau de la couche plexiforme externe de la rétine. Ces anomalies sont souvent associées à une majoration de l'autofluorescence et elles pourraient constituer un marqueur d'évolution vers les formes plus sévères de la maladie [17].

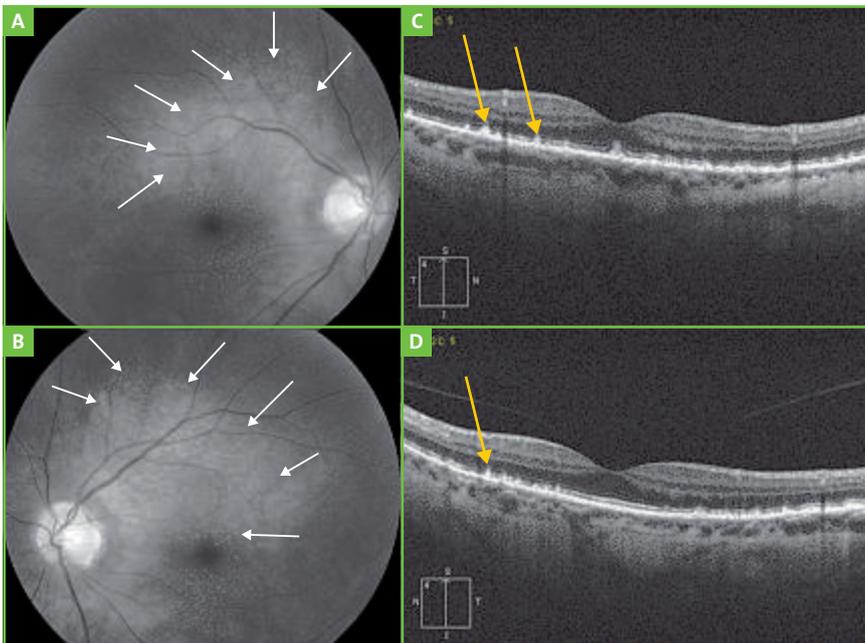
### 2. Le cas des pseudodrusen réticulés

Les pseudodrusen réticulés sont des lésions blanchâtres du fond d'œil, mieux visualisés en lumière bleue, donnant une image de réseau fréquemment observé à la limite externe du pôle postérieur (**fig. 1**) ou au voisinage des vaisseaux temporaux supérieurs (**fig. 2 A et B**). Ils correspondent à des dépôts localisés au-dessus de l'épithélium pigmentaire, visualisés comme tels en spectral domain OCT (**fig. 2 C et D**). Ils sont également appelés dépôts sous-rétiens drusénoïdes pour bien les différencier des drusen séreux, de topographie sous-épithéliale.

Une étude rapporte une très forte corrélation entre le risque de dégénérescence maculaire atrophique et la présence de pseudodrusen réticulés. C'est ainsi que parmi 121 yeux présentant une



**Fig. 1 :** Pseudodrusen réticulés. Cliché en couleur (A), en lumière bleue (B) et en autofluorescence (C). Les pseudodrusen sont situés ici à la limite externe du pôle postérieur (flèches). Ils réalisent un aspect de réseau, bien visible en lumière bleue (B). En autofluorescence, un aspect granité peut être observé à leur niveau (C).



**Fig. 2 :** Pseudodrusen réticulés. Cliché en lumière bleue œil droit (A) et œil gauche (B); coupe OCT verticale, passant par la fovéola œil droit (C) et œil gauche (D). Les pseudodrusen sont situés ici au voisinage des vaisseaux temporaux supérieurs (flèches). En OCT, ils apparaissent sous la forme de dépôts sous-rétiniens (ou préépithéiliaux), prenant souvent la forme de triangle à pointe supérieure (flèches).

DMLA atrophique, 95 % présentaient également des pseudodrusen réticulés observés par autofluorescence du fond d'œil, en autofluorescence classique et infrarouge [18].

Les études longitudinales permettent également de montrer les évolutions possibles de ces plages de pseudodrusen réticulés et leur extension possible qui est souvent associée à un risque supplémentaire de DMLA atrophique [19].

L'origine des pseudodrusen n'est pas encore clairement établie. Cependant, des études montrent l'existence d'une choroïde très amincie dans les aires occupées par les pseudodrusen [20].

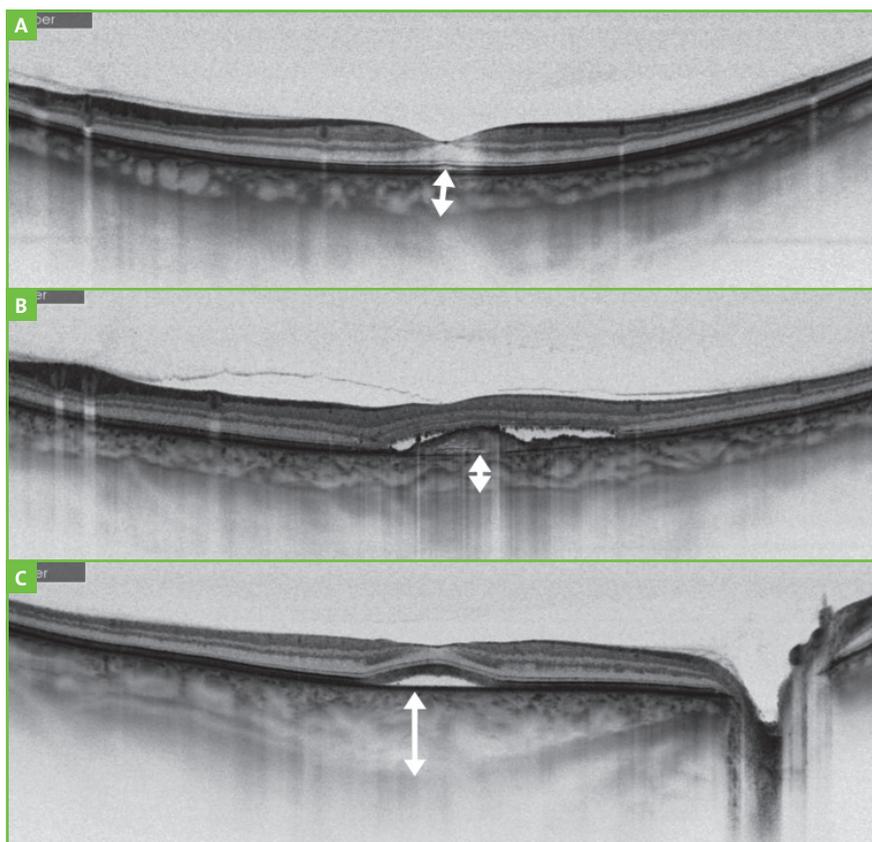
### 3. L'atrophie géographique

L'intérêt des clichés en autofluorescence pour analyser les surfaces atrophiques est connu depuis longtemps. L'intérêt se porte aujourd'hui sur l'existence de

petites zones hyperautofluorescentes. Ces bandes hyperautofluorescentes entourent souvent les plages atrophiques déjà constituées. Leur présence ou l'existence d'un fond choroïdarien irrégulier en autofluorescence seraient associés à un plus grand risque de développement de l'atrophie [21].

### 4. La DMLA exsudative

L'imagerie de la DMLA exsudative repose toujours sur l'association des angiographies (fluorescéine et indocyanine) et de l'OCT. Une nouvelle technique se développe, appelée OCT en face. Il s'agit d'une reconstitution dans un plan des différentes coupes obtenues par OCT spectral domain. Cet examen permet donc de focaliser l'analyse depuis les couches internes de la rétine jusqu'à la choroïde, ce qui donne une image nouvelle et une approche assez révolutionnaire de l'analyse des différentes lésions possibles. C'est ainsi que, dans des cas de décollement de l'épithélium pigmentaire néovascularisé, la visualisation directe de la membrane néovasculaire est apparue possible [22]. Cette technique donne également une excellente visualisation d'anomalies bizarres, appelées tubulations intrarétiniennes. Ces tubulations sont le site d'une DMLA évaluée, qu'elle soit atrophique ou fibrovasculaire. Elles ne doivent pas être confondues avec un œdème intrarétinien. L'OCT en face permet une analyse de ces réseaux de tubulations [23].



**FIG. 3 :** OCT swept source permettant de visualiser au mieux la choroïde qui est normale (A) dans un cas de DMLA (B) et très épaissie dans un cas de choriorétinopathie séreuse centrale (C). Images dues au Dr Sam Razavi.

D'autres innovations apparaissent comme le Doppler OCT à haute pénétration qui pourrait permettre également la visualisation des membranes néovasculaires sans injection de colorant [24].

Les nouveaux OCT permettent également une analyse précise de l'épaisseur de la choroïde, grâce au mode EDI ou aux OCT *swept source*. C'est ainsi que de nombreuses études montrent un amincissement choroïdien dans les différentes formes de DMLA, en particulier dans les formes atrophiques de l'affection. Cet élément pourrait être très utile dans les cas de diagnostic différentiel difficile avec une chorioretinopathie séreuse chronique (CRSC) par exemple (fig. 3). En effet, dans les CRSC, il est de règle d'observer un épaississement cho-

roïdien. C'est également le cas, le plus souvent, dans les vasculopathies poly-poidales choroïdiennes idiopathiques. L'analyse de l'épaisseur choroïdienne est déjà de routine sur de nombreux OCT spectral domain. L'année à venir montrera probablement de nombreux travaux dans ce domaine qui viendront préciser l'utilité de cette mesure.

### La consultation DMLA en 2012

L'arrivée des anti-VEGF a bouleversé l'organisation des consultations DMLA. C'est ainsi que les classiques : "angiographie, laser" ont été progressivement remplacés par une activité "OCT-Fond d'œil ou Rétinographie-Injection intravitréenne (IVT)". Les ophtalmologistes

ont dû également s'adapter constamment à ce que l'on appelle le "flux patient".

Plus de 6 ans après l'introduction des thérapies anti-VEGF, l'organisation de la consultation DMLA dépend considérablement des stratégies de traitement ou de retraitement proposées au patient.

**Voici un bref aperçu des différentes stratégies actuelles :**

- **La stratégie de régime fixe mensuelle**, également appelée Marina et Anchor, est une stratégie dans laquelle tous les patients sont traités mensuellement, quel que soit leur état.

- **La stratégie PRN** (également appelée PrONTO). Cette stratégie a été proposée dans l'étude prospective PrONTO. Elle consiste, après une phase d'induction de 3 injections mensuelles, à surveiller mensuellement les patients avec une mesure de l'acuité visuelle, un OCT et un examen du fond d'œil, souvent matérialisé par une rétinographie. Les décisions de retraitement sont prises sur l'existence d'une baisse d'acuité visuelle, de la présence d'une nouvelle hémorragie, ou de la présence ou la persistance de manifestations exsudatives (détachement séreux rétinien ou œdème intrarétinien). Le "PRN" peut être simple, correspondant à une injection unique en cas de récurrence ; renforcé, avec alors deux ou trois injections systématiques en cas de reprise d'activité néovasculaire ; ou encore capé, avec une injection systématique tous les deux ou trois mois, même en l'absence d'activité néovasculaire.

- **La stratégie Inject and Extend** consiste, après une phase d'induction de trois injections mensuelles, à examiner le patient 6 semaines plus tard avec les éléments décrits plus haut. En présence de signes d'activité néovasculaire, le patient est réinjecté et revu 4 semaines plus tard ; en l'absence d'activité néovasculaire, le patient est réinjecté et revu

8 semaines plus tard. Cette méthode permet donc de diminuer le nombre d'examens nécessaires à la surveillance de l'évolution clinique.

● **Les traitements d'entretien** sont fréquemment proposés lorsque l'intervalle de récurrence propre au patient a été déterminé, avec 2 ou 3 injections programmées, espacées de cet intervalle. Cette notion d'intervalle de récurrence propre au patient était, jusqu'à présent, intuitive et non validée. Elle vient d'être validée dans une étude publiée par Mantel *et al.* [25] montrant que l'intervalle de première récurrence était prédictif des intervalles ultérieurs.

**La consultation DMLA et les examens réalisés à cette occasion vont être très différents en fonction de la stratégie choisie (tableau I) :**

● **Dans une stratégie d'injection mensuelle à régime fixe**, les examens complémentaires n'ont, a priori, aucune place, l'injection étant systématique\*.

● **A l'inverse, dans une stratégie PRN**, les examens sont au premier plan, et en particulier l'OCT. Les patients sont ainsi explorés par une mesure de l'acuité visuelle (au mieux sur une échelle normalisée de type ETDRS), puis par OCT avant d'être examinés par le médecin qui réalise un examen du fond d'œil et/ou une rétinographie en couleur ou en

lumière monochromatique. Cet examen multiple permet de poser l'indication de retraitement ou d'y surseoir.

● **Dans une stratégie de type Inject and Extend**, les mêmes examens sont réalisés. Le résultat ne conduit pas à réaliser ou à différer l'injection, puisque celle-ci est toujours effectuée, mais à décider de la date du prochain rendez-vous qui est à +2 semaines en l'absence d'exsudation ou à -2 semaines en présence d'exsudation ou d'autre signe d'activité néovasculaire. Lorsque l'intervalle de récurrence propre au patient est trouvé, il est fréquent de proposer la réalisation de deux ou trois injections sans réaliser d'examen. Cette méthode permet ainsi de diminuer la charge globale de travail.

La rationalisation du temps de travail est d'autant plus importante qu'apparaissent de nouvelles indications des anti-VEGF. Actuellement, dans les occlusions de veine comme la maculopathie diabétique œdémateuse, il est fréquent de proposer une phase d'induction par 3 injections successives d'anti-VEGF. La mesure de l'acuité visuelle doit être systématique avant ces 3 injections, de façon à décider des injections ultérieures. En effet, dans la maculopathie diabétique, l'évolution de l'acuité visuelle est au premier plan dans les décisions de retraitement, l'imagerie n'intervenant qu'en deuxième intention. Il est actuellement proposé de poursuivre les injections tant que l'on est en "phase de gain", c'est-à-

dire qu'il y a amélioration significative de l'acuité visuelle par rapport à l'acuité de départ. En revanche, lorsque l'acuité visuelle se stabilise avec 3 mesures consécutives stables, il est de règle de stopper les injections et de maintenir une simple surveillance mensuelle de l'acuité visuelle.

Les schémas thérapeutiques de l'occlusion de veine sont moins précis. De plus, deux médicaments administrés par voie intravitréenne coexistent : implant de dexaméthasone et ranibizumab. L'implant de dexaméthasone est habituellement réinjecté tous les 4 mois environ, ce qui diminue considérablement la charge de travail de surveillance par examen OCT. En revanche, une surveillance de l'iris et de la tension intraoculaire est indispensable, au moins au cours des deux premières injections. En cas de traitement par anti-VEGF, il est également de règle de proposer une phase d'induction de 3 injections mensuelles suivies de réinjections à la demande.

Les stratégies de type Inject and Extend sont parfaitement logiques dans ces affections œdémateuses (maculopathie diabétique et occlusions de veine), mais n'ont pas encore été validées.

La prise en charge de ces différentes affections nécessite donc une grande souplesse de la part de l'ophtalmologiste qui doit adapter les différents examens complémentaires pratiqués, à la fois à la pathologie concernée et à la stratégie de retraitement décidée.

Stratégie	Examens	Rôle des examens
Régime fixe	Théoriquement aucun	Utiles en cas de BAV sévère
PRN	AV ETDRS, OCT, FO, rétinographie)	Premier plan. Fixent la décision de retraitement
Inject and Extend	AV ETDRS, OCT, FO, rétinographie)	Second plan. Fixent la date du prochain contrôle
Traitement d'entretien	AV ETDRS, OCT, FO, rétinographie)	Second plan. Vérifient que l'intervalle choisi est inchangé

**TABLEAU I :** Place de la mesure de l'acuité visuelle et des examens complémentaires dans les différentes stratégies de retraitement.

\* Conformément aux Recommandations de bonne pratique HAS publiées en juin 2012, la DMLA exsudative est une pathologie chronique nécessitant un suivi régulier à long terme.

## Bibliographie

1. NAKATA I *et al.* Prevalence of AMD in the Japanese: The Nagahama Study. ARVO 2012; Program number 3807.
2. SCHWARTZ SG *et al.* The ARMS2 A69 S variant and bilateral advanced AMD. *Retina*, 2012; 32 : 1486-1491.
3. SOBRIN L *et al.* Heritability and genome-wide association study to assess genetic differences between advanced AMD subtypes. *Ophthalmology*, 2012; 119 : 1874-1885.

4. BOULTON ME *et al.* ARMS2 association with the mitochondrial outer membrane is reduced in RPE cells exposed to oxidative stress and in AMD. ARVO 2012; Program number 5301.
5. SHU MC *et al.* Meta-analysis of genome-wide association studies identifies 19 loci associated with AMD risk. ARVO 2012. Program number 2259.
6. KIM I. Gene testing and AMD: are we ready to start? *Retina Subspecialty Day*, AAO, 2011.
7. WAGLEY S *et al.* Risk factors for age-related macular degeneration in the US population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2008. ARVO 2012; 3808.
8. DE JONG PT *et al.* Associations between aspirin use and aging macula disorder: the European Eye Study. *Ophthalmology*, 2012; 119: 112-118.
9. CHEW EY *et al.* The association of aspirin use with age-related macular degeneration in AREDS2. ARVO 2012; 1325.
10. ITTY S *et al.* Vitamin D insufficiency in neovascular versus non-neovascular age-related macular degeneration. ARVO 2012; 5182.
11. LEE V *et al.* Vitamin D reduce retinal inflammation and clears amyloid beta systemically in aged mice. ARVO 2012; Program number 1238.
12. LEE V *et al.* Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function. *Neurobiol Aging*, 2012; 33: 2382-2389.
13. MERLE B *et al.* Dietary omega-3 FA and the risk for ARM: the ALIENOR Study. IOVS 2011; 52: 6004-6011.
14. MERLE B *et al.* Plasma omega-3 fatty acids and the risk for age-related macular degeneration: the ALIENOR Study. ARVO 2012; Program number 3813
15. CHEW E. Risk progression of AMD. *Retina Subspecialty Day*, AAO, 2011.
16. SHIH GC *et al.* The development of AMD in participants with no or small drusen in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS). ARVO 2012; Program number 847.
17. GOEBEL AP *et al.* In-vivo mapping of drusen by fundus autofluorescence and spectral-domain optical coherence tomography. ARVO 2012. Program number 845.
18. MARSIGLIA M *et al.* Progression of primary geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration and relation to reticular macular disease). ARVO 2012; Program number 849.
19. STEINBERG JS *et al.* Longitudinal analysis of reticular drusen associated with geographic atrophy in age-related macular degeneration. ARVO 2012; Program number 848.
20. QUERQUES G *et al.* Choroidal changes associated with reticular pseudodrusen. ARVO 2012; Program number 2904.
21. DOMALPALLY A *et al.* Features associated with progression of geographic atrophy (GA) from autofluorescence (AF) images. ARVO 2012; Program number 2053.
22. COSCAS F *et al.* En face enhanced depth imaging optical coherence tomography of fibrovascular pigment epithelium detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012; 53: 4147-4151.
23. WOLFF B *et al.* En-face OCT imaging for the diagnosis of outer retinal tubulations in age-related macular degeneration. ARVO 2012; Program number 2656.
24. HONG YJ *et al.* Non-invasive vascular imaging of exudative macular disease by high penetration Doppler optical coherence angiography. ARVO 2012; Program number 1152.
25. MANTEL I *et al.* Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012 Jun 26. [Epub ahead of print].

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



## Actualités thérapeutiques

→ C. MOREL, J. CONRATH, F. DEVIN, B. MORIN  
Centre Monticelli Paradis, MARSEILLE.

L'année 2012 a été riche en enseignements et événements en ce qui concerne la DMLA. L'aflibercept (VEGF-Trap, Eylea®) est commercialisé sur le marché nord-américain après son agrément par la FDA suite aux études VIEW, et vient d'être autorisé par la Commission européenne en solution injectable dosée à 40 mg/mL. Par ailleurs, les résultats des études CATT et IVAN comparant le ranibizumab (Lucentis®) au bévacizumab (Avastin®) nous ont apporté des éléments solides de réflexion sur la place respective de ces deux molécules dans le traitement de la DMLA. Les données à long terme concernant l'efficacité du ranibizumab sont également aujourd'hui disponibles. Enfin, des études, certes souvent rétrospectives, sur la prise en charge des patients en pratique courante nous permettent d'envisager le meilleur schéma thérapeutique à proposer à nos patients.

### Aflibercept : un nouveau traitement

L'aflibercept (VEGF Trap-Eye) est une protéine de fusion constituée des domaines clés des récepteurs humains VEGFR 1 et VEGFR 2 associés au fragment Fc humain de l'IgG (**fig. 1**). Il piège avec une grande affinité, supérieure à celle des récepteurs natifs, non seulement les diverses isoformes du VEGF

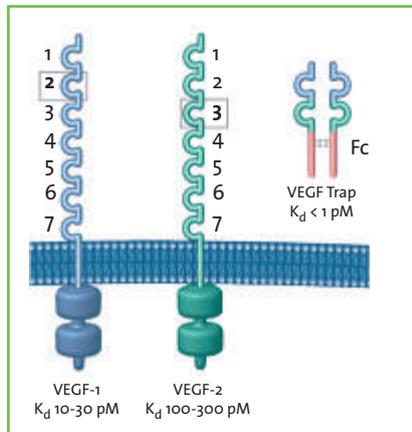


FIG. 1: Aflibercept (VEGF Trap-Eye).

A mais aussi le VEGFB et le PIGF (*Placenta Growth Factor*). L'aflibercept est purifié et spécifiquement formulé

pour les IVT sous forme d'une solution iso-osmotique adaptée à l'environnement intraoculaire.

Les études VIEW (*VEGF-Trap Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD*) – VIEW 1 en Amérique du Nord et VIEW 2 pour le reste du monde – ont permis de montrer la non-infériorité de l'aflibercept par rapport au ranibizumab en termes d'efficacité ainsi qu'un profil de tolérance comparable [1]. Ces études ont été à la base des autorisations de commercialisation.

#### 1. Protocole des études VIEW

Les études VIEW 1 et VIEW 2 ont le même schéma thérapeutique et permettent une analyse groupée. Ces études randomisées, multicentriques et en double

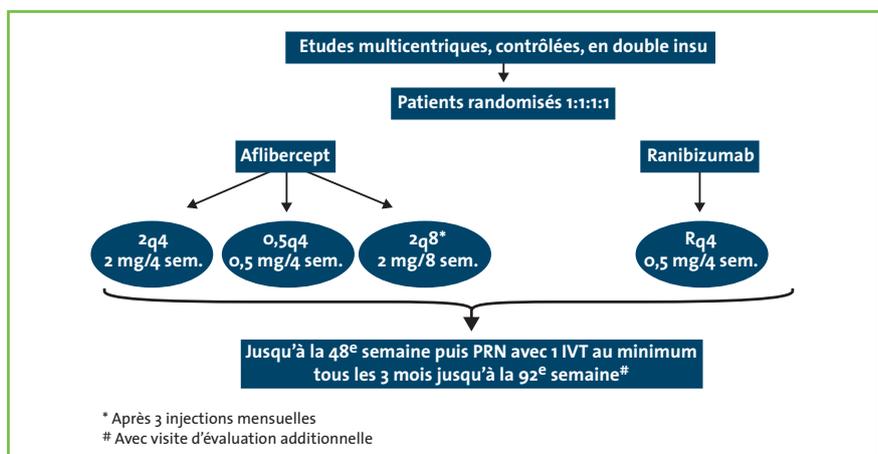


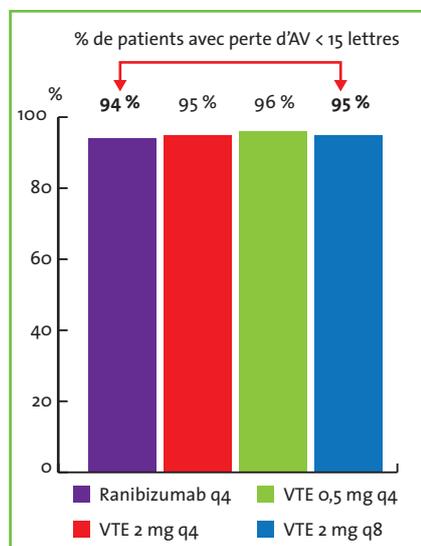
FIG. 2: Protocole des études View 1 et 2.

aveugle comprennent 4 bras (**fig. 2**) : un bras ranibizumab mensuel (Rq4) et trois bras aflibercept; deux avec une injection mensuelle et un dosage de 0,5 (0,5q4) et 2 mg (2q4) et un dernier à un dosage de 2 mg (2q8) avec une injection tous les deux mois après une phase d'induction mensuelle de 3 mois. Après la 48<sup>e</sup> semaine, dans tous les groupes, un schéma PRN (*pro re nata*, injections au besoin) est institué avec au minimum une IVT tous les trois mois jusqu'à la 92<sup>e</sup> semaine (PRN capé).

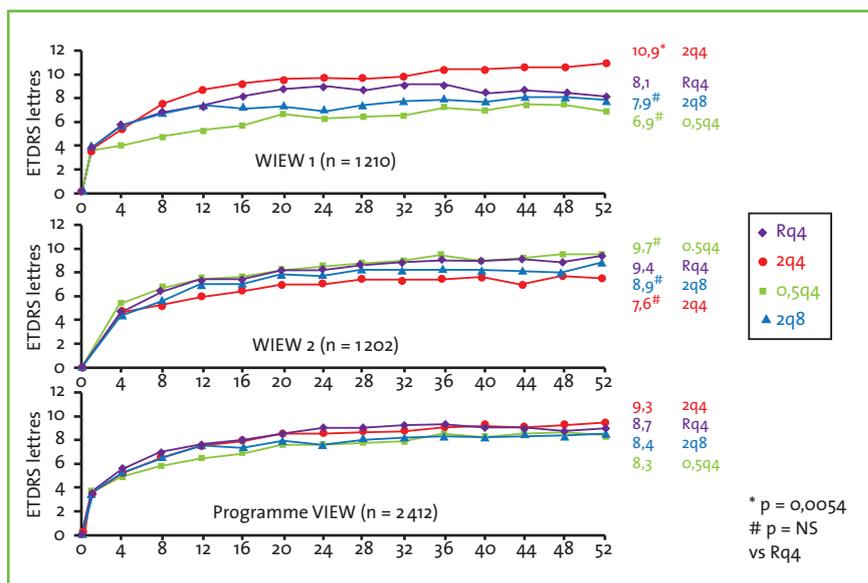
Le critère de jugement principal est la proportion de patients maintenant leur acuité visuelle à la 52<sup>e</sup> semaine (perdant moins de 15 lettres EDTRS par rapport à l'inclusion). Les critères secondaires sont le changement moyen de la mesure d'acuité visuelle corrigée (MAVC) par rapport à l'inclusion et la proportion de patients gagnant au moins 15 lettres. Sur le plan statistique, il s'agit d'études de non-infériorité.

### 2. Résultats des études VIEW

Aucune infériorité n'est mise en évidence pour l'aflibercept par rapport au ranibizumab à la 52<sup>e</sup> semaine. 94 % des patients ont perdu moins de 15 lettres



**FIG. 3 :** Résultats sur le critère de jugement principal à la semaine 52.



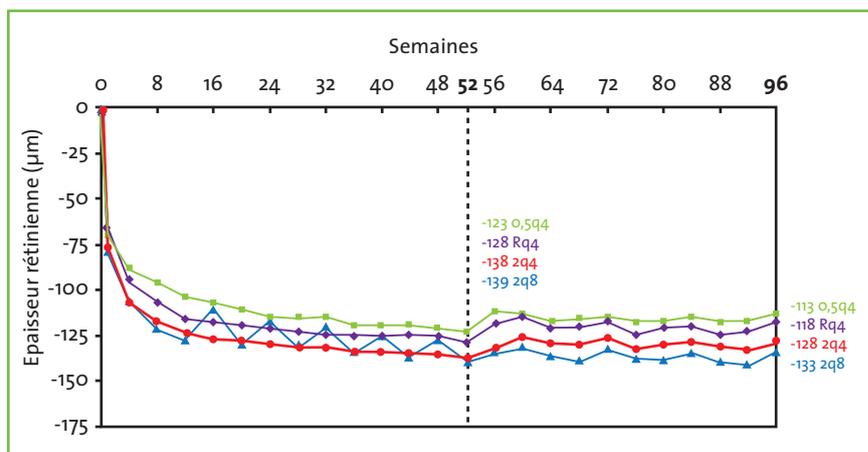
**FIG. 4 :** Evolution de l'AV moyenne de l'inclusion à la semaine 52.

sous ranibizumab contre respectivement 95,96 et 95 % sous aflibercept (**fig. 3**). La variation d'acuité visuelle correspond à un gain de 8,7 pour le ranibizumab et de 8,3 ; 9,3 et 8,4 pour les divers groupes traités par aflibercept (**fig. 4**). Enfin, la proportion de gain d'acuité de 15 lettres et plus est de 32,4 % pour le ranibizumab et de 29,8 ; 33,4 et 31 pour les 3 régimes de traitement par l'aflibercept.

Sur le plan anatomique, on retrouve une diminution de l'épaisseur centrale

rétinienne en OCT, comparable dans les 4 groupes (**fig. 5**). La petite ondulation de la courbe correspond à l'injection d'aflibercept toutes les 8 semaines et traduit une tendance à la reprise exsudative, sans que cela n'ait un impact sur le plan fonctionnel à long terme.

Les résultats à 96 semaines montrent une stabilité de l'effet sur l'acuité visuelle dans les quatre groupes de traitement, malgré le passage en PRN (**fig. 6**). Le nombre d'injections en fin d'étude a



**FIG. 5 :** Changement moyen de l'épaisseur rétinienne.

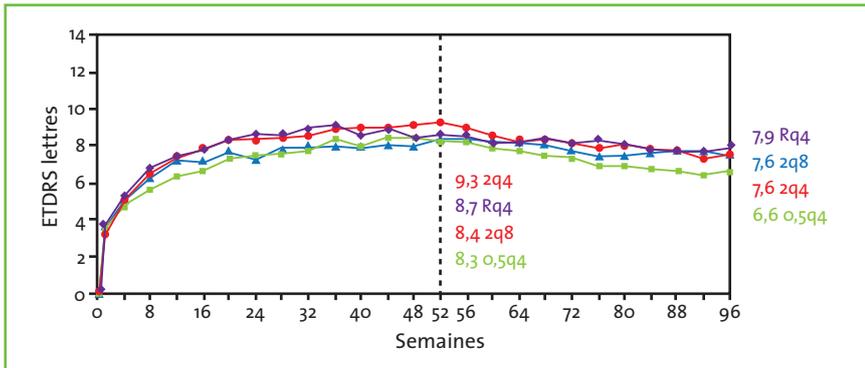


FIG. 6 : Changement moyen de l'acuité visuelle par rapport à l'inclusion.

été de 16,5 pour le ranibizumab, de 16,2 et de 16 pour les groupes aflibercept mensuel à 0,5 et 2 mg et enfin de 11,2 injections pour le groupe 2 mg toute les 8 semaines la première année.

### 3. Tolérance de l'aflibercept

La tolérance de l'aflibercept a été satisfaisante et comparable à celle du ranibizumab, notamment pour les atteintes du système cardiovasculaire. De possibles problèmes liés à l'inhibition du VEGFB et du PIGF ne sont pas apparus après deux ans d'utilisation dans ces études. Le PIGF contribuerait au développement de la néovascularisation choroïdienne [2] alors que Le VEGF B aurait plus un rôle de maintien des vaisseaux qu'un rôle angiogénique. Il a également un effet anti-apoptotique sur différents types de cellules chez la souris et le rat [3].

L'aflibercept commercialisé sous le nom d'Eylea® est autorisé sur le marché américain dans les néovaisseaux choroïdiens de la DMLA par la Food and Drug Administration (FDA) depuis novembre 2011. En Europe, il a reçu l'avis favorable de l'European Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) en septembre 2012 et une AMM européenne en novembre 2012. Eylea® devrait être disponible en France courant 2013. Sa place par rapport au ranibizumab reste à préciser.

## Etudes ranibizumab versus bévacizumab

### 1. Etude CATT

#### ● Protocole

CATT (Comparison of AMD treatment trials) [4] est une étude prospective randomisée de deux ans, qui compare le ranibizumab (Lucentis®) au bévacizumab (Avastin®) lors d'injections mensuelles ou en mode PRN, après une phase d'induction de 3 injections. Elle décrit également l'impact d'un changement de régime vers le PRN après un an de traitement mensuel. De 4 bras la première année, on

passé ainsi à 6 la seconde. Il s'agit d'une étude de non-infériorité. 1 107 patients sur 1 185 ont atteint la fin de l'étude.

Le critère principal de l'étude est le changement moyen d'acuité visuelle, les critères secondaires la proportion de patients qui ont un changement d'acuité de plus de 15 lettres EDTRS, le nombre d'injections, le coût des traitements, la présence de fluide et les variations d'épaisseur centrale en OCT, la variation de taille des néovaisseaux en angiographie à la fluorescéine et la fréquence des effets secondaires locaux et systémiques.

#### ● Résultats CATT 2 ans

A deux ans, il n'est pas trouvé d'infériorité du bévacizumab par rapport au ranibizumab en termes d'acuité visuelle lorsqu'ils sont utilisés de la même façon (fig. 7). Sur les critères secondaires, on retrouve une différence significative en faveur du ranibizumab en ce qui concerne l'épaisseur fovéolaire et le taux de patients ne présentant plus aucun élément exsudatif.

#### ● Le régime mensuel

A deux ans, il existe une différence significative en termes de variation d'acuité

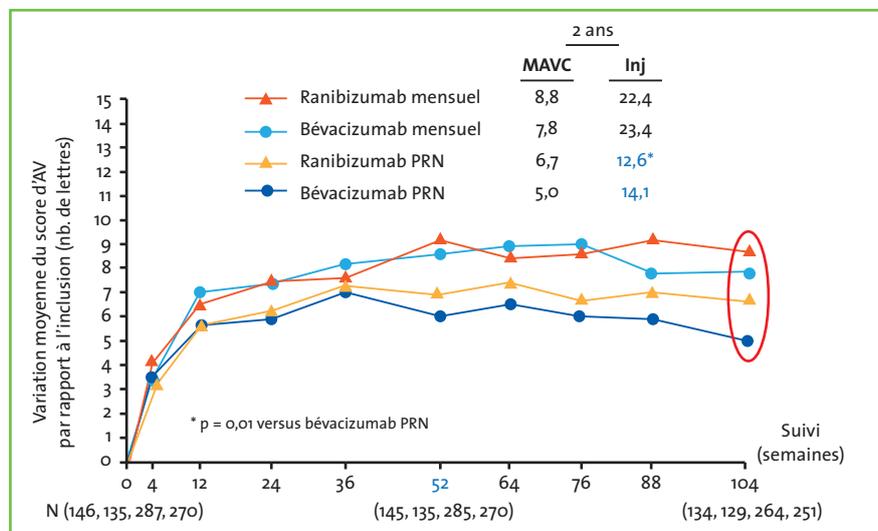


FIG. 7 : Variation moyenne de l'AV.

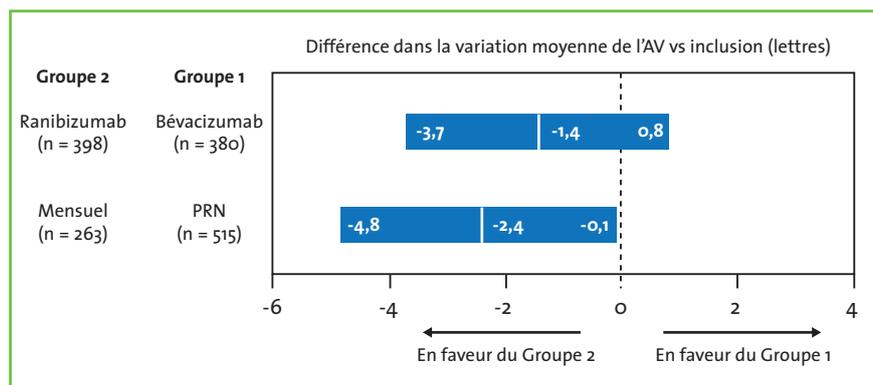


Fig. 8 : Analyse de l'efficacité chez les patients traités avec le même schéma thérapeutique à 2 ans.

visuelle entre le régime mensuel et le régime PRN ( $p = 0,046$ ) en faveur du régime mensuel. Le moindre gain est de 2,4 lettres (fig. 8). Le taux de patients ne présentant plus de fluide en OCT à deux ans est également supérieur dans le régime mensuel ( $p < 0,001$ ). Ce gain, d'importance relative, a été obtenu au prix d'environ 10 injections supplémentaires. De plus, le gain d'un traitement mensuel à un an est perdu à deux ans si l'on est repassé ensuite à un régime PRN. Cela montre que le résultat optimal est obtenu par des injections systématiques mensuelles et que, dès que l'on en fait moins, on perd des lettres d'acuité et on ne retrouve plus les résultats des études pivotales ANCHOR et MARINA. Cela est vrai en moyenne à l'échelle de la population mais pas pour chaque patient individuel. Il paraît donc difficile d'injecter sans réfléchir sans passer à un régime PRN. Il ne faut également pas "surtraiter", d'autant plus que CATT à 2 ans met en évidence un développement d'atrophies géographiques plus important dans le groupe traité mensuellement.

## 2. Etude IVAN

### ● Protocole

IVAN (*Alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularization*) [5] est une étude multicentrique anglaise sur 2 ans, de non-infériorité (seuil de 3,5 lettres) comparant le bêvacizumab au ranibizumab adminis-

tré en mensuel ou en PRN. 600 patients ont été répartis en 4 groupes comme dans CATT. La seule différence consiste au mode PRN qui est ici un PRN renforcé (3 injections mensuelles systématiques si un retraitement est nécessaire).

### ● Résultats intermédiaires à 1 an

Présentés à l'ARVO 2012, ces résultats intermédiaires concernant l'efficacité sur l'acuité visuelle révèlent une non-infériorité du bêvacizumab par rapport au ranibizumab. Le schéma PRN n'est pas non plus inférieur au schéma mensuel (fig. 9).

## 3. Tolérance des traitements évalués

Ces deux études confirment une tolérance générale satisfaisante.

Localement, le risque d'endophtalmie à 2 ans est compris entre 0,07 et 1,2 %, sans différence entre les différents groupes de traitement.

Sur le plan général, l'étude CATT retrouve à deux ans plus d'événements indésirables graves dans le groupe bêvacizumab que dans le groupe ranibizumab, avec essentiellement plus de désordres gastro-intestinaux. L'étude IVAN relève, quant à elle, plus d'accidents thrombo-emboliques ou d'insuffisance cardiaque dans le groupe ranibizumab ( $p = 0,03$ ). Enfin, le taux sérique de VEGF est plus abaissé dans les groupes bêvacizumab, ce qui peut être expliqué par un passage systémique plus important dont les conséquences à long terme sont incertaines.

Ces données contradictoires sont, pour le moment, difficiles à interpréter. Les résultats de IVAN à deux ans et de l'étude française multicentrique GEFAL coordonnée par le Pr L. Kodjikian apporteront peut-être des éléments de réponse.

## 4. Aspects économiques

Les aspects économiques sont à l'origine de ces deux essais thérapeutiques. Dans les deux études, l'avantage est clairement en faveur du bêvacizumab avec un coût du médicament 15 à 37 fois moins cher. Si, en France, en raison des autorisations de mise sur le marché et

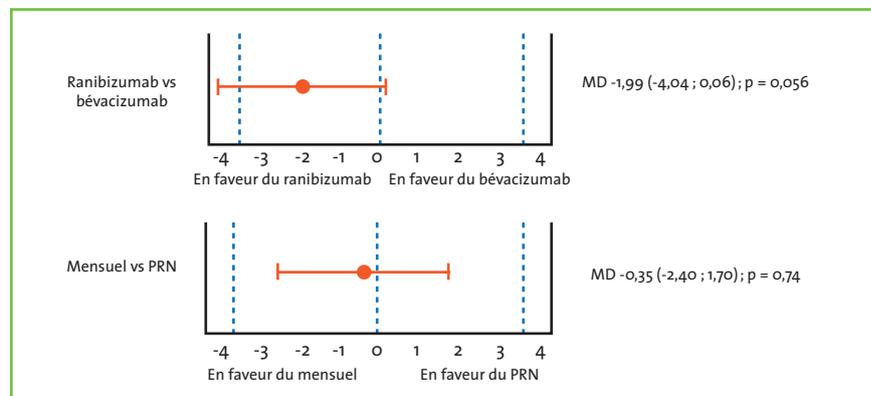


Fig. 9 : Efficacité sur l'AV.

des modalités de remboursement par la Sécurité sociale, l'accès au bévacizumab n'a pas lieu d'être dans la DMLA, l'œdème diabétique et l'œdème des occlusions veineuses (et bientôt les néovaisseaux du myope fort). Ce n'est pas le cas pour tous les pays où le système de soins est moins performant.

En France, le bévacizumab reste néanmoins utile en raison de son faible coût pour les indications de pathologies rares en prescription hors AMM (néovaisseaux idiopathiques, inflammatoires, rubéose, etc.). L'été 2012 a d'ailleurs été marqué par une polémique sur la possible interdiction du bévacizumab en intravitréen. La réaction forte des ophtalmologistes et des instances les représentant a permis de conserver la possibilité d'utiliser le bévacizumab en indication hors AMM. C'est la seule alternative depuis que la nouvelle législation interdit aux laboratoires pharmaceutiques de fournir de échantillons gratuits d'anti-VEGF.

### Résultats à long terme du ranibizumab

L'étude SEVEN UP (*SEVEN-year observational UPdate of macular degeneration*) [6] rapporte le devenir à 7 ans des patients traités par ranibizumab dans les études MARINA et ANCHOR et l'étude de suivi à 4 ans HORIZON. 67 patients sur 155 éligibles ont été inclus dans cette étude prospective, non contrôlée. Certains d'entre eux avaient été traités à la sortie de l'étude HORIZON par bévacizumab (environ un quart) et les autres par ranibizumab. L'analyse des résultats montre une perte moyenne de 8,6 lettres par rapport à l'entrée dans les études MARINA ou ANCHOR et de 10,3 lettres depuis la sortie de l'étude HORIZON (*fig. 10*).

25 % des patients ont une acuité de 20/40 ou plus et 37 % une acuité de 20/200 ou moins. Certains néovais-

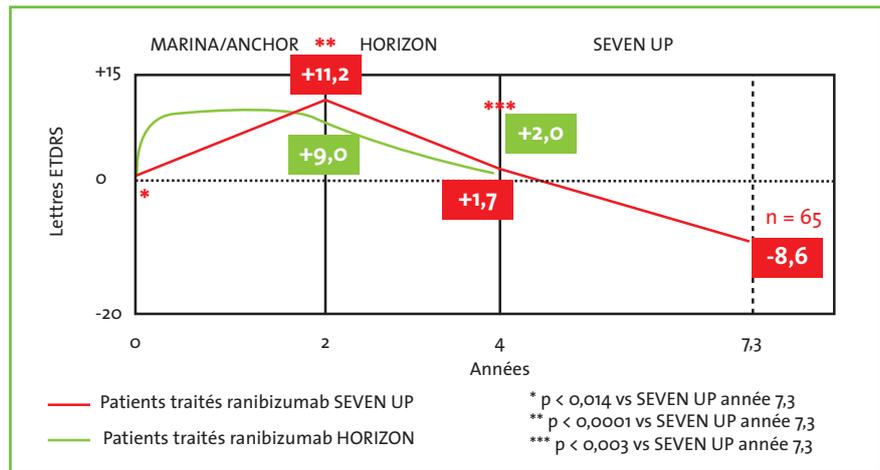


Fig. 10 : Etude SEVEN UP : résultats sur l'AV.

seaux sont encore actifs plus de 7 ans après l'instauration du traitement initial. L'acuité baisse souvent après 4 ans. Cela nous rappelle que le traitement de fond de la dégénérescence maculaire ne se résume pas uniquement à celui de sa complication exsudative.

### Ranibizumab : dose renforcée à 2 mg

L'expérience clinique montre qu'une petite proportion de patients ne répondent pas au ranibizumab. L'étude HARBOR [7] prévue pour 2 ans compare

l'efficacité et la tolérance du ranibizumab 2 mg vs 0,5 mg administrés mensuellement ou en PRN chez des patients ayant des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires secondaires à une DMLA. Le critère principal est la variation de la mesure de l'acuité visuelle corrigée. A 12 mois, l'étude ne retrouve pas d'infériorité du régime PRN 0,5 mg et 2 mg vs 0,5 mg mensuel. La supériorité du 2 mg mensuel par rapport au 0,5 mg mensuel n'est pas démontrée (*fig. 11*). La tolérance est identique dans les 4 groupes de traitement, avec notamment pas plus de problèmes cardiovasculaires pour le dosage 2 mg.

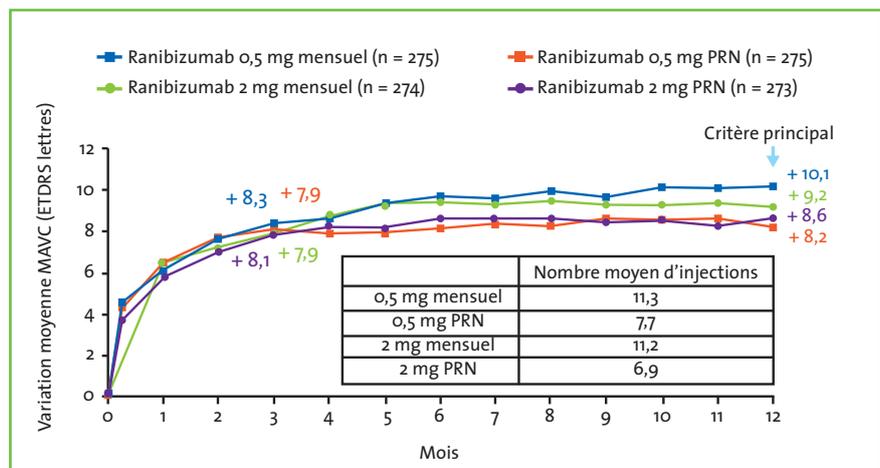


Fig. 11 : Variation moyenne de la MAVC sur 12 mois.

## Études pivotales versus la pratique réelle

L'information apportée au patient repose sur les résultats d'études multicentriques contrôlées. La différence avec notre activité clinique quotidienne et certains profils de patients est en réalité bien différente. Plusieurs études ont essayé de décrire cette différence.

>>> **L'étude AURA** est un essai européen sponsorisé par le laboratoire Bayer. Il s'agit d'une étude multicentrique rétrospective de patients traités par anti-VEGF. La cohorte française porte sur 340 yeux suivis au moins un an et 240 yeux suivis 2 ans. Le gain moyen à un an est de 0,7 lettre pour en moyenne 4,7 injections et 8,8 visites. A deux ans, le gain est de 0,1 lettre pour 13,4 visites et 6,8 injections.

>>> **L'étude LUMIERE** est une étude française, observationnelle, rétrospective, multicentrique portant sur 551 yeux traités par ranibizumab. Aucun patient n'a eu de suivi strictement mensuel (30 j ± 7 j) sur un an. Le gain moyen est de 3,2 lettres pour une moyenne de 5,1 injections et de 8,6 visites. 19,6 patients ont eu un gain d'au moins trois lignes EDTRS.

>>> Enfin, **l'étude LUEUR 2** [8] est une étude française multicentrique prospective portant sur 592 yeux. Pour les 77 patients naïfs suivis à 2 ans, le nombre d'IVT moyen est de 4,6 pour 8,5 injections. Le gain moyen est de -0,6 lettre.

Ces études rapportent des résultats assez décevants. Elles ont le mérite d'avoir modifié les pratiques de beaucoup de cliniciens qui ont pris conscience de l'importance d'un suivi régulier des patients pour obtenir le bénéfice thérapeutique espéré. De plus, la détection précoce des récurrences grâce à la diffusion des OCT spectral domain permet de traiter au plus tôt les patients. Dans ce contexte, l'équipe du Dr S. Y. Cohen a montré l'efficacité de ce suivi strict en comparant deux études observationnelles présen-

A 12 mois	VIEW 1 et 2 et 2q8	LUMIERE	AURA	LUEUR 2	Querques	Cohen 2009	Cohen 2012
Nbre d'yeux	535	551	340	79	96	124	125
Gain moyen d'AV	+8,4	+3,2	+0,7	+1,3	+9	+0,7	+6,0
% gain AV ≥ 3 lignes	31	19,6	-	-	26	8	-
Nbre moyen d'injections	7,5	5,1	4,6	3,3	5,1	3,8	5,0
Nbre de visites	7,5	8,6	8,8	5,4	12	8	7,8

TABLEAU I : Résultats du schéma aflibercept et des études rétrospectives et prospectives à 1 an.

tées en 2009 et 2012 : le gain moyen par patient passe, à 1 an de traitement, de 0,7 lettre à 6 lettres avec un nombre d'injections passant de 3,8 à 5.

Si les injections mensuelles semblent donner le meilleur résultat possible, tout au moins dans les deux premières années, elles semblent difficilement réalisables en pratique réelle. C'est dans ce cadre que se positionne l'arrivée de l'aflibercept dont le schéma thérapeutique recommande une injection tous les deux mois, plus tolérable pour les patients. Le **tableau I** rapporte les résultats du schéma aflibercept et ceux des études rétrospectives et prospectives à 1 an.

## PDGF : un avenir prometteur ?

Le PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) est une cytokine impliquée dans le développement et le maintien des péricytes nécessaires à la formation et à la stabilité des néovaisseaux. Le laboratoire Ophthotech a développé un anti-PDGF (aptamer E 10030). Il est utilisé en association avec les anti-VEGF.

Les résultats d'essais cliniques en phase I et II sont prometteurs. Le gain moyen est de 10,6 lettres dans une phase II qui a inclus 449 patients (trois bras : ranibizumab + PDGF à deux dosages différents [0,3 et 1,5 mg] et ranibizumab + placebo). L'association est meilleure que le traitement par anti-VEGF seul, avec une

diminution de la taille des néovaisseaux chez la grande majorité des patients. Une phase III est prévue prochainement.

## IVT et risque infectieux

Le taux d'endophtalmie après injection intravitréenne (IVT) est faible, mais loin d'être négligeable. Dans CATT, à 2 ans, près de 0,9 % des patients (11 sur 1 185) ont développé une infection endoculaire, un peu moins dans le programme VIEW (0,4 %, 10 patients sur 2 419). Il paraît raisonnable d'estimer le risque à 1/5 000 par injection.

La prévention de ce risque reste un sujet discuté. L'AMM du ranibizumab impose l'instillation d'antibiotiques locaux 3 jours avant et 3 jours après l'injection. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM ex Afssaps) préconise de se rapporter aux AMM des diverses molécules.

L'utilisation des antibiotiques locaux en pré- et postinjection est cependant discutée à la suite de diverses publications. Plusieurs travaux rapportent le risque de sélection bactérienne et le développement de résistance liée à l'utilisation de collyre antibiotique suite à des IVT répétées [9]. Moss [10] a montré que l'utilisation d'antibiotiques topiques avant l'injection, en association avec la polividone, ne faisait pas mieux que la polividone seule en termes de déconta-

mination. Enfin, un traitement topique antibiotique ne permet pas une concentration thérapeutique intravitréenne suffisante [11]. Ainsi, notamment en Amérique du Nord, de plus en plus d'ophtalmologistes n'encadrent plus les IVT par une antibiothérapie locale [12].

### Quel régime d'injections ?

Comme nous l'avons vu dans les essais cliniques de grande envergure, le protocole d'injection est un point essentiel. Il en est de même dans la pratique clinique, le but étant de maintenir un effet thérapeutique maximum avec un nombre d'injections et un suivi minimum. De nombreuses stratégies thérapeutiques sont possibles. En pratique clinique, les régimes les plus rencontrés après une phase d'induction sont le régime PRN (*pro re nata*: traitement selon le besoin), avec différentes modalités possibles et le *Treat and Extend*. La dernière AMM européenne du ranibizumab impose un schéma thérapeutique particulier (**tableau II**), il doit, en

AMM européenne du ranibizumab (septembre 2011): injection mensuelle jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle à 3 contrôles consécutifs. En cas de récurrence, retraitement jusqu'à stabilisation de l'acuité à trois contrôles mensuels successifs. Depuis mai 2011, en France, la décision de retraiter prend en compte aussi les signes cliniques, l'OCT et les données angiographiques.

TABLEAU II.

théorie, être respecté pour bénéficier du remboursement.

### DMLA atrophique : le parent pauvre

L'année 2012 est malheureusement pauvre en avancées thérapeutiques concernant la DMLA atrophique. L'essai de phase III sur le CNTF (*Ciliary Neurotrophic Factor*) est en cours. Les études de phase I portant sur les anti-C5 ne sont pas concluantes. D'autres molécules ayant une action neuroprotectrice (inhibitrice de l'apoptose) ou diminuant la progression de l'atrophie sont également en cours. Elles concernent entre autres le tartrate de brimonidine, la tansospirone, le fenrétidine et les anti-TNF.

Il reste des espoirs à long terme concernant la thérapie cellulaire et les greffes de cellules souches, mais la prudence reste de mise tant que les résultats d'essais thérapeutiques sur un nombre important de patients ne sont pas disponibles. L'année 2013 nous apportera les résultats attendus de l'étude AREDS 2.

### Bibliographie

- VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2012; 119: 2537-2548.
- RAKIC JM, LAMBERT V, DEVY L *et al*. Placenta growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal Neovascularisation. *IOVS*, 2003; 44: 3186-3193.
- LI X, TANG Z, ZHANG F *et al*. VEGF B, A survival, or a angiogenic factor. *Cell Adhesion & Migration*, 2009; 4: 322-327.
- Comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT) research group. Ranibizumab and Bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. Two-year results. *Ophthalmology*, 2012; 119: 1388-1398.
- The IVAN study investigators. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*, 2012; 119: 1399-1411.
- BHISITKUL R, ROFAGHA S, BOYER D *et al*. Year 7 outcomes for ranibizumab-treated subjects in anchor/marina: a multicenter, prospective cohort Study. ARVO, 2012, PN 3679.
- Suner Y, Yau L, Lai P *et al*. HARBOR study: one-year results of efficacy and safety of 2.0 mg versus 0.5 mg Ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. ARVO, 2012, PN 3677.
- COHEN SY, SOUJED EH, WEBER M *et al*. Patient characteristics and treatment of neovascular age-related macular degeneration in France: the LUEUR1 observational study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011; 249: 521-527.
- MILDER E, VANDER J, SHAH C *et al*. Changes in antibiotic resistance patterns of conjunctival flora due to repeated use of topical antibiotics after intravitreal injection. *Ophthalmology*, 2012; 119: 1420-1424.
- MOSS JM, SANISLO SR. A prospective randomized evaluation of topical gatifloxacin on conjunctival flora in patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmology*, 2009; 116: 1498-1501.
- COSTELLO P, BAKRI SJ, BEER PM *et al*. Vitreous penetration of topical moxifloxacin and gatifloxacin in humans. *Retina*, 2006; 26: 191-195.
- WYKOFF C, FLYNN H, ROSENFELD P *et al*. Prophylaxis for endophthalmitis following intravitreal injection: antiseptics and antibiotics. *AJO nov*, 2011: 717-719.

L'auteur a déclaré être intervenant pour les Laboratoires Bayer, Allergan, Bausch+Lomb.

